GUYTON & HALL

TRATADO DE FISIOLOGIA MÉDICA

TRADUÇÃO DA 13ª EDIÇÃO

JOHN E. HALL

ELSEVIER

Ao comprar um e-book da Elsevier, você também adquire, gratuitamente, o código de acesso a materiais complementares on-line em português e/ou inglês.
Para obter seu código de acesso, envie um e-mail para pin@elsevier.com.br informando:

- o seu nome;
- o ISBN deste livro(número de treze dígitos iniciado por 978-85-352- e que está na página de copyright);
- o nome da loja em que comprou este e-book; e
- o número do seu pedido.

Pronto! Você receberá um e-mail com o código de acesso e todas as informações sobre como ativá-lo.

Esse acesso é de uso exclusivo do comprador, limitando-se a um usuário por código de acesso. O compartilhamento de senha é rigorosamente proibido, e qualquer tentativa dessa natureza invalidará a senha. O acesso não pode ser compartilhado, revendido ou divulgado.

Se você está acessando a Biblioteca Digital E-volution da Elsevier, os materiais complementares em português (CDs e/ou DVDs ou recursos on-line) mencionados na capa ou dentro do livro estão disponíveis em Recursos Extras dentro da própria Biblioteca Digital. Não é necessário acessar nenhum site externo.

Os materiais complementares em inglês, eventualmente anunciados na capa ou dentro do livro, estão disponíveis exclusivamente no e-book ou no livro impresso até o lançamento da próxima edição em inglês e/ou português, ou até que esta edição em inglês e/ou português não esteja mais disponível para venda pela Elsevier, o que ocorrer primeiro.

pessoas, incluindo aquelas sobre as quais tenham responsabilidade profissional.

Com relação a qualquer fármaco ou produto farmacêutico especificado, aconselha-se o leitor a cercar-se da mais atual informação fornecida (i) a respeito dos procedimentos descritos, ou (ii) pelo fabricante de cada produto a ser administrado, de modo a certificar-se sobre a dose recomendada ou a fórmula, o método e a duração da administração, e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base em sua experiência pessoal e no conhecimento de seus pacientes, determinar as posologias e o melhor tratamento para cada paciente individualmente, e adotar todas as precauções de segurança apropriadas.

Para todos os efeitos legais, nem a Editora, nem autores, nem editores, nem tradutores, nem revisores ou colaboradores, assumem qualquer responsabilidade por qualquer efeito danoso e/ou malefício a pessoas ou propriedades envolvendo responsabilidade, negligência etc. de produtos, ou advindos de qualquer uso ou emprego de quaisquer métodos, produtos, instruções ou ideias contidos no material aqui publicado.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

H184t
13. ed.

Hall, John E. (John Edward), 1946-
Tratado de fisiologia médica / John E. Hall. - 13. ed. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2017.
1176 p. : il. ; 27 cm.

Tradução de: Guyton and Hall Textbook of medical physiology
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-352-6285-8

1. Fisiologia humana. 2. Fisiopatologia. I. Título.

16-35591

CDD: 612
CDU: 612

À

Minha Família

Por seu apoio abundante, sua paciência, compreensão e seu amor

A

Arthur C. Guyton

Por sua pesquisa imaginativa e inovadora

Por sua dedicação à educação

Por nos mostrar o entusiasmo e a alegria pela fisiologia

E por servir como modelo de papel inspirador

Prefácio

A primeira edição do *Tratado de Fisiologia Médica* foi escrita por Arthur C. Guyton há quase 60 anos. Ao contrário de muitos livros-texto médicos importantes que frequentemente apresentam 20 autores ou mais, as primeiras oito edições do *Tratado de Fisiologia Médica* foram totalmente escritas pelo Dr. Guyton, com o lançamento pontual de cada nova edição, durante um período de aproximadamente 40 anos. O Dr. Guyton tinha o dom de comunicar ideias complexas de forma clara e interessante, que tornou o estudo da fisiologia divertido. Ele escreveu o livro para ajudar os estudantes a aprender fisiologia, e não para impressionar seus colegas de profissão.

Trabalhei em estreita colaboração com o Dr. Guyton por quase 30 anos e tive o privilégio de escrever partes da 9ª e da 10ª edições. Após a trágica morte do Dr. Guyton em um acidente automobilístico, em 2003, assumi a responsabilidade de completar as edições seguintes.

Com relação à 13ª edição do *Tratado de Fisiologia Médica*, segui a mesma meta das edições anteriores – explicar, em linguagem compreensível pelos estudantes, como os diferentes tecidos, órgãos e células do corpo humano atuam em conjunto para a manutenção da vida.

Essa tarefa foi desafiadora e estimulante, já que nosso conhecimento rapidamente crescente da fisiologia continua a desvendar novos mistérios das funções corporais. Avanços na fisiologia celular e molecular tornaram possível explicar muitos princípios fisiológicos na terminologia das ciências moleculares e físicas, em vez de apenas em uma série de separados e inexplicáveis fenômenos biológicos.

O *Tratado de Fisiologia Médica*, todavia, não é um livro de referência que tenta ser um compêndio dos mais recentes avanços da fisiologia. Este é um livro que continua a tradição de ser escrito para estudantes. A obra ressalta os princípios básicos da fisiologia necessários para iniciar uma carreira nas profissões da área da saúde, como medicina, odontologia e enfermagem, bem como de pós-graduação em ciências biológicas e área da saúde. Ele poderá ser também útil para clínicos e profissionais da área da saúde que desejam fazer revisão dos princípios básicos, necessários à compreensão da fisiopatologia das doenças humanas.

Tentei manter a mesma organização uniforme que se mostrou útil aos estudantes no passado e garantir suficiente abrangência do livro, a ponto de os estudantes desejarem utilizá-lo no futuro como base para suas carreiras profissionais.

Espero que este livro transmita a grandiosidade do corpo humano e de suas funções diversas e ainda estimule os alunos a estudar a fisiologia por toda a sua carreira. A fisiologia corresponde ao elo entre as ciências básicas e a medicina. A grande beleza da fisiologia está em que ela integra as funções individuais dos diferentes tecidos, órgãos e células do corpo em um todo funcional, o corpo humano. Na verdade, o corpo humano é muito mais do que a soma de suas partes, mas a vida depende, sobretudo, de sua funcionalidade total, não apenas da atuação das partes corporais, isoladas umas das outras.

Isso nos leva a uma questão importante: Como são coordenados os órgãos e os sistemas distintos para manter o funcionamento adequado de todo o corpo? Felizmente, nossos corpos são dotados de uma vasta rede de controle por *feedback* que atinge os equilíbrios necessários sem os quais não seríamos capazes de sobreviver. O termo *homeostasia* é empregado pelos fisiologistas para descrever esse alto nível de controle corporal interno. Nos estados patológicos, os equilíbrios funcionais são, muitas vezes, seriamente interrompidos, prejudicando a homeostasia. Mesmo quando um só distúrbio atinge o seu limite, todo o corpo perde sua capacidade de sobrevivência. Uma das metas deste livro, portanto, é enfatizar a eficácia e a beleza dos mecanismos de homeostasia do corpo, bem como apresentar suas funções anormais nos processos patológicos.

Outra meta é ser o mais preciso possível. Sugestões e críticas de muitos fisiologistas, estudantes e clínicos, em todo o mundo, testaram tanto a precisão real e efetiva como o equilíbrio do texto. Mesmo assim, em virtude da probabilidade de erros no processamento de milhares de informações, eu gostaria de pedir a todos os leitores que enviassem suas anotações, caso encontrem erro ou inexatidão dos dados. Assim como os fisiologistas reconhecem a importância do *feedback* para o funcionamento adequado do corpo humano, penso que o *feedback*/retorno dos leitores é igualmente importante para a melhoria progressiva de um livro de fisiologia. Às muitas pessoas que já ajudaram, envio meus sinceros agradecimentos. O seu *feedback* tem ajudado a melhorar o texto.

Uma breve explicação a respeito de alguns aspectos da 13ª edição se faz necessária. Embora muitos dos Capítulos tenham sido revisados, incluindo novos princípios da fisiologia e novas figuras para ilustrá-los, o livro foi rigorosamente monitorado quanto à limitação de seu volume, para que ele possa ser utilizado com eficiência, nos cursos de fisiologia, pelos estudantes de medicina e da área da saúde. Muitas das figuras também foram redesenhadas e, atualmente, estão em cores. Além disso, foram selecionadas novas referências principalmente por sua descrição dos princípios fisiológicos, pela qualidade de suas próprias referências e por sua fácil acessibilidade. A bibliografia selecionada, ao fim de cada Capítulo, contêm referências de artigos publicados nas revistas científicas mais recentes, que podem ser acessadas, gratuitamente, no site da internet PubMed, em http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/. O uso dessas referências, bem como das referências cruzadas obtidas desse meio, pode dar ao estudante cobertura quase completa de todo o campo da fisiologia.

O esforço para ser o mais conciso possível necessitou, infelizmente, de uma apresentação mais

simplificada e dogmática de muitos princípios fisiológicos do que eu desejaria em outras circunstâncias. Contudo, a bibliografia pode ser usada para conhecer melhor as controvérsias e as perguntas ainda sem resposta que permanecem na compreensão das diferentes funções do corpo humano, na saúde e na doença.

Outro ponto importante é que o texto foi impresso em dois tamanhos. O texto em corpo normal constitui a informação fisiológica fundamental, que vai ser necessária ao estudante em praticamente todas as suas atividades e em seus estudos médicos. O texto em tipo menor, geralmente com retícula lilás, é de várias áreas diferentes: (1) informações anatômicas, químicas ou outras que são necessárias para a discussão imediata, mas que a maioria dos estudantes vai adquirir em outros cursos; (2) informações fisiológicas de especial importância para alguns campos da medicina clínica; e (3) informação que será de valor para aqueles alunos que desejam estudar determinados mecanismos fisiológicos mais profundamente.

Desejo expressar meus sinceros agradecimentos a muitas pessoas que ajudaram na eleboração deste livro, incluindo meus colegas do Department of Physiology and Biophysics da University of Mississippi Medical Center, que forneceram sugestões valiosas. Os docentes de nossa faculdade e uma breve descrição das pesquisas e atividades educacionais do departamento podem ser encontrados em http://physiology.umc.edu/. Também estou agradecido a Stephanie Lucas por seu excelente trabalho de secretaria e a James Perkins pelas excelentes ilustrações. Michael Schenk e Walter (Kyle) Cunningham também contribuíram para muitas das ilustrações. Agradeço ainda a Elyse O'Grady, Rebecca Gruliow, Carrie Stetz e a toda equipe da Elsevier por sua excelência continuada de editoração e produção.

Por fim, tenho enorme dívida com o Dr. Arthur Guyton pelo grande privilégio de ter colaborado na elaboração do *Tratado de Fisiologia Médica* durante os últimos 25 anos, pela notável carreira na fisiologia, por sua amizade e pela inspiração conferida a todos que o conheceram.

John E. Hall

Sumário

UNIDADE II - Fisiologia de Membrana, Nervo e Músculo

UNIDADE XV - Fisiologia do Esporte

CAPÍTULO 85 - Fisiologia do Esporte

Índice Remissivo

UNIDADE I

Introdução à Fisiologia: Célula e Fisiologia Geral

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 1

Organização Funcional do Corpo Humano e Controle do "Meio Interno"

A fisiologia é a ciência que busca explicar os mecanismos físicos e químicos responsáveis pela origem, pelo desenvolvimento e pela progressão da vida. Cada tipo de vida, desde um vírus simples até a mais alta árvore ou o complicado ser humano, tem suas próprias características funcionais. Portanto, o vasto campo da fisiologia pode ser dividido em fisiologia virótica, fisiologia bacteriana, fisiologia celular, fisiologia vegetal, fisiologia dos invertebrados, fisiologia dos vertebrados, fisiologia dos mamíferos, fisiologia humana e diversas outras subdivisões.

Fisiologia Humana. A ciência da *fisiologia humana* tenta explicar as características e os mecanismos específicos do corpo humano que fazem dele um ser vivo. O próprio fato de nos mantermos vivos é o resultado de complexos sistemas de controle. A fome nos faz procurar por alimento e o medo nos leva a buscar refúgio. Sensações de frio nos impulsionam a procurar calor. Outras forças nos levam a buscar o companheirismo e a reprodução. O fato de sermos seres com sensações, sentimentos e inteligência é parte dessa sequência automática da vida; esses atributos especiais nos permitem existir sob condições amplamente variáveis, que de outro modo tornariam impossível a vida.

AS CÉLULAS COMO UNIDADES VIVAS DO CORPO

A unidade viva básica do organismo é a célula. Cada órgão é um agregado de muitas células

diferentes, mantidas unidas por estruturas de suporte intercelular.

Cada tipo de célula é ajustado especialmente para realizar uma ou algumas funções determinadas. Por exemplo, as hemácias, que totalizam cerca de 25 trilhões em cada ser humano, transportam oxigênio dos pulmões para os tecidos. Embora sejam mais abundantes do que qualquer outro tipo de célula no corpo, cerca de 75 trilhões de células adicionais de outros tipos realizam funções diferentes daquelas das hemácias. O corpo inteiro contém cerca de 100 trilhões de células.

Apesar de as várias células do corpo muitas vezes serem acentuadamente diferentes umas das outras, todas têm certas características básicas comuns. Por exemplo, o oxigênio reage com carboidratos, gorduras e proteínas para liberar a energia necessária para todas as células funcionarem. Além disso, os mecanismos químicos gerais para transformar nutrientes em energia são, basicamente, os mesmos em todas as células, e todas as células liberam produtos de suas reações químicas nos líquidos que as envolvem.

Quase todas as células também têm a capacidade de reproduzir células adicionais de seu próprio tipo. Felizmente, quando células de determinado tipo são destruídas por uma ou outra causa, as células restantes do mesmo tipo, em condições normais, geram novas células para suprir sua reposição.

LÍQUIDO EXTRACELULAR — O "MEIO INTERNO"

Cerca de 60% do corpo humano adulto é composto de líquidos, principalmente, uma solução aquosa de íons e outras substâncias. Embora a maior parte desse líquido esteja dentro das células e seja chamado *líquido intracelular*, cerca de um terço se encontra nos espaços fora das células e é chamado *líquido extracelular*. Este líquido extracelular está em movimento constante por todo o corpo. Ele é rapidamente transportado no sangue circulante e, em seguida, misturado no sangue pelos líquidos teciduais, por difusão, através das paredes dos capilares.

No líquido extracelular estão os íons e nutrientes necessários para manter a vida celular. Dessa forma, todas as células vivem, essencialmente, no mesmo ambiente — o líquido extracelular. Por esse motivo, o líquido extracelular também é chamado *meio interno* do corpo, ou *milieu intérieur*, termo introduzido há mais de 150 anos pelo grande fisiologista francês do século XIX, Claude Bernard (1813-1878).

As células podem viver e executar suas funções especiais desde que as concentrações adequadas de oxigênio, glicose, íons, aminoácidos, lipídios e outros constituintes estejam disponíveis nesse ambiente interno.

Diferenças entre os Líquidos Extracelular e Intracelular. O líquido extracelular contém grandes quantidades de *sódio, cloreto* e *íons bicarbonato* mais os nutrientes para as células, como

oxigênio, glicose, ácidos graxos e *aminoácidos*. Também contém *dióxido de carbono*, que é transportado das células para os pulmões para ser excretado, além de outros produtos de excreção celulares, que são transportados para os rins para serem eliminados.

O líquido intracelular difere significativamente do líquido extracelular; por exemplo, ele contém grandes quantidades de *íons potássio, magnésio* e *fosfato*, em vez dos íons sódio e cloreto, encontrados no líquido extracelular. Mecanismos especiais para o transporte de íons, através das membranas celulares, mantêm as diferenças de concentração iônica entre os líquidos extracelulares e intracelulares. Esses processos de transporte serão discutidos no Capítulo 4.

HOMEOSTASE: MANUTENÇÃO DE UM MEIO INTERNO QUASE CONSTANTE

Em 1929, o fisiologista americano Walter Cannon (1871-1945) criou o termo *homeostasia* para descrever a *manutenção de condições quase constantes no meio interno*. Essencialmente, todos os órgãos e tecidos do corpo humano executam funções que contribuem para manter essas condições relativamente constantes. Por exemplo, os pulmões fornecem oxigênio ao líquido extracelular para repor o oxigênio utilizado pelas células, os rins mantêm constantes as concentrações de íons e o sistema gastrointestinal fornece os nutrientes.

Os vários íons, nutrientes, produtos degradados e outros componentes do organismo são normalmente regulados dentro de uma faixa de valores, em vez de valores fixos. Para alguns constituintes do corpo, essa faixa é extremamente reduzida. Variações na concentração de íons de hidrogênio no sangue, por exemplo, costumam ser inferiores a 5 *nanomoles* por litro (0,000000005 moles por litro). A concentração de sódio no sangue também está estreitamente regulada e, geralmente, varia somente alguns *milimoles* por litro, mesmo na ocorrência de variações consideráveis na ingestão de sódio; no entanto, essas variações na concentração de sódio são, pelo menos, 1 milhão de vezes superiores às dos íons de hidrogênio.

Existem poderosos sistemas de controle para manter as concentrações do sódio e íons de hidrogênio, bem como para a maioria dos outros íons, nutrientes e substâncias do organismo, em níveis que permitam às células, aos tecidos e aos órgãos levarem a cabo as suas funções normais, apesar das grandes variações do meio e das agressões associadas às lesões e às doenças.

Grande parte deste texto trata da maneira pela qual cada órgão ou tecido contribui para a homeostasia. As funções normais do organismo exigem ações integradas de células, tecidos, órgãos e múltiplos sistemas de controle nervosos, hormonais e locais que contribuem conjuntamente para a homeostasia e para a boa saúde.

A *doença* é usualmente considerada um estado de ruptura da homeostasia. No entanto, mesmo na presença de doenças, os mecanismos homeostáticos permanecem ativos e mantêm as funções vitais,

por meio de múltiplas compensações. Em alguns casos, essas compensações podem levar, por si próprias, a desvios significativos da faixa normal das funções corporais, tornando difícil a distinção entre a causa principal da doença e as respostas compensatórias. Por exemplo, as doenças que comprometem a capacidade dos rins de excretar sal e água podem levar a uma elevação da pressão arterial, que inicialmente ajuda a recuperar os valores normais de excreção, de modo que seja possível manter um equilíbrio entre a absorção e a excreção renal. Esse equilíbrio é necessário para a manutenção da vida, mas, durante longos períodos, a pressão arterial elevada pode danificar vários órgãos, incluindo os rins, causando aumentos ainda maiores na pressão arterial com intensificação da lesão renal. Desse modo, as compensações homeostáticas, que se seguem após a lesão, doença ou grandes agressões ambientais ao corpo, podem representar um "compromisso" necessário para manter as funções vitais do corpo, mas a longo prazo contribuem para anomalias adicionais no organismo. A disciplina da *fisiopatologia* procura explicar como os vários processos fisiológicos são alterados em doenças e lesões.

Os diferentes sistemas funcionais do corpo e suas contribuições para a homeostasia são descritos neste Capítulo; depois, discutiremos, brevemente, a teoria básica dos sistemas de controle do organismo que permitem aos sistemas funcionais operarem em auxílio um do outro.

SISTEMA DE TRANSPORTE E DE TROCAS DO LÍQUIDO EXTRACELULAR — O SISTEMA CIRCULATÓRIO DO SANGUE

O líquido extracelular é transportado através do corpo em dois estágios. O primeiro é a movimentação do sangue pelo corpo, nos vasos sanguíneos, e o segundo é a movimentação de líquido entre os capilares sanguíneos e os *espaços intercelulares* entre as células dos tecidos.

A Figura 1-1 mostra esquematicamente a circulação sanguínea. Todo o sangue na circulação percorre todo o circuito circulatório, em média, uma vez a cada minuto, quando o corpo está em repouso, e até seis vezes por minuto, quando a pessoa está extremamente ativa.

Como o sangue passa pelos capilares sanguíneos, também ocorre troca contínua do líquido extracelular entre a parte plasmática do sangue e o líquido intersticial que preenche os espaços intercelulares. Esse processo é mostrado na Figura 1-2. As paredes dos capilares são permeáveis à maioria das moléculas no plasma do sangue, com exceção das proteínas plasmáticas, demasiadamente grandes para passar com facilidade através dos capilares. Portanto, grandes quantidades de líquido e de seus constituintes dissolvidos *se difundem* em ambas as direções, entre o sangue e os espaços dos tecidos, como mostrado pelas setas. Esse processo de difusão é causado pelo movimento cinético das moléculas no plasma e no líquido intersticial. Isto é, o líquido e as moléculas dissolvidas estão em movimento contínuo, em todas as direções no plasma e no líquido nos espaços intercelulares, bem como através dos poros capilares. Poucas células estão localizadas

a mais de 50 micrômetros de um capilar, o que assegura a difusão de quase qualquer substância dos capilares para as células em poucos segundos. Dessa forma, o líquido extracelular, em todas as partes do corpo — tanto no plasma quanto no líquido intersticial — está continuamente realizando trocas, mantendo, assim, homogeneidade do líquido extracelular por todo o corpo.

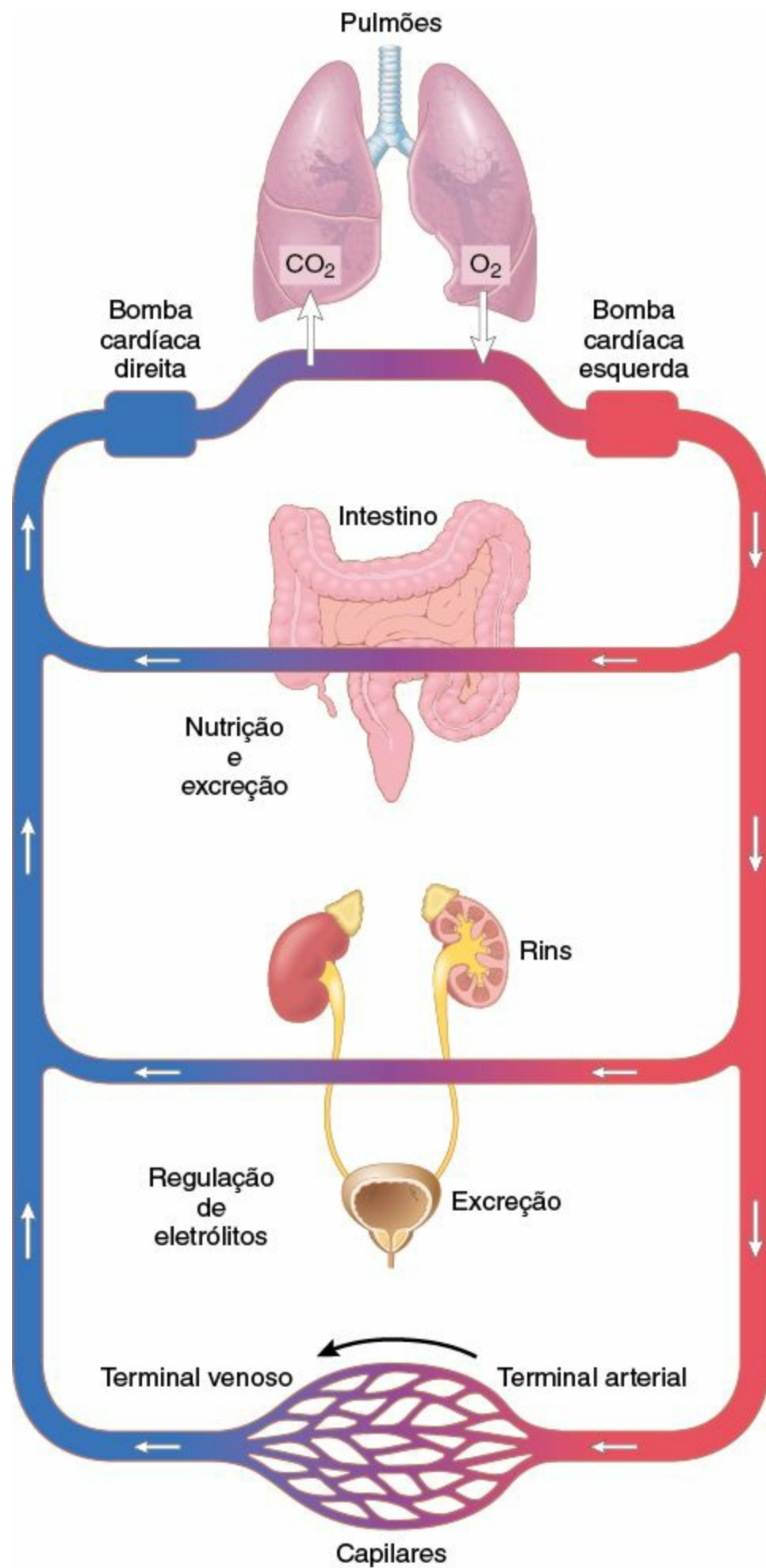



Figura 1-1. Organização geral do sistema circulatório.

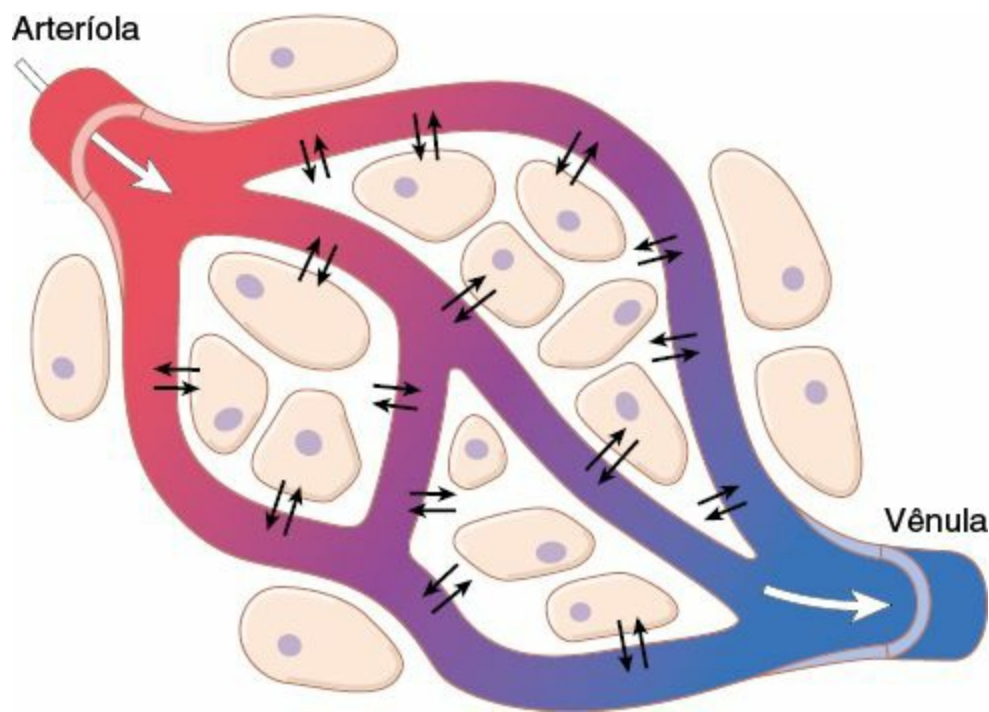



Figura 1-2. Difusão de líquido e de constituintes dissolvidos, através das paredes dos capilares e dos espaços intersticiais.

ORIGEM DOS NUTRIENTES DO líquido EXTRACELULAR

Sistema Respiratório. A Figura 1-1 mostra que a cada vez que o sangue passa pelo corpo, ele flui também pelos pulmões. O sangue capta, nos alvéolos, o *oxigênio* necessário para as células. A membrana entre os alvéolos e o lúmen dos capilares pulmonares, a *membrana alveolar*, tem apenas 0,4 a 2,0 micrômetros de espessura, e o oxigênio se difunde, rapidamente, por movimento molecular, através dessa membrana para o sangue.

Trato Gastrointestinal. Grande parte do sangue bombeado pelo coração também flui através das paredes do trato gastrointestinal. Aí, diferentes nutrientes dissolvidos, incluindo *carboidratos, ácidos graxos* e *aminoácidos*, são absorvidos a partir do alimento ingerido para o líquido extracelular no sangue.

Fígado e Outros Órgãos que Realizam Funções Essencialmente Metabólicas. Nem todas as substâncias absorvidas pelo trato gastrointestinal podem ser usadas em sua forma absorvida pelas células. O fígado altera as composições químicas de muitas dessas substâncias para formas mais utilizáveis, e outros tecidos do corpo — células adiposas, mucosa gastrointestinal, rins e glândulas endócrinas — contribuem para modificar as substâncias absorvidas ou as armazenam até que sejam necessárias. O fígado também elimina alguns resíduos produzidos no organismo e substâncias tóxicas que são ingeridas.

Sistema Musculoesquelético. Como o sistema musculoesquelético contribui para a homeostasia? A resposta é óbvia e simples: Se não existissem os músculos, o corpo não poderia se

mover para obter os alimentos necessários para a nutrição. O sistema musculoesquelético também proporciona mobilidade para proteção contra ambientes adversos, sem a qual todo o organismo com seus mecanismos homeostáticos poderia ser destruído.

REMOÇÃO DOS PRODUTOS FINAIS DO METABOLISMO

Remoção do Dióxido de Carbono pelos Pulmões. Ao mesmo tempo em que o sangue capta o oxigênio nos pulmões, o *dióxido de carbono* é liberado do sangue para os alvéolos pulmonares; o movimento respiratório do ar para dentro e para fora dos pulmões carrega o dióxido de carbono para a atmosfera. O dióxido de carbono é o mais abundante de todos os produtos do metabolismo.

Rins. A passagem do sangue pelos rins remove do plasma a maior parte das outras substâncias, além do dióxido de carbono, que não são necessárias para as células. Essas substâncias incluem diferentes produtos finais do metabolismo celular, tais como a ureia e o ácido úrico; também incluem o excesso de íons e de água dos alimentos que podem ter-se acumulado no líquido extracelular.

Os rins realizam sua função de primeira filtragem de grandes quantidades de plasma através dos capilares glomerulares para os túbulos e depois reabsorve para o sangue as substâncias necessárias ao corpo, tais como glicose, aminoácidos, quantidades adequadas de água e muitos dos íons. A maioria das outras substâncias que não são necessárias para o organismo, principalmente os produtos residuais metabólicos como a ureia, é pouco reabsorvida e passa pelos túbulos renais para a urina.

Trato Gastrointestinal. O material não digerido que entra no trato gastrointestinal e parte dos resíduos não aproveitáveis do metabolismo é eliminada nas fezes.

Fígado. Entre as funções do fígado está a desintoxicação ou a remoção de muitos fármacos e substâncias químicas que são ingeridas. O fígado secreta muitos desses resíduos na bile para serem, por fim, eliminados nas fezes.

REGULAÇÃO DAS FUNÇÕES CORPORAIS

Sistema Nervoso. O sistema nervoso é composto de três partes principais: a *parte de aferência sensorial*, o *sistema nervoso central* (ou *parte integrativa*) e a *parte de eferência motora*. Os receptores sensoriais detectam o estado do corpo ou o estado do meio ambiente. Por exemplo, os receptores na pele nos alertam sempre que um objeto toca a pele em qualquer ponto. Os olhos são órgãos sensoriais que nos dão a imagem visual do ambiente. As orelhas também são órgãos sensoriais. O sistema nervoso central é composto do cérebro e da medula espinal. O cérebro pode armazenar informações, gerar pensamentos, desenvolver desejos e determinar as reações que o

organismo vai desempenhar em resposta às sensações. Os sinais apropriados são, então, transmitidos por meio da eferência motora do sistema nervoso para realizar os desejos de cada um.

Um importante segmento do sistema nervoso é chamado *sistema autônomo*. Ele opera em um nível subconsciente e controla várias funções dos órgãos internos, incluindo o nível de atividade de bombeamento do coração, movimentos do trato gastrointestinal e secreção de muitas das glândulas do corpo.

Sistema Hormonal. Há no corpo oito grandes *glândulas endócrinas* e vários órgãos e tecidos que secretam substâncias químicas chamadas *hormônios*. Os hormônios são transportados no líquido extracelular a outras partes do corpo para ajudar na regulação da função celular. Por exemplo, o *hormônio da tireoide* aumenta a velocidade da maioria das reações químicas em todas as células, contribuindo para estabelecer o ritmo da atividade corporal. A *insulina* controla o metabolismo de glicose; os *hormônios adrenocorticoides* controlam os íons de sódio e de potássio e o metabolismo proteico; e o *hormônio paratireóideo* controla o cálcio e o fosfato dos ossos. Assim, os hormônios formam um sistema para a regulação que complementa o sistema nervoso. O sistema nervoso regula muitas atividades musculares e secretórias do organismo, ao passo que o sistema hormonal regula muitas funções metabólicas. Normalmente, os sistemas nervoso e hormonal trabalham juntos, de forma coordenada, para controlar essencialmente todos os sistemas de órgãos do corpo.

PROTEÇÃO DO CORPO

Sistema Imune. O sistema imune é composto dos glóbulos brancos, das células teciduais derivadas dos glóbulos brancos, do timo, dos linfonodos e dos vasos linfáticos que protegem o corpo contra patógenos, como as bactérias, os vírus, os parasitas e os fungos. O sistema imune supre o corpo com mecanismo que lhe permite (1) distinguir suas próprias células das células e substâncias estranhas; e (2) destruir os invasores por *fagocitose* ou pela produção de *leucócitos sensibilizados*, ou por proteínas especializadas (p. ex., *anticorpos*) que destroem ou neutralizam os invasores.

Sistema Tegumentar. A pele e seus diversos apêndices (fâneros, incluindo pelos, unhas, glândulas e várias outras estruturas) cobrem, acolchoam e protegem os tecidos mais profundos e os órgãos do corpo e, em geral, formam o limite entre o meio interno do corpo e o mundo externo. O sistema tegumentar também é importante para a regulação da temperatura corporal e a excreção de resíduos, constituindo a interface sensorial entre o corpo e seu ambiente externo. A pele, em geral, representa cerca de 12% a 15% do peso corporal.

REPRODUÇÃO

Às vezes, a reprodução não é considerada uma função homeostática. Entretanto, ela realmente contribui para a homeostasia por meio da geração de novos seres em substituição dos que estão morrendo. Isto pode parecer um uso pouco rigoroso do termo *homeostasia*, mas ilustra, em última análise, que essencialmente todas as estruturas do corpo são organizadas para manter a automaticidade e a continuidade da vida.

SISTEMAS DE CONTROLE DO CORPO

O corpo humano tem milhares de sistemas de controle. Alguns dos sistemas mais complexos entre eles são os sistemas de controle genético, que operam em todas as células para o controle das funções intra e extracelulares. Esse assunto será discutido no Capítulo 3.

Muitos outros sistemas de controle operam *dentro dos órgãos* para regular funções de partes individuais desses órgãos; outros ainda operam por todo o corpo *para controlar as inter-relações entre os órgãos*. Por exemplo, o sistema respiratório, operando em associação ao sistema nervoso, regula a concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular. O fígado e o pâncreas regulam a concentração de glicose no líquido extracelular, e os rins regulam as concentrações de hidrogênio, sódio, potássio, fosfato e de outros íons no líquido extracelular.

EXEMPLOS DE MECANISMOS DE CONTROLE

Regulação das Concentrações de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Líquido Extracelular. Pelo fato de o oxigênio ser uma das principais substâncias necessárias para as reações químicas nas células, o organismo dispõe de um mecanismo especial de controle para manter a concentração de oxigênio quase constante no líquido extracelular. Esse mecanismo depende, principalmente, das características químicas da *hemoglobina*, presente em todas as hemácias. A hemoglobina combina-se com o oxigênio, durante a passagem do sangue pelos pulmões. Quando o sangue passa pelos capilares dos tecidos, a hemoglobina, devido à sua alta afinidade química com o oxigênio, não o libera para o líquido tecidual se já houver oxigênio demais no local. No entanto, se a concentração de oxigênio no líquido tecidual estiver baixa demais, a quantidade suficiente é liberada para restabelecer a concentração adequada. Portanto, a regulação da concentração de oxigênio nos tecidos depende, principalmente, das características químicas da hemoglobina. Essa regulação é chamada *função de tamponamento do oxigênio pela hemoglobina*.

A concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular é regulada de forma muito diferente. O dióxido de carbono é o principal produto final das reações oxidativas nas células. Se todo o dióxido de carbono produzido nas células se acumulasse continuamente nos líquidos teciduais, todas as reações que fornecem energia às células cessariam. Porém, uma concentração mais alta do que a

normal, de dióxido de carbono no sangue, *excita o centro respiratório*, fazendo com que a pessoa respire rápida e profundamente. Essa respiração rápida e profunda aumenta a expiração de dióxido de carbono e, portanto, remove o excesso do gás do sangue e dos líquidos teciduais. Esse processo continua até que a concentração volte ao normal.

Regulação da Pressão Sanguínea Arterial. Vários sistemas contribuem para a regulação da pressão sanguínea arterial. Um deles, o *sistema barorreceptor*, é um simples e excelente exemplo de mecanismo de controle de ação rápida (Fig. 1-3). Nas paredes da região de bifurcação das artérias carótidas, no pescoço, e também no arco da aorta, no tórax, encontram-se vários receptores nervosos, chamados *barorreceptores*, estimulados pelo estiramento da parede arterial. Quando a pressão arterial sobe demais, os barorreceptores enviam impulsos nervosos para o tronco cerebral. Aí, esses impulsos inibem o *centro vasomotor* que, por sua vez, diminui o número de impulsos transmitidos por esse centro, por meio do sistema nervoso simpático, para o coração e vasos sanguíneos. A redução desses impulsos ocasiona a diminuição da atividade de bombeamento do coração e também a dilatação dos vasos sanguíneos periféricos, permitindo o aumento do fluxo sanguíneo pelos vasos. Ambos os efeitos diminuem a pressão arterial levando-a de volta ao seu valor normal. Inversamente, pressão arterial abaixo do normal reduz o estímulo dos receptores de estiramento, permitindo que o centro vasomotor torne-se mais ativo do que o usual, causando, assim, vasoconstrição e aumento do bombeamento cardíaco. A diminuição da pressão arterial também eleva a pressão arterial levando-a de volta ao normal.

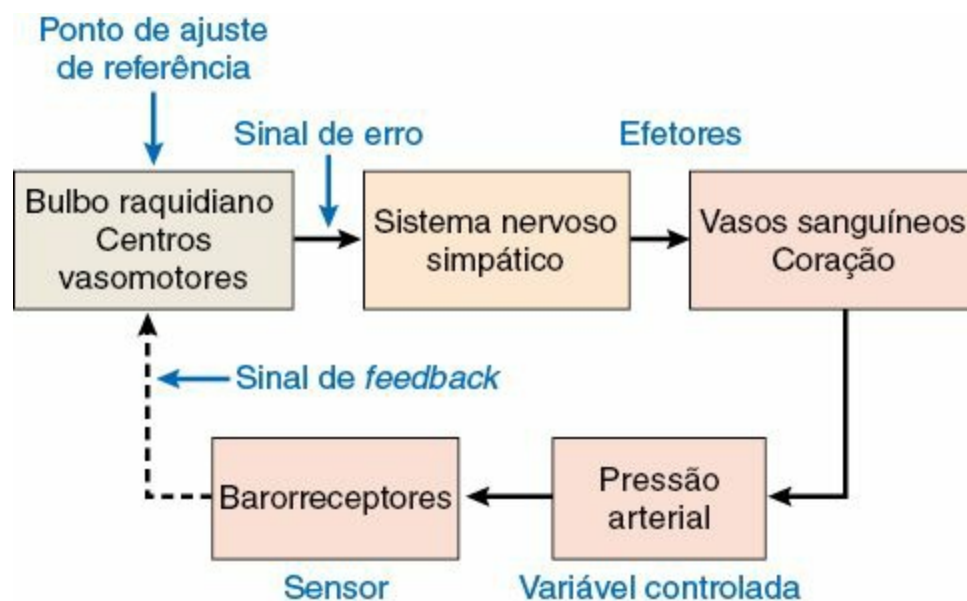



Figura 1-3. Controle por *feedback* negativo da pressão arterial pelos barorreceptores arteriais. Os sinais recebidos do sensor (barorreceptores) são enviados ao bulbo raquidiano onde são comparados com um ponto de ajuste de referência. Quando a pressão arterial aumenta acima do normal, essa pressão anômala aumenta os impulsos nervosos dos barorreceptores no bulbo raquidiano, onde os sinais de entrada são comparados com o ponto de ajuste, para gerar um sinal de erro que conduz a uma diminuição da atividade do sistema nervoso simpático. A diminuição da atividade simpática provoca a dilatação dos vasos sanguíneos e a redução da atividade de bombeamento do coração, o que retorna a pressão arterial ao valor normal.

Faixas Normais e Características Físicas de Importantes Constituintes do Líquido Extracelular

A Tabela 1-1 relaciona alguns dos constituintes e características físicas mais importantes do líquido extracelular e seus valores normais, faixas normais e limites máximos tolerados sem causar óbito. Observe como é estreita a faixa normal de cada um. Valores fora dessas faixas são, em geral, causados por doenças, lesões ou grandes agressões ambientais.

Mais importantes são os limites além dos quais as anormalidades podem causar a morte. Por exemplo, aumento da temperatura corporal de apenas 11°F (7°C) acima da normal pode levar a ciclo vicioso de aumento do metabolismo celular que destrói as células. Observe também a estreita faixa de equilíbrio ácido-base do corpo, com valor normal de pH de 7,4 e valores letais com apenas 0,5 unidade de pH acima ou abaixo do normal. Outro fator importante é a concentração de íon potássio, pois sempre que ela cai para menos de um terço da normal, o indivíduo provavelmente apresenta paralisia em consequência da incapacidade dos nervos de conduzir impulsos. Alternativamente, se a concentração de íon potássio aumentar para duas ou mais vezes em relação à normal, provavelmente o músculo cardíaco será gravemente deprimido. Além disso, quando a concentração de íon cálcio cai abaixo da metade da normal, o indivíduo provavelmente apresentará contração tetânica dos músculos do corpo, por causa da geração espontânea de impulsos nervosos em excesso nos nervos periféricos. Quando a concentração de glicose cai abaixo da metade da normal, o indivíduo, geralmente, apresenta irritabilidade mental extrema e, às vezes, até mesmo convulsões.

Esses exemplos devem dar uma ideia da necessidade e da extrema importância do grande número de sistemas de controle que mantêm o corpo funcionando com saúde; a ausência de qualquer um desses controles pode resultar em mau funcionamento sério do corpo ou em morte.

Tabela 1-1 Constituintes Importantes e Características Físicas do Líquido Extracelular

	Valor Normal	Faixa Normal	Limite Aproximado não Letal em Curto Prazo	Unidade
Oxigênio (venoso)	40	35-45	10-1.000	mmHg
Dióxido de carbono (venoso)	45	35-45	5-80	mmHg
Íon sódio	142	138-146	115-175	mmol/L
Íon potássio	4,2	3,8-5,0	1,5-9,0	mmol/L
Íon cálcio	1,2	1,0-1,4	0,5-2,0	mmol/L
Íon cloreto	106	103-112	70-130	mmol/L
Íon bicarbonato	24	24-32	8-45	mmol/L
Glicose	90	75-95	20-1.500	mg/dL
Temperatura corporal	98,4 (37,0)	98-98,8 (37,0)	65-110 (18,3-43,3)	°F (°C)
Ácido-base	7,4	7,3-7,5	6,9-8,0	pH

CARACTERÍSTICAS DOS SISTEMAS DE CONTROLE

Os exemplos mencionados anteriormente de mecanismos de controle homeostáticos são apenas alguns dos milhares que existem no corpo, todos os quais com certas características em comum, que serão explicadas nesta seção.

Natureza de Feedback Negativo da Maioria dos Sistemas de Controle

A maioria dos sistemas de controle do organismo age por *feedback negativo*, o que pode ser bem explicado pela revisão de alguns dos sistemas de controle homeostáticos mencionados antes. Na regulação da concentração de dióxido de carbono, a alta concentração do gás no líquido extracelular aumenta a ventilação pulmonar. Isso, por sua vez, diminui a concentração de dióxido de carbono no líquido extracelular, pois os pulmões eliminam maiores quantidades de dióxido de carbono do organismo. Em outras palavras, a alta concentração de dióxido de carbono desencadeia eventos que diminuem a concentração em direção ao valor normal, o que é *negativo* para o estímulo inicial. Inversamente, a concentração de dióxido de carbono que diminui demasiado produz *feedback* que aumenta a concentração. Essa resposta também é negativa em relação ao estímulo inicial.

Nos mecanismos de regulação da pressão arterial, a pressão elevada causa uma série de reações para promover a redução da pressão, ou a pressão baixa faz com que uma série de reações promova a elevação da pressão. Em ambos os casos, esses efeitos são negativos em relação ao estímulo inicial.

Portanto, em geral, se algum fator se torna excessivo ou deficiente, um sistema de controle inicia um *feedback negativo* que consiste em série de alterações que restabelecem o valor médio do fator, mantendo, assim, a homeostasia.

Ganho do Sistema de Controle. O grau de eficácia com que um sistema de controle mantém as condições constantes é determinado pelo *ganho* do *feedback* negativo. Por exemplo, vamos assumir que grande volume de sangue seja transfundido em pessoa cujo sistema de controle de pressão pelo barorreceptor não esteja funcionando, e a pressão arterial sobe do nível normal de 100 mmHg, para 175 mmHg. Então, suponhamos que o mesmo volume de sangue seja injetado na mesma pessoa, quando o sistema barorreceptor estiver funcionando, e, dessa vez, a pressão sobe por apenas 25 mmHg. Assim, o sistema de controle por *feedback* provocou "correção" de −50 mmHg — ou seja, de 175 mmHg para 125 mmHg. Permanece aumento de pressão de $^{+}25$ mmHg, chamado "erro", significando que o sistema de controle não é 100% eficaz na prevenção das alterações. O ganho do sistema é, então, calculado pela seguinte fórmula:

$$\text{Ganho} = \frac{\text{Correção}}{\text{Erro}}$$

Portanto, no exemplo do sistema barorreceptor, a correção é de –50 mmHg e o erro remanescente é de $^{+}25$ mmHg. Assim, o ganho do sistema barorreceptor de uma pessoa, para o controle da pressão arterial, é −50 divididos por $^{+}25$, ou −2. Ou seja, distúrbio que aumenta ou diminui a pressão arterial o faz com apenas um terço da que ocorreria se esse sistema de controle não estivesse presente.

Os ganhos de alguns outros sistemas de controle fisiológicos são muito maiores do que o do sistema barorreceptor. Por exemplo, o ganho do sistema que controla a temperatura interna do corpo, quando a pessoa é exposta a clima moderadamente frio, é de aproximadamente –33. Portanto, o sistema de controle da temperatura é muito mais efetivo do que o sistema barorreceptor de controle da pressão.

O Feedback Positivo Pode, Às Vezes, Causar Ciclos Viciosos e Morte

Por que a maioria dos sistemas de controle do organismo opera mais por *feedback* negativo do que por *feedback* positivo? Se considerarmos a natureza do *feedback* positivo, é evidente que o *feedback* positivo não leva à estabilidade mas, sim, à instabilidade e, em alguns casos, à morte.

A Figura 1-4 mostra exemplo em que a morte pode ocorrer por *feedback* positivo. Essa figura ilustra a eficácia do bombeamento cardíaco, mostrando que o coração de ser humano saudável bombeia cerca de 5 litros de sangue por minuto. Se a pessoa, subitamente, perde 2 litros de sangue, a quantidade de sangue no corpo cai para nível muito baixo, insuficiente para que o coração bombeie eficientemente. Em consequência, a pressão arterial cai e o fluxo de sangue para o músculo cardíaco pelos vasos coronários diminui. Esse cenário resulta no enfraquecimento do coração, acentuando a diminuição do bombeamento, na diminuição ainda maior do fluxo sanguíneo coronariano e ainda mais enfraquecimento do coração; esse ciclo se repete várias vezes até que ocorra a morte. Observe que cada ciclo no *feedback* resulta em maior enfraquecimento do coração. Em outras palavras, o estímulo inicial causa mais estímulo, que é o *feedback positivo*.

O *feedback* positivo é mais conhecido como "ciclo vicioso", mas um *feedback* positivo moderado pode ser superado pelos mecanismos de controle de *feedback* negativo do corpo, e o ciclo vicioso não se desenvolve. Por exemplo, se a pessoa do exemplo mencionado sangrasse apenas 1 litro em vez de 2 litros, os mecanismos normais de *feedback* negativo para controle do débito cardíaco e da pressão arterial superariam o *feedback* positivo, e a pessoa se recuperaria, conforme mostra a curva pontilhada da Figura 1-4.

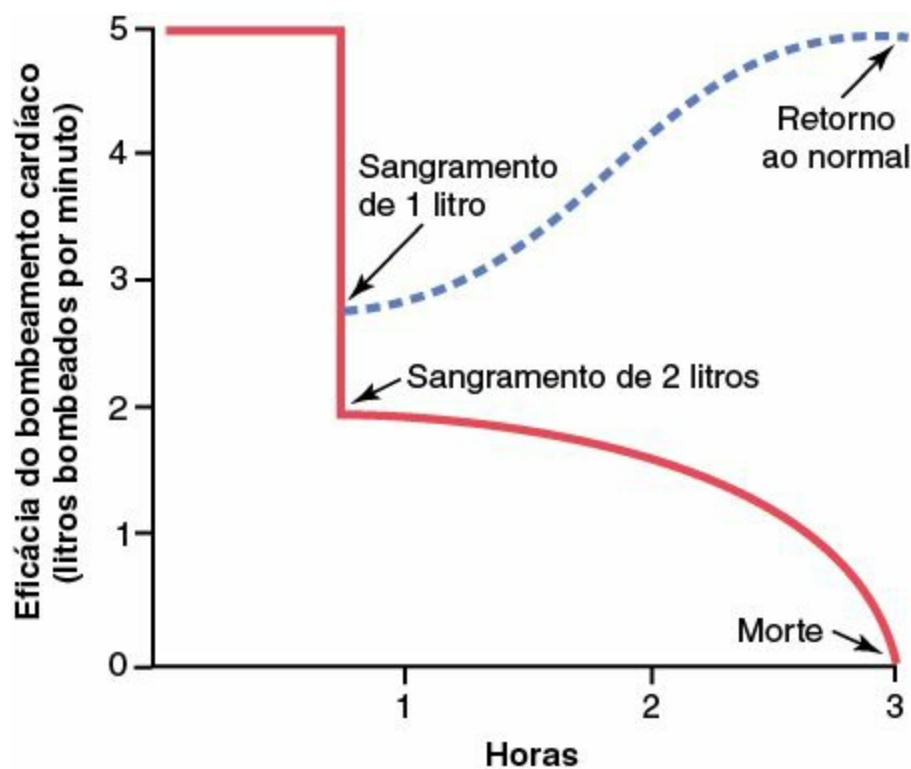



Figura 1-4. Recuperação do bombeamento cardíaco causado por *feedback* negativo após remoção de 1 litro de sangue da circulação. A morte é causada por *feedback* positivo quando 2 litros de sangue são removidos.

O Feedback Positivo Pode, Às Vezes, Ser Útil. Em alguns casos, o corpo usa o *feedback* positivo em seu favor. A coagulação sanguínea é exemplo de uso útil do *feedback* positivo. Quando um vaso sanguíneo se rompe e começa a se formar um coágulo, múltiplas enzimas, chamadas *fatores de coagulação*, são ativadas no interior do próprio coágulo. Algumas dessas enzimas agem sobre outras enzimas inativas no sangue imediatamente adjacente, causando, assim, mais coagulação sanguínea. Esse processo continua até que o orifício no vaso seja fechado, e o sangramento cesse. Ocasionalmente, esse mecanismo pode sair do controle e causar a formação de coágulos indesejados. Na verdade, é isso que inicia a maioria dos ataques cardíacos agudos, que podem ser causados por coágulo que começa na superfície interna de placa aterosclerótica em artéria coronária e cresce até a obstrução dessa artéria.

O parto é outro caso em que o *feedback* positivo desempenha papel valioso. Quando as contrações uterinas ficam suficientemente fortes para que a cabeça do bebê comece a empurrar o colo uterino, o estiramento do colo envia sinais através do músculo uterino para o corpo do útero, causando contrações ainda mais fortes. Assim, as contrações uterinas estiram o colo, e esse estiramento causa contrações mais intensas. Quando esse processo fica suficientemente potente, o bebê nasce. Se não forem suficientemente potentes, as contrações cessam e somente após alguns dias elas recomeçam.

Outro uso importante do *feedback* positivo é na geração de sinais nervosos. Isto é, a estimulação da membrana de uma fibra nervosa, provoca ligeiro vazamento de íons sódio, pelos canais de sódio, na membrana do nervo, para o interior da fibra. Os íons sódio que entram na fibra mudam então o potencial da membrana, o que, por sua vez, causa maior abertura dos canais, mais alteração de

potencial e ainda maior abertura de canais, e assim por diante. Assim, o leve vazamento se torna explosão de sódio que entra na fibra nervosa, criando o potencial de ação do nervo. Esse potencial de ação, por sua vez, faz com que a corrente elétrica flua ao longo da fibra, tanto no exterior quanto no interior dela, dando início a outros potenciais de ação. Esse processo continua ininterruptamente até que o sinal nervoso chegue à extremidade da fibra.

Nos casos em que o *feedback* positivo é útil, o *feedback* positivo faz parte de um processo geral de *feedback* negativo. Por exemplo, no caso de coagulação sanguínea, o processo de coagulação por *feedback* positivo é processo de *feedback* negativo para a manutenção do volume normal de sangue. Além disso, o *feedback* positivo que causa sinais nervosos permite que os nervos participem de milhares de sistemas de controle nervosos por *feedback* negativo.

Tipos mais Complexos de Sistemas de Controle — Controle Adaptativo

Mais adiante, neste livro, quando estivermos estudando o sistema nervoso, veremos que este sistema contém grande número de mecanismos de controle interconectados. Alguns são simples sistemas de *feedback*, parecidos com os que já foram discutidos. Muitos não o são. Por exemplo, alguns movimentos do corpo ocorrem tão rapidamente que não há tempo suficiente para que os sinais nervosos percorram todo o caminho da periferia do corpo até o cérebro e, então, novamente voltem à periferia para controlar o movimento. Portanto, o cérebro usa o princípio, chamado *controle por feed-forward*, para provocar as contrações musculares necessárias. Isto é, os sinais nervosos sensoriais das partes que se movem informam o cérebro se o movimento é realizado corretamente. Se não, o cérebro corrige os sinais de *feed-forward* que envia aos músculos na *próxima* vez que o movimento for necessário. Se ainda forem necessárias mais correções, este processo será realizado de novo por movimentos subsequentes. Isto é chamado *controle adaptativo*. O controle adaptativo, de certa forma, é um *feedback* negativo retardado.

Dessa forma, pode-se perceber o quanto podem ser complexos os sistemas corporais de controle de *feedback*. A vida de uma pessoa depende de todos eles. Portanto, grande parte deste livro é dedicada à discussão desses mecanismos vitais.

RESUMO — AUTOMATICIDADE DO CORPO

A finalidade deste Capítulo é a de destacar, em primeiro lugar, a organização geral do corpo e, em segundo lugar, os meios pelos quais as diferentes partes do corpo operam em harmonia. Em suma, o corpo, é na verdade *uma sociedade de cerca de 100 trilhões de células*, organizadas em estruturas funcionais distintas, algumas das quais são chamadas *órgãos*. Cada estrutura funcional contribui com sua parcela para a manutenção das condições homeostáticas no líquido extracelular que é chamado

meio interno. Enquanto as condições normais forem mantidas nesse meio interno, as células do corpo continuam vivendo e funcionando adequadamente. A homeostasia beneficia cada célula que, por sua vez, contribui com sua parcela na manutenção da homeostasia. Essa interação recíproca proporciona a automaticidade contínua do corpo, até que um ou mais sistemas funcionais percam sua capacidade de contribuir com sua parcela da função. Quando isso acontece, todas as células do corpo sofrem. A disfunção extrema leva à morte; a disfunção moderada leva à doença.

Bibliografia

Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.

Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.

Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9(3):399, 1929.

Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H1209, 2007.

Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 289:R633, 2005.

Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.

Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: Metabolism and the circadian clock converge. Physiol Rev 93:107, 2013.

Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett 582:132, 2008.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J Clin Invest 116:1767, 2006.

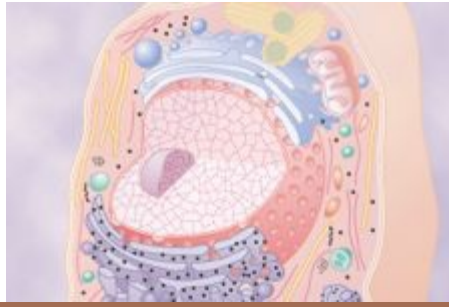
Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.

Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76,1994.

Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB: Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 90:859, 2010.

Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.

Srinivasan MV: Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. Physiol Rev 91:413, 2011.

Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

CAPÍTULO 2

A Célula e suas Funções

Cada uma das 100 trilhões de células do ser humano é uma estrutura viva que pode sobreviver por meses ou anos, desde que seus líquidos circundantes contenham os nutrientes adequados. As células são os blocos elementares de construção do corpo, fornecendo a estrutura dos tecidos e órgãos do corpo, ingerindo nutrientes e convertendo-os em energia, e executando funções especializadas. As células também contêm o código hereditário do corpo que controla as substâncias sintetizadas pelas células, o que lhes permite fazer cópias de si mesmas.

Para compreender a função dos órgãos e de outras estruturas do corpo, é essencial que primeiro entendamos a organização básica da célula e as funções dos seus componentes.

ORGANIZAÇÃO DA CÉLULA

A célula típica, observada por microscopia óptica, é mostrada na Figura 2-1. Suas duas principais partes são o *núcleo* e o *citoplasma*. O núcleo é separado do citoplasma pela *membrana nuclear*, e o citoplasma é separado dos líquidos circundantes pela *membrana celular*, também chamada *membrana plasmática*.

As diferentes substâncias, que formam a célula, são chamadas coletivamente *protoplasma*. O protoplasma é composto, principalmente, de cinco substâncias básicas: água, eletrólitos, proteínas, lipídios e carboidratos.

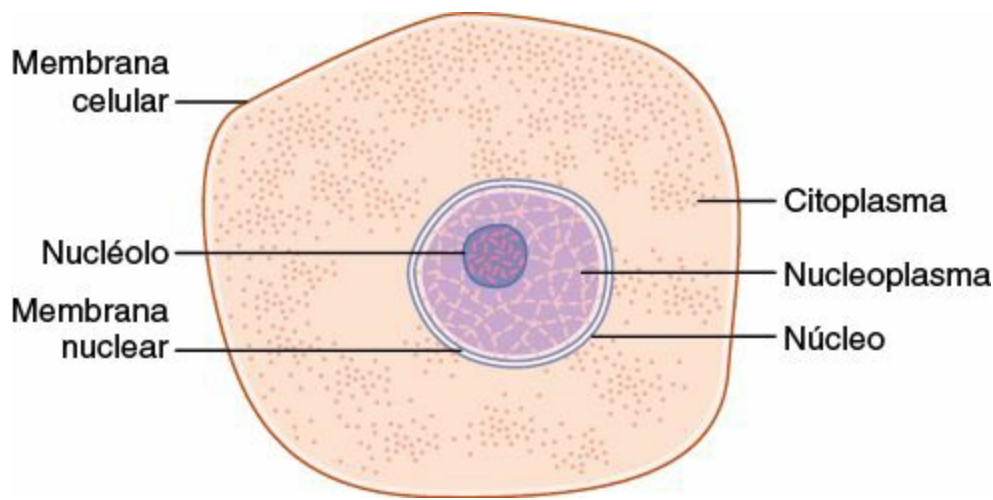



Figura 2-1. Estrutura da célula vista por microscopia óptica.

Água. O principal meio líquido da célula é a água, presente na maioria das células, exceto nas células de gordura, na concentração de 70% a 85%. Muitas substâncias químicas celulares estão dissolvidas na água. Outras ficam suspensas nela, como partículas sólidas. Ocorrem reações químicas nos produtos químicos dissolvidos ou nas superfícies das partículas suspensas ou das membranas.

Íons. Os íons mais importantes na célula são os de *potássio, magnésio, fosfato, sulfato, bicarbonato,* e, em menores quantidades, os de *sódio, cloreto* e *cálcio*. Todos esses íons serão discutidos mais detalhadamente no Capítulo 4 que considera as inter-relações entre os líquidos intra e extracelulares.

Os íons fornecem as substâncias químicas inorgânicas para as reações celulares e são também necessários para a operação de alguns dos mecanismos de controle celular. Por exemplo, íons que agem na membrana celular são necessários para a transmissão de impulsos eletroquímicos em nervos e fibras musculares.

Proteínas. Depois da água, as substâncias mais abundantes, na maioria das células, são as proteínas que normalmente constituem 10% a 20% da massa celular. Elas podem ser divididas em dois tipos: *proteínas estruturais* e *proteínas funcionais*.

As *proteínas estruturais* estão presentes na célula, principalmente, na forma de longos filamentos que são polímeros de muitas moléculas individuais de proteínas. Tais filamentos intracelulares formam *microtúbulos* e estes formam os “citoesqueletos” de organelas celulares, como cílios, axônios de neurônios, fusos mitóticos de células em mitose, e a rede de finos tubos filamentares que mantêm as partes do citoplasma e do nucleoplasma em seus respectivos espaços. As proteínas fibrilares são encontradas fora da célula, principalmente nas fibras de colágeno e elastina do tecido conjuntivo e nas paredes dos vasos sanguíneos, nos tendões, nos ligamentos e em outras estruturas.

As *proteínas funcionais* são um tipo de proteína totalmente diferente, normalmente composta de

combinações de poucas moléculas na forma tubuloglobular. Essas proteínas são principalmente *enzimas* da célula e, ao contrário das proteínas fibrilares, em geral, são móveis no líquido celular. Muitas delas aderem às estruturas membranosas dentro da célula. As enzimas entram em contato direto com outras substâncias no líquido celular e catalisam reações químicas intracelulares específicas. Por exemplo, as reações químicas que clivam a glicose em compostos menores e depois os combinam com oxigênio para formar dióxido de carbono e água, suprindo, ao mesmo tempo, energia para o funcionamento celular, são todas catalisadas por diversas enzimas proteicas.

Lipídios. Os lipídios são diversos tipos de substâncias agrupadas por suas propriedades comuns de solubilidade em solventes de gordura. Os lipídios especialmente importantes são os *fosfolipídios* e o *colesterol*, que juntos constituem cerca de 2% do total da massa celular. A significância dos fosfolipídios e do colesterol é que eles são insolúveis principalmente em água e, portanto, são usados para formar a membrana celular e as membranas intracelulares, barreiras que separam os diferentes compartimentos da célula.

Além dos fosfolipídios e do colesterol, algumas células contêm grandes quantidades de *triglicerídios*, também chamados *gordura neutra*. Nos *adipócitos*, os triglicerídios geralmente são responsáveis por até 95% da massa celular. A gordura armazenada nessas células representa a principal reserva de nutrientes energéticos do corpo que, posteriormente, pode ser usada para fornecer energia em qualquer parte do corpo, conforme necessário.

Carboidratos. Os carboidratos têm pouca função estrutural na célula, exceto como partes das moléculas de glicoproteínas, mas desempenham o papel principal na nutrição da célula. A maioria das células humanas não mantém grandes reservas de carboidratos; essa quantidade, em geral, fica em torno de 1% de sua massa total, mas aumenta para até 3% nas células musculares e, eventualmente, até 6% nas células hepáticas. Entretanto, o carboidrato, na forma de glicose dissolvida, está sempre presente no líquido extracelular, prontamente disponível para as células. Também, pequena quantidade de carboidrato é sempre armazenada nas células na forma de *glicogênio*, que é um polímero insolúvel da glicose e que pode ser despolimerizado e utilizado com rapidez para suprir as necessidades energéticas das células.

ESTRUTURA FÍSICA DA CÉLULA

A célula contém estruturas físicas altamente organizadas, chamadas *organelas intracelulares*. A natureza física de cada organela é tão importante quanto os constituintes químicos da célula para a função celular. Por exemplo, sem uma das organelas, as *mitocôndrias*, mais de 95% da liberação de energia dos nutrientes na célula cessariam imediatamente. As organelas mais importantes e outras estruturas da célula são mostradas na **Figura 2-2**.

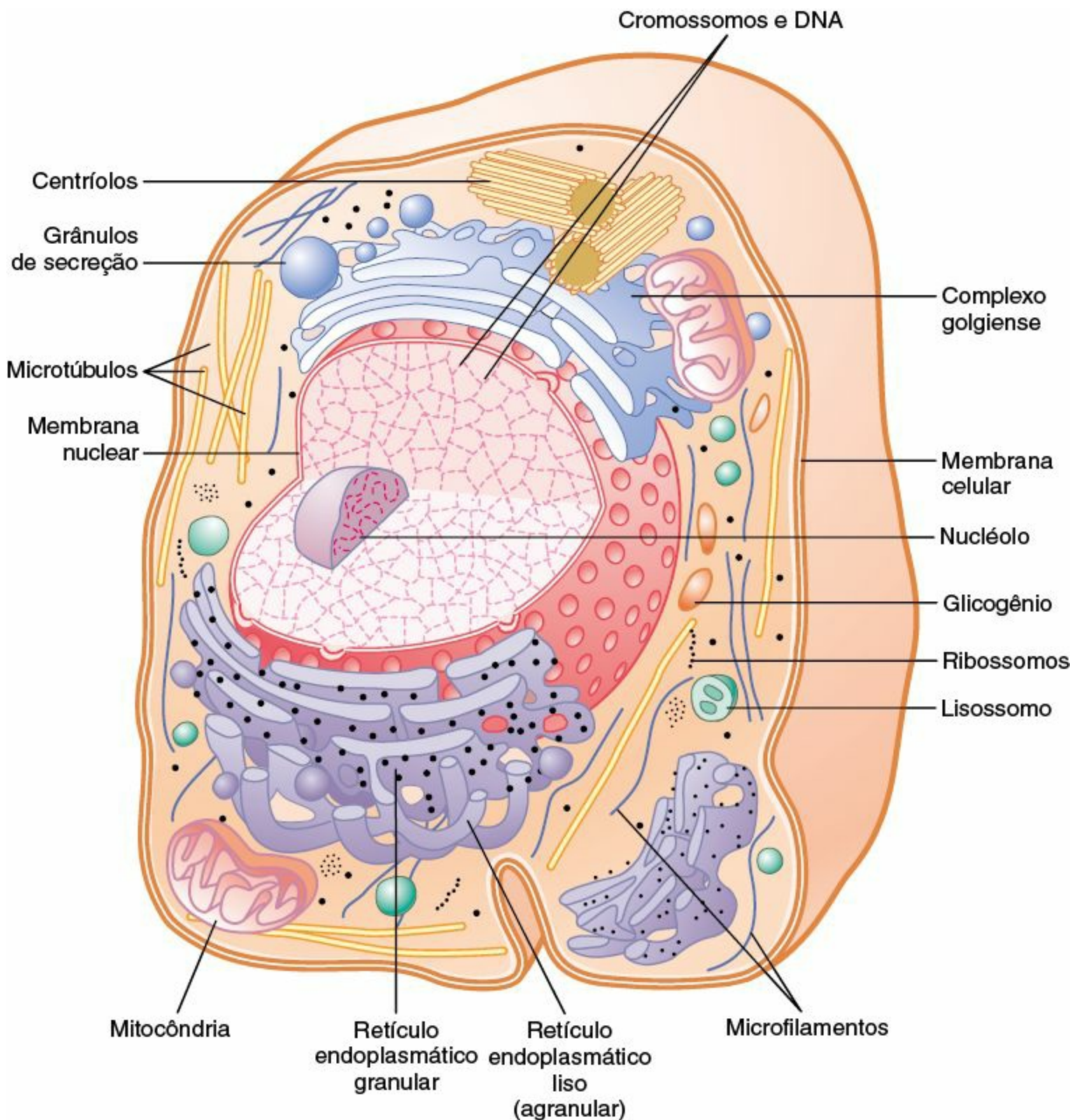



Figura 2-2. Reconstrução de célula típica, mostrando as organelas internas no citoplasma e no núcleo.

ESTRUTURAS MEMBRANOSAS DA CÉLULA

A maioria das organelas da célula é delimitada por membranas compostas primariamente de lipídios e proteínas. Essas membranas incluem a *membrana celular,* a *membrana nuclear,* a *membrana do retículo endoplasmático,* e as *membranas das mitocôndrias, dos lisossomos* e *do complexo golgiense*.

Os lipídios das membranas formam barreira que impede o movimento de água e substâncias

hidrossolúveis de um compartimento da célula para outro, pois a água não é solúvel em lipídios. Entretanto, moléculas de proteína nas membranas, em geral, penetram completamente na membrana, formando, assim, vias especializadas, contendo, em sua maioria, *poros* para a passagem de substâncias específicas através da membrana. Além disso, muitas outras proteínas da membrana são *enzimas* que catalisam uma série de diferentes reações químicas, discutidas aqui e nos Capítulos subsequentes.

Membrana Celular

A membrana celular (também chamada *membrana plasmática*) envolve a célula e é uma estrutura fina, flexível e elástica, de 7,5 a 10 nanômetros de espessura. É composta quase totalmente de proteínas e lipídios. A composição aproximada é a seguinte: proteínas, 55%; fosfolipídios, 25%; colesterol, 13%; outros lipídios, 4%; e carboidratos, 3%.

A Barreira Lipídica da Membrana Celular Impede a Penetração de Substâncias Hidrossolúveis. A Figura 2-3 mostra a estrutura da membrana celular. Sua estrutura básica é a bicamada lipídica, um fino filme, formado por dupla camada de lipídios — cada camada com espessura de apenas uma molécula — contínua por toda a superfície da célula. Dispersas nesse filme lipídico existem grandes proteínas globulares.

A dupla camada lipídica básica é composta de três tipos principais de lipídios: *fosfolipídios*, *esfingolipídios* e *colesterol*. Os fosfolipídios são os lipídios mais abundantes da membrana celular. Uma extremidade da molécula de fosfolipídio é solúvel em água; ou seja, é *hidrofílica*. A outra extremidade é solúvel apenas em lipídios; ou seja, é *hidrofóbica*. A extremidade do fosfolipídio com fosfato é hidrofílica, e a extremidade com ácido graxo é hidrofóbica.

Pelo fato de as partes hidrofóbicas das moléculas de fosfolipídio serem repelidas pela água, mas, se atraírem entre si, elas espontaneamente se dispõem no interior da membrana, conforme mostra a Figura 2-3. As partes hidrofílicas com fosfato constituem as duas superfícies da membrana celular completa, em contato com a água *intracelular* na superfície interna da membrana, e com a água *extracelular* na superfície externa.

A camada lipídica, no meio da membrana, é impermeável às substâncias hidrossolúveis comuns, como íons, glicose e ureia. Inversamente, as substâncias lipossolúveis, como oxigênio, dióxido de carbono e álcool, podem entrar nessa parte da membrana com facilidade.

Os esfingolipídios, derivados do aminoálcool *esfingosina*, também têm grupos hidrofóbicos e hidrofílicos e estão presentes em pequenas quantidades nas membranas celulares, particularmente nas células nervosas. Acredita-se que os esfingolipídios complexos das membranas celulares sirvam a várias funções, tais como a proteção contra fatores ambientais prejudiciais, a transmissão de sinais e

como sítios de adesão para proteínas extracelulares.

As moléculas de colesterol na membrana também são lipídios, pois seus núcleos esteroides são altamente lipossolúveis. Essas moléculas, em certo sentido, estão dissolvidas na bicamada da membrana. Elas contribuem, principalmente, para a determinação do grau de permeabilidade (ou impermeabilidade) da dupla camada aos constituintes hidrossolúveis dos líquidos corporais. O colesterol regula muito a fluidez da membrana.

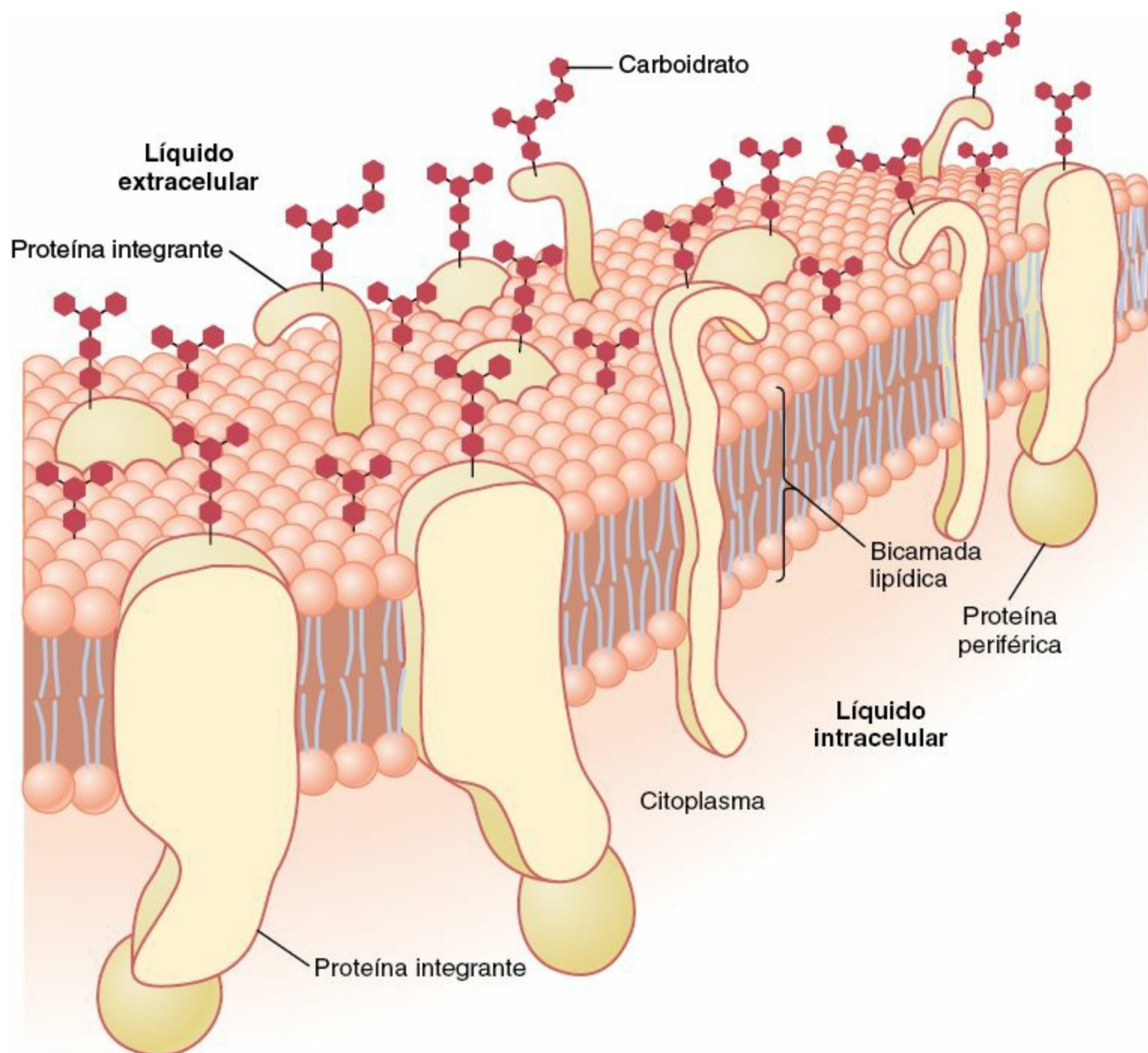



Figura 2-3. Estrutura da membrana celular mostrando que ela é composta principalmente de uma bicamada lipídica de moléculas de fosfolipídio, mas com grandes números de moléculas de proteína que se projetam na membrana. Além disso, carboidratos estão ligados às moléculas de proteína no exterior da membrana, e moléculas de proteína adicionais encontram-se no interior. *(Modificada de Lodish HF, Rothman JE: The assembly of cell membranes. Sci Am 240:48, 1979. Copyright George V. Kevin.)*

Proteínas Integrantes e Periféricas da Membrana Celular. A Figura 2-3 também mostra massas globulares flutuando na bicamada lipídica. Essas proteínas de membrana são essencialmente *glicoproteínas*. Existem dois tipos de proteínas da membrana celular: as *proteínas integrantes*, que atravessam toda a membrana, e as *proteínas periféricas*, ligadas à superfície da membrana e não a penetram.

Muitas das proteínas integrantes formam *canais* estruturais (ou *poros*), pelos quais as moléculas de água e substâncias hidrossolúveis, principalmente os íons, podem se difundir entre os líquidos extra e intracelulares. Esses canais, formados por proteínas, também apresentam propriedades seletivas, permitindo a difusão preferencial de algumas substâncias em relação a outras.

Outras proteínas integrantes agem como *proteínas carreadoras* para o transporte de substâncias que, do contrário, não poderiam penetrar na dupla camada lipídica. Por vezes, essas proteínas carreadoras transportam até substâncias na direção oposta à dos seus gradientes eletroquímicos para a difusão, o que é chamado "transporte ativo". Outras ainda agem como *enzimas*.

Proteínas integrantes da membrana também podem servir como *receptores* para substâncias químicas hidrossolúveis, tais como hormônios peptídios, que não penetram facilmente na membrana celular. A interação dos receptores da membrana celular com *ligantes* específicos, que se ligam ao receptor, causa alterações estruturais na proteína receptora. Por sua vez, esse processo estimula a atividade enzimática da parte intracelular da proteína ou induz interações entre o receptor e as proteínas do citoplasma que agem como *segundos mensageiros*, transmitindo o sinal da parte extracelular do receptor para o interior da célula. Dessa maneira, as proteínas integrantes atravessando a membrana celular constituem um meio de transmitir informações sobre o ambiente para o interior da célula.

Moléculas das proteínas periféricas são, frequentemente, ligadas às proteínas integrantes. Essas proteínas periféricas funcionam quase sempre como enzimas ou como controladores do transporte de substâncias através dos "poros" da membrana celular.

Carboidratos da Membrana — O "Glicocálice" Celular. Os carboidratos na membrana ocorrem, quase invariavelmente, em combinação com proteínas ou lipídios, na forma de *glicoproteínas* ou *glicolipídios*. Na verdade, muitas das proteínas integrantes são glicoproteínas, e cerca de um décimo das moléculas de lipídios da membrana é composto de glicolipídios. As porções "glico" dessas moléculas quase invariavelmente se estendem para fora da célula, na superfície externa da membrana celular. Muitos outros compostos de carboidrato, chamados *proteoglicanos* — que são principalmente carboidratos ligados ao núcleo de pequenas proteínas —, estão frouxamente ligados também à superfície externa da célula. Dessa forma, toda a superfície externa da célula, em geral, apresenta revestimento frouxo de carboidrato, chamado *glicocálice*.

Os domínios de carboidratos, ligados à superfície externa da célula, exercem várias funções

importantes:

1. Muitos deles têm carga elétrica negativa, o que dá à maioria das células uma superfície negativamente carregada que repele ânions.
2. O glicocálice de algumas células se une ao glicocálice de outras, assim fixando as células umas às outras.
3. Muitos dos carboidratos agem como *receptores de substância* para a ligação de hormônios, tais como a insulina; quando a ligação se dá, a combinação ativa as proteínas internas acopladas que, por sua vez, ativam cascata de enzimas intracelulares.
4. Alguns domínios de carboidratos participam de reações imunes, como será discutido no Capítulo 35.

O CITOPLASMA E SUAS ORGANELAS

O citoplasma contém partículas dispersas, minúsculas e grandes, e organelas. A parte fluida gelatinosa e transparente do citoplasma, onde as partículas ficam dispersas, é chamada *citosol*; contém, principalmente, proteínas dissolvidas, eletrólitos e glicose.

Dispersos no citoplasma encontram-se os glóbulos de gordura neutra, grânulos de glicogênio, ribossomos, vesículas secretórias e cinco organelas especialmente importantes: o *retículo endoplasmático,* o *complexo golgiense*, as *mitocôndrias*, os *lisossomos* e os *peroxissomos*.

Retículo Endoplasmático

A Figura 2-2 mostra rede de estruturas vesiculares, tubulares e achatadas no citoplasma; é o *retículo endoplasmático*. Essa organela ajuda a processar as moléculas produzidas pela célula e as transporta para os seus destinos específicos, dentro ou fora da célula. Os túbulos e as vesículas se interconectam. Suas paredes também são constituídas por membranas com dupla camada lipídica, com grande quantidade de proteínas, similares às da membrana celular. A área total dessas estruturas, em algumas células — por exemplo, nas células hepáticas —, pode ser de até 30 ou 40 vezes a área da membrana celular.

A estrutura detalhada de pequena porção do retículo endoplasmático é mostrada na Figura 2-4. O espaço interno dos túbulos e das vesículas é cheio de *matriz endoplasmática*, meio aquoso que é diferente do líquido do citosol, externo ao retículo endoplasmático. Micrografias eletrônicas mostram que o espaço interno do retículo endoplasmático é conectado com o espaço entre as duas superfícies da membrana nuclear.

As substâncias, formadas em algumas partes da célula, entram no espaço do retículo endoplasmático e são, então, direcionadas para outras partes da célula. Também, a vasta área da superfície desse retículo e os múltiplos sistemas de enzima anexados às suas membranas fornecem a

maquinaria para grande parte das funções metabólicas da célula.

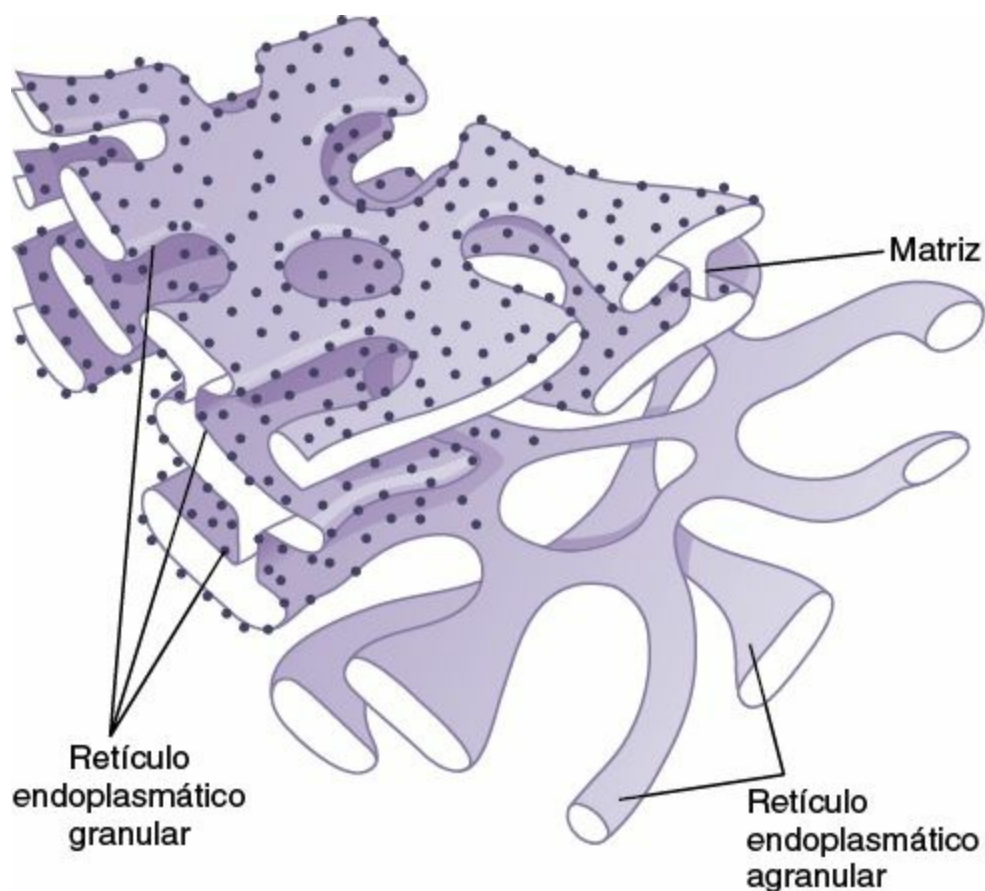



Figura 2-4. Estrutura do retículo endoplasmático. *(Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

Ribossomos e Retículo Endoplasmático Granular. Ancoradas na superfície externa de muitas partes do retículo endoplasmático estão numerosas partículas granulares e minúsculas, chamadas *ribossomos*. Onde essas partículas estão presentes, o retículo é chamado *retículo endoplasmático granular*. Os ribossomos são compostos de mistura de RNA e de proteínas, e funcionam na síntese de novas moléculas de proteínas na célula, como discutido, mais adiante, neste Capítulo e no Capítulo 3.

Retículo Endoplasmático Agranular. Parte do retículo endoplasmático não contém ribossomos. Essa parte é chamada *retículo endoplasmático agranular* ou *liso*. O retículo agranular serve para a síntese de substâncias lipídicas e para outros processos das células, promovidos pelas enzimas intrarreticulares.

Complexo golgiense

O complexo golgiense, mostrado na Figura 2-5, está intimamente relacionado com o retículo endoplasmático. Ele tem membranas parecidas com as do retículo endoplasmático agranular. Normalmente, é composto de quatro ou mais camadas de vesículas fechadas, finas e achatadas,

empilhadas e dispostas na vizinhança de um dos lados do núcleo. Esse complexo ocorre, destacadamente, em células secretórias, localizado no polo da célula por onde se dá a secreção.

O complexo golgiense funciona em associação ao retículo endoplasmático. Conforme mostra a Figura 2-5, pequenas "vesículas de transporte" (também chamadas vesículas do retículo endoplasmático, ou *vesículas RE*) destacam-se do retículo endoplasmático e, logo depois, se fundem com o complexo golgiense. As substâncias contidas nas vesículas RE são transportadas do retículo endoplasmático para o complexo golgiense. As substâncias transportadas são então processadas no complexo golgiense para formar lisossomos, vesículas secretórias e outros componentes citoplasmáticos, discutidos mais adiante neste Capítulo.

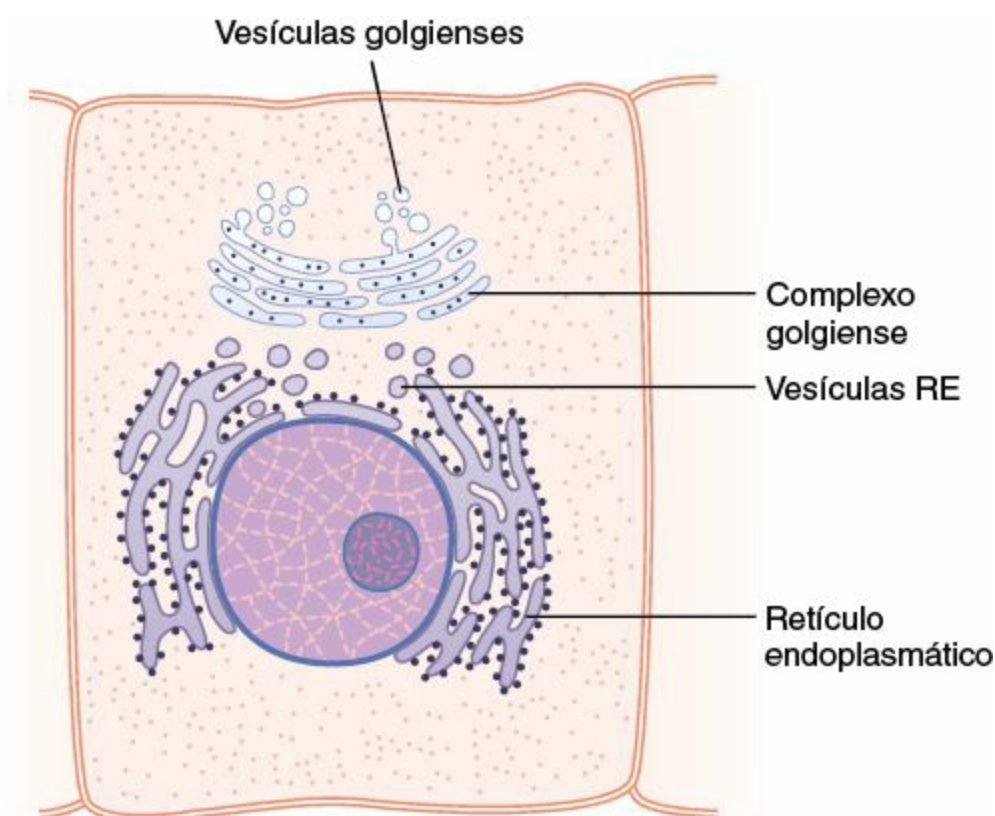



Figura 2-5. Complexo golgiense típico e sua relação com o retículo endoplasmático *(RE)* e com o núcleo.

Lisossomos

Os lisossomos, mostrados na Figura 2-2, são organelas vesiculares que se formam separando-se do complexo golgiense e, depois, se dispersando pelo citoplasma. Os lisossomos constituem um *sistema digestivo intracelular* que permite que a célula digira (1) estruturas celulares danificadas, (2) partículas de alimentos que foram ingeridos pela célula e (3) materiais indesejados, tais como bactérias. O lisossomo é muito diferente nos diversos tipos de células, mas geralmente tem diâmetro de 250 a 750 nanômetros. É cercado por membrana de dupla camada lipídica e contém grande número de pequenos grânulos, de 5 a 8 nanômetros de diâmetro, que são agregados proteicos, com até 40 diferentes *enzimas hidrolases (digestivas)*. Uma enzima hidrolítica é capaz de quebrar

composto orgânico em duas ou mais partes, combinando o hidrogênio de uma molécula de água com uma parte hidroxila do composto da molécula de água com a outra parte do composto. Assim, a proteína é hidrolisada para formar aminoácidos, o glicogênio é hidrolisado para formar a glicose e os lipídios são hidrolisados para formar ácidos graxos e glicerol.

As enzimas hidrolíticas estão altamente concentradas nos lisossomos. Comumente, a membrana que circunda o lisossomo evita que as enzimas hidrolíticas, nele contidas, entrem em contato com outras substâncias na célula e, portanto, impede suas ações digestivas. Entretanto, algumas condições da célula rompem as membranas de alguns dos lisossomos, permitindo a liberação das enzimas digestivas. Essas enzimas, então, clivam as substâncias orgânicas com as quais entram em contato em moléculas pequenas altamente difundíveis, tais como aminoácidos e glicose. Algumas das funções mais específicas dos lisossomos serão discutidas mais adiante neste Capítulo.

Peroxissomos

Os peroxissomos são fisicamente parecidos com os lisossomos, mas diferentes em dois aspectos importantes. Primeiro, acredita-se que eles sejam formados por autorreplicação (ou talvez por brotamento do retículo endoplasmático liso) e não pelo complexo golgiense. Em segundo lugar, eles contêm oxidases em vez de hidrolases. Diversas oxidases são capazes de combinar oxigênio com íons hidrogênio derivados de diferentes substâncias químicas intracelulares para formar o peróxido de hidrogênio (H_2O_2). O peróxido de hidrogênio é substância altamente oxidante e usado em combinação com a *catalase*, outra oxidase presente em grande quantidade nos peroxissomos, para oxidar muitas substâncias que de outra forma poderiam ser tóxicas para a célula. Por exemplo, cerca de metade do álcool que uma pessoa bebe é desintoxicada para acetaldeído pelos peroxissomos das células hepáticas dessa maneira. Uma função importante dos peroxissomos consiste em catabolizar os ácidos graxos de cadeia longa.

Vesículas Secretórias

Uma das importantes funções de várias células é a secreção de substâncias químicas específicas. Quase todas essas substâncias secretadas são formadas pelo sistema reticuloendoplasmático–complexo golgiense, sendo, então, liberadas pelo complexo golgiense no citoplasma, na forma de vesículas de armazenamento, chamadas *vesículas secretórias* ou *grânulos secretórios*. A Figura 2-6mostra vesículas secretórias típicas nas células acinares pancreáticas; essas vesículas armazenam proteínas que são proenzimas (enzimas que ainda não foram ativadas). As proenzimas são secretadas, posteriormente, através da membrana celular apical no ducto pancreático e daí para o duodeno, onde se tornam ativas e realizam funções digestivas sobre o alimento no trato intestinal.

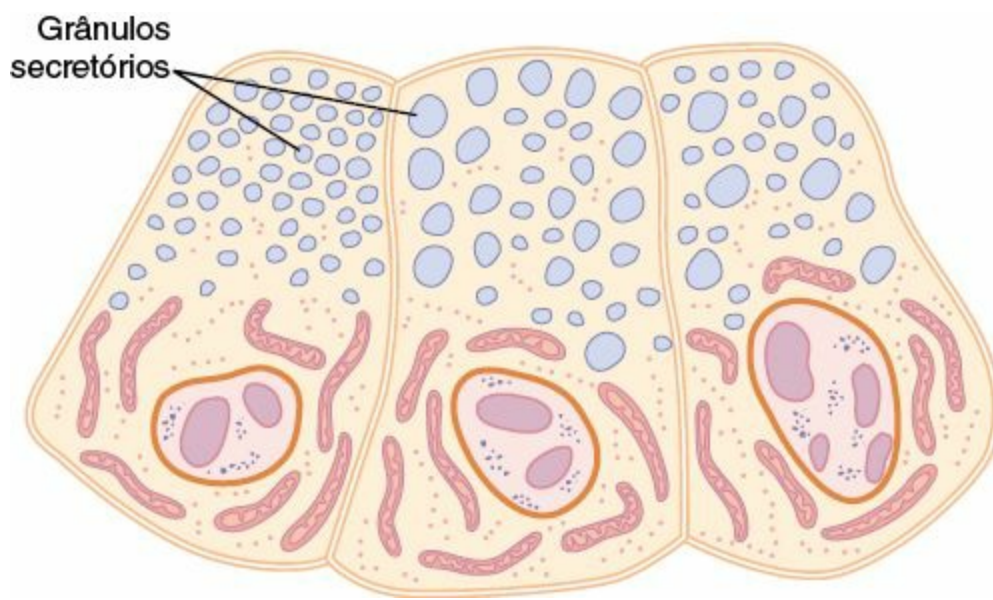



Figura 2-6. Grânulos secretórios (vesículas secretórias) em células acinares do pâncreas.

Mitocôndrias

As mitocôndrias, mostradas nas **Figuras** 2-2 e 2-7, são chamadas "casa de força" da célula. Sem elas, as células seriam incapazes de extrair energia suficiente dos nutrientes e essencialmente todas as funções celulares cessariam.

As mitocôndrias estão em todas as áreas citoplasmáticas de cada célula, mas o número total por célula varia de menos de cem até vários milhares, dependendo da quantidade de energia necessária para a célula. As células do músculo cardíaco (cardiomiócitos), por exemplo, utilizam grandes quantidades de energia e têm muito mais mitocôndrias do que as células de gordura (adipócitos), que são muito menos ativas e consomem menos energia. Além disso, as mitocôndrias estão concentradas nas porções da célula responsáveis pela maior parte do seu metabolismo energético. Também variam de tamanho e de forma. Algumas mitocôndrias têm apenas algumas centenas de nanômetros de diâmetro e forma globular, ao passo que outras são alongadas — chegam a 1 micrômetro de diâmetro e 7 micrômetros de comprimento; outras ainda são ramificadas e filamentares.

A estrutura básica da mitocôndria, mostrada na Figura 2-7, é composta principalmente de duas membranas, cada uma formada por bicamada lipídica e proteínas: uma *membrana externa* e uma *membrana interna*. Diversas dobras da membrana interna formam prateleiras ou túbulos chamados *cristas*, em que estão aderidas as enzimas oxidativas. As cristas proporcionam uma grande superfície para que tenham lugar as reações químicas. Além disso, a cavidade interna da mitocôndria é preenchida por uma *matriz* que contém grandes quantidades de enzimas dissolvidas, necessárias para a extração de energia dos nutrientes. Essas enzimas operam em associação às enzimas oxidativas nas cristas, oxidando os nutrientes, formando, desse modo, dióxido de carbono e água e, ao mesmo tempo, liberando energia. A energia liberada é usada para sintetizar a substância de "alta energia", chamada *trifosfato de adenosina* (ATP). O ATP é, então, transportado para fora da mitocôndria e se

difunde pela célula para liberar sua própria energia onde ela for necessária para realizar as funções celulares. Os detalhes químicos da formação de ATP pela mitocôndria constam no Capítulo 68, mas algumas das funções básicas do ATP na célula são apresentadas mais adiante neste Capítulo.

As mitocôndrias são autorreplicantes, o que significa que uma mitocôndria pode formar uma segunda, uma terceira, e assim por diante, onde na célula houver necessidade de maiores quantidades de ATP. De fato, a mitocôndria contém *DNA* similar ao encontrado no núcleo da célula. No Capítulo 3 veremos que o DNA é a substância química básica do núcleo que controla a replicação da célula. O DNA da mitocôndria desempenha um papel similar, controlando a replicação da própria mitocôndria. As células que enfrentam aumentos na demanda de energia, o que ocorre, por exemplo, nos músculos esqueléticos submetidos a treinamento crônico de exercícios, podem aumentar a densidade de mitocôndrias para fornecer a energia adicional necessária.

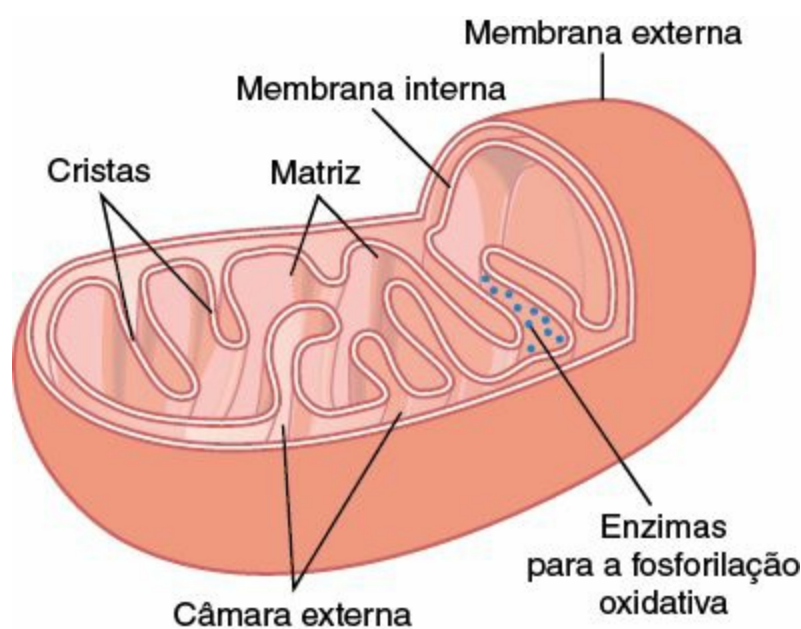



Figura 2-7. Estrutura da mitocôndria. *(Modificada de DeRobertis EDP, Saez FA, DeRobertis EMF: Cell Biology, 6th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

Citoesqueleto Celular — Filamentos e Estruturas Tubulares da Célula

O citoesqueleto celular é uma rede de proteínas fibrilares geralmente organizadas em filamentos ou túbulos. As moléculas precursoras de proteína são sintetizadas pelos ribossomos no citoplasma. As moléculas precursoras então se polimerizam para formar *filamentos*. Como um exemplo, grandes quantidades de filamentos de actina geralmente ocorrem na zona mais externa do citoplasma, chamada *ectoplasma*, e formam um suporte elástico para a membrana celular. Também, em células musculares, os filamentos de actina e miosina são organizados em uma máquina contrátil especial que é a base da contração muscular, como discutiremos detalhadamente no Capítulo 6.

Um tipo especial de filamento rígido, composto de moléculas de *tubulina* polimerizadas, é usado em todas as células para construir estruturas tubulares muito fortes, os *microtúbulos*. A Figura 2-

8 mostra os microtúbulos típicos do flagelo de um espermatozoide.

Outro exemplo de microtúbulo é a estrutura esquelética tubular no centro de cada cílio que se projeta do citoplasma da célula para a ponta do cílio. Essa estrutura será discutida adiante, neste Capítulo, e é ilustrada na Figura 2-18. Além disso, tanto os *centríolos* quanto o *fuso mitótico* da célula em mitose são compostos de microtúbulos rígidos.

A função primária dos microtúbulos, assim, é a de formar o *citoesqueleto*, proporcionando estruturas físicas rígidas para certas partes de células. O citoesqueleto da célula não só determina a forma da célula, como também participa na divisão celular, permite o seu movimento e proporciona um sistema de trilhas que dirige o movimento das organelas no interior das células.

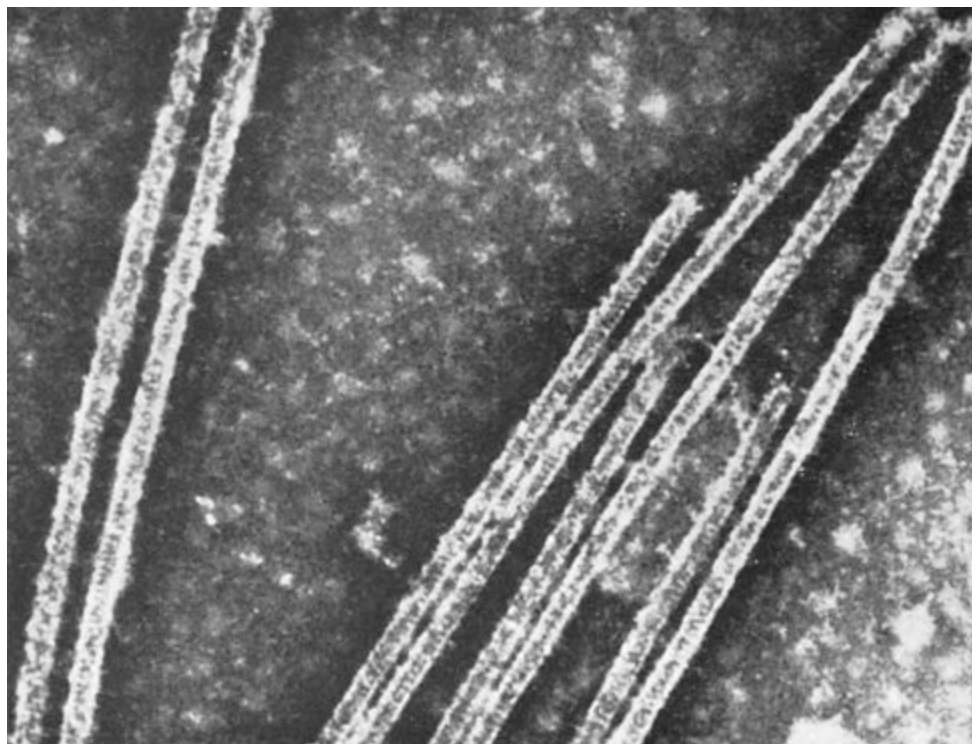



Figura 2-8. Microtúbulos separados do flagelo de um espermatozoide. *(De Wolstenholme GEW, O'Connor M, e the publisher, JA Churchill, 1967. Figura 4, página 314. Copyright Novartis Foundation, antiga Ciba Foundation.)*

Núcleo

O núcleo, que é o centro de controle da célula, envia mensagens para a célula crescer e amadurecer, para replicar ou para morrer. Resumidamente, o núcleo contém grande quantidade de DNA, que compreende os *genes*. Estes determinam as características das proteínas da célula, incluindo as proteínas estruturais, como também as enzimas intracelulares que controlam as atividades citoplasmáticas e nucleares.

Os genes também controlam e promovem a reprodução da própria célula. Os genes primeiro se replicam para formar dois conjuntos idênticos de genes; depois, a célula se divide, por processo especial, chamado *mitose,* para formar duas células-filhas, e cada uma delas recebe um dos dois

conjuntos de genes de DNA. Todas essas atividades do núcleo serão detalhadamente consideradas no Capítulo 3.

Infelizmente, a aparência do núcleo ao microscópio não fornece muitas pistas sobre os mecanismos pelos quais realiza suas atividades de controle. A Figura 2-9 mostra a aparência do núcleo na *interfase* (o período entre as mitoses) ao microscópio óptico, revelando a coloração escura da *cromatina* dispersa pelo nucleoplasma. Durante a mitose, a cromatina se organiza na forma de *cromossomos* altamente estruturados, que podem, então, ser identificados pelo microscópio óptico, conforme ilustrado no Capítulo 3.

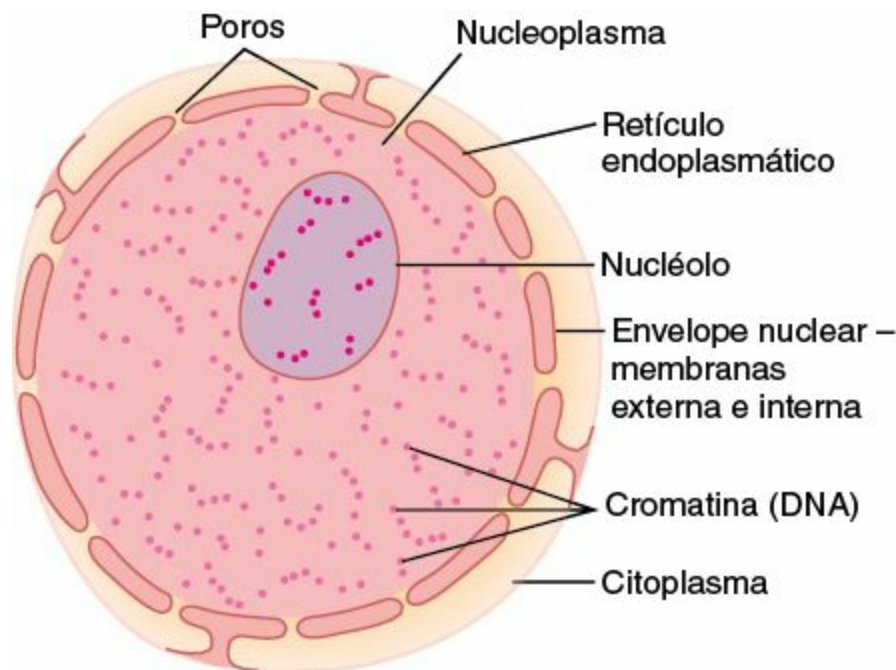



Figura 2-9. Estrutura do núcleo.

Membrana Nuclear. A *membrana nuclear*, também chamada *envelope nuclear*, é, na verdade, constituída por duas membranas, cada uma com a bicamada lipídica uma por dentro da outra. A membrana externa é contínua com o retículo endoplasmático do citoplasma celular, e o espaço entre as duas membranas nucleares é contínuo com o espaço interno do retículo endoplasmático, como mostrado na Figura 2-9.

A membrana nuclear é vazada por vários milhares de *poros nucleares*. Grandes complexos de moléculas de proteínas estão aderidos às bordas dos poros, de forma que a área central de cada poro tem apenas cerca de 9 nanômetros de diâmetro. Esse tamanho é suficientemente grande para permitir que moléculas de peso molecular de até 44.000 passem através deles com razoável facilidade.

Nucléolos e Formação de Ribossomos. Os núcleos da maioria das células contêm uma ou mais estruturas com afinidade pelos corantes usados em microscopia, chamadas *nucléolos*. O nucléolo, diferentemente da maioria das outras organelas discutidas aqui, não tem membrana

delimitadora. Ele é, simplesmente, um acúmulo de grande quantidade de RNA e proteínas dos tipos encontrados nos ribossomos. O nucléolo fica consideravelmente maior quando a célula está ativa, sintetizando proteínas.

A formação dos nucléolos (e dos ribossomos, no citoplasma fora do núcleo) começa no núcleo. Primeiro, genes específicos de DNA, nos cromossomos, promovem a síntese de RNA. Parte desse RNA sintetizado é armazenada nos nucléolos, mas a maior parte é transportada para o citoplasma, pelos poros nucleares. No citoplasma, o RNA, em conjunto com proteínas específicas, forma ribossomos "maduros" que desempenham papel essencial na formação das proteínas citoplasmáticas, como discutiremos mais profundamente no Capítulo 3.

COMPARAÇÃO DA CÉLULA ANIMAL COM FORMAS PRÉ-CELULARES DE VIDA

A célula é organismo muito complexo que se desenvolveu por centenas de milhões de anos, depois que a primeira forma de vida, um organismo similar ao dos *vírus* atuais, apareceu na Terra. A Figura 2-10 mostra os tamanhos relativos de (1) o menor vírus conhecido; (2) um vírus grande; (3) uma *Rickettsia*; (4) uma *bactéria*; e (5) uma *célula nucleada*, indicando que a célula tem diâmetro de aproximadamente 1.000 vezes o do menor vírus e, portanto, volume de cerca de um bilhão de vezes o do menor vírus. Da mesma forma, as funções e a organização anatômica da célula são também muito mais complexas do que as do vírus.

O constituinte essencial que confere vida ao pequeno vírus é um *ácido nucleico* revestido por uma camada de proteína. Esse ácido nucleico é composto dos mesmos constituintes do ácido nucleico básico (DNA ou RNA), encontrados nas células de mamíferos e ele é capaz de se autorreproduzir sob condições adequadas. Assim, o vírus propaga sua linhagem de geração para geração e é, portanto, estrutura viva da mesma forma que a célula e o ser humano são estruturas vivas.

Com a evolução da vida, outras substâncias químicas, além do ácido nucleico e das proteínas, se tornaram partes integrantes do organismo, e funções especializadas começaram a se desenvolver em diferentes partes do vírus. Formou-se membrana ao redor do vírus e, dentro da membrana, apareceu matriz fluida. Substâncias químicas especializadas se desenvolveram no líquido para realizar funções especiais; muitas enzimas proteicas pareciam ser capazes de catalisar reações químicas e, assim, determinar as atividades do organismo.

Em estágios ainda mais recentes da vida, especialmente nos estágios riquetsiais e bacterianos, desenvolveram-se *organelas* no interior do organismo, representando estruturas físicas com agregados químicos, que realizam funções mais eficientemente do que as mesmas substâncias químicas dispersas na matriz fluida.

Por fim, na célula nucleada, desenvolveram-se organelas ainda mais complexas, sendo a mais

importante delas o *núcleo*. O núcleo distingue esse tipo de célula de todas as formas inferiores de vida; o núcleo proporciona um centro de controle para todas as atividades celulares e assegura a reprodução exata de novas células, geração após geração, cada nova célula exatamente com a mesma estrutura de sua progenitora.

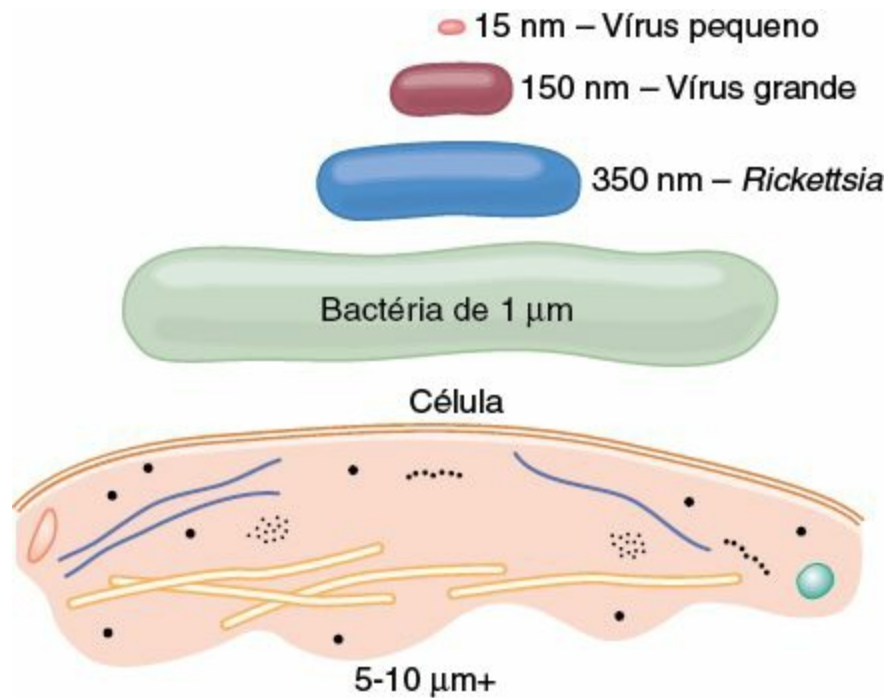



Figura 2-10. Comparação dos tamanhos de organismos pré-celulares com o de uma célula média do corpo humano.

SISTEMAS FUNCIONAIS DA CÉLULA

No restante deste Capítulo, discutiremos diversos sistemas funcionais representativos da célula que fazem dela um organismo vivo.

INGESTÃO PELA CÉLULA — ENDOCITOSE

Para uma célula viver, crescer e se reproduzir ela tem de obter nutrientes e outras substâncias dos líquidos ao seu redor. A maioria das substâncias passa através da membrana celular por *difusão* e por *transporte ativo*.

A difusão simples envolve o transporte através da membrana, causado pelo movimento aleatório das moléculas da substância; as substâncias se movem pelos poros da membrana celular ou, no caso de substâncias lipossolúveis, através da matriz lipídica da membrana.

O transporte ativo envolve o carreamento de substância através da membrana por estrutura proteica física que atravessa a membrana. Esses mecanismos de transporte ativo, tão importantes para a função celular, serão apresentados detalhadamente no Capítulo 4.

Partículas muito grandes entram na célula por meio de função especializada da membrana celular,

chamada *endocitose*. As principais formas de endocitose são a *pinocitose* e a *fagocitose*. Pinocitose significa a ingestão de minúsculas partículas que formam vesículas de líquido extracelular e por componentes particulados no interior do citoplasma da célula. Fagocitose significa a ingestão de grandes partículas, tais como bactérias, células inteiras ou partes de tecido em degeneração.

Pinocitose. A pinocitose ocorre continuamente nas membranas celulares da maioria das células, mas é especialmente rápida em algumas delas. Por exemplo, ela ocorre tão rapidamente em macrófagos que cerca de 3% da membrana total do macrófago são engolfados, na forma de vesículas, a cada minuto. Mesmo assim, as vesículas pinocitóticas são muito pequenas — normalmente, apenas 100 a 200 nanômetros de diâmetro — que a maioria delas só pode ser vista ao microscópio eletrônico.

A pinocitose é o único meio pelo qual a maioria das grandes macromoléculas, tal como a maior parte das moléculas de proteína, pode entrar nas células. A velocidade de formação de vesículas pinocitóticas costuma aumentar quando essas macromoléculas aderem à membrana celular.

A Figura 2-11 demonstra as etapas sucessivas da pinocitose de três moléculas de proteína aderidas à membrana. Essas moléculas, em geral, se ligam a *receptores* de proteínas especializados, na superfície da membrana, que são específicas para o tipo de proteína que será absorvido. Os receptores, na maioria das vezes, estão concentrados em pequenas concavidades na superfície externa da membrana celular, chamadas *cavidades revestidas*. Na face interna da membrana celular, abaixo dessas cavidades, há uma malha de proteínas fibrilares, chamada *clatrina*, bem como outras proteínas, incluindo talvez filamentos contráteis de *actina* e *miosina*. Uma vez que as moléculas de proteína se unem aos receptores, as propriedades da superfície da membrana local se alteram de tal forma que ocorre invaginação, e as proteínas fibrilares, ao redor da abertura da cavidade em invaginação, fazem com que suas bordas se fechem sobre as proteínas ligadas aos receptores, engolfando também pequena quantidade de líquido extracelular. Imediatamente, a parte invaginada da membrana se destaca da superfície da célula, formando uma *vesícula pinocitótica*, no citoplasma da célula.

O que faz com que a membrana celular passe pelas deformações necessárias, para formar as vesículas pinocitóticas, ainda é incerto. Esse processo requer energia do interior da célula suprida pelo ATP, substância de alta energia, discutido adiante, neste Capítulo. Este processo requer também a presença de íons cálcio no líquido extracelular que provavelmente reagem com os filamentos de proteína contráteis abaixo das cavidades revestidas, para gerar a força para destacar as vesículas da membrana celular.

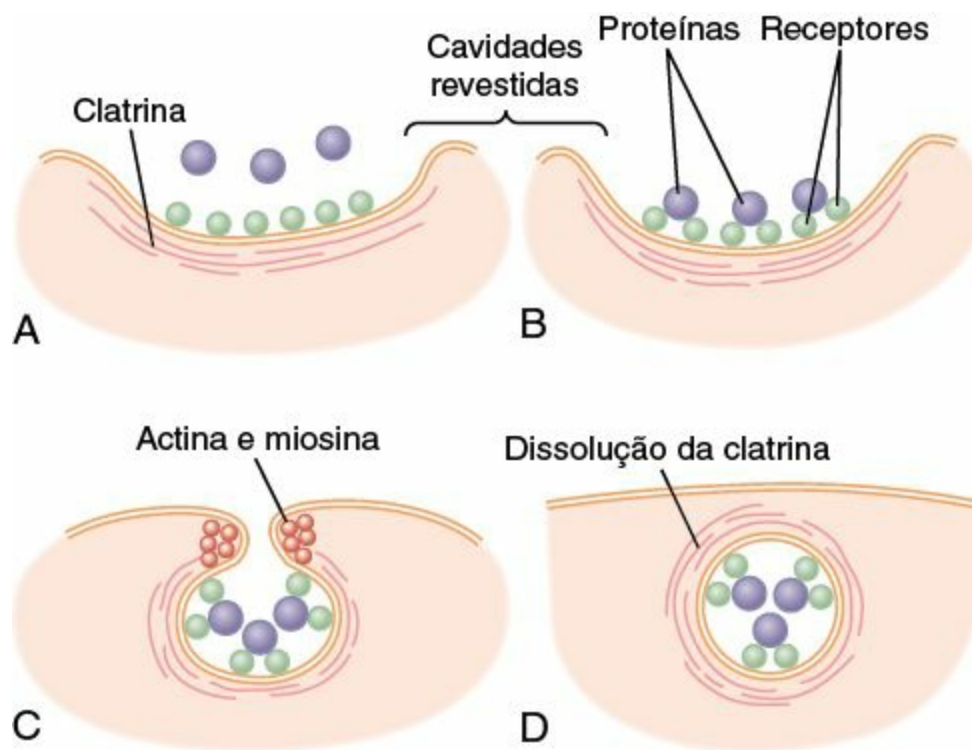



Figura 2-11. Mecanismo da pinocitose.

Fagocitose. A fagocitose ocorre de forma muito parecida com a pinocitose, mas envolve partículas grandes em vez de moléculas. Apenas certas células têm a capacidade da fagocitose, principalmente os macrófagos dos tecidos e alguns leucócitos.

A fagocitose se inicia quando uma partícula, tal como uma bactéria, uma célula morta, ou restos de tecido, se liga a receptores na superfície do fagócito. No caso das bactérias, cada uma geralmente está ligada a um anticorpo específico, que é o anticorpo que se liga aos receptores do fagócito, arrastando a bactéria com ele. Essa intermediação de anticorpos é chamada *opsonização*, discutida nos Capítulos 34 e 35.

A fagocitose ocorre segundo os seguintes passos:

1. Os receptores da membrana celular se aderem aos ligantes da superfície da partícula.
2. As bordas da membrana, ao redor dos pontos de ligação, evaginam em fração de segundo para envolver toda a partícula; então, progressivamente, mais e mais receptores da membrana se unem aos ligantes da partícula. Tudo isso ocorre repentinamente, como um zíper, para formar a *vesícula fagocítica* fechada.
3. A actina e outras fibrilas contráteis, no citoplasma, envolvem a vesícula fagocítica e se contraem ao redor de sua borda externa, empurrando a vesícula para o interior.
4. As proteínas contráteis então fecham a abertura da vesícula tão completamente que ela se separa da membrana celular, deixando a vesícula no interior da célula, da mesma maneira como as vesículas pinocitóticas são formadas.

SUBSTÂNCIAS ESTRANHAS, PINOCITÓTICAS E FAGOCITÓTICAS, SÃO

DIGERIDAS DENTRO DA CÉLULA PELOS LISOSSOMOS

Quase imediatamente após o aparecimento de uma vesícula pinocitótica ou fagocítica no interior da célula, um ou mais *lisossomos* se ligam à vesícula e lançam suas *hidrolases ácidas* no interior da vesícula, como mostra a Figura 2-12. Assim, uma *vesícula digestiva* é formada no citoplasma da célula, na qual as hidrolases vesiculares começam a hidrolisar as proteínas, carboidratos, lipídios e outras substâncias na vesícula. Os produtos da digestão são pequenas moléculas de aminoácidos, glicose, fosfatos e outros, que podem se difundir, através da membrana da vesícula, para o citoplasma. O que sobra da vesícula digestiva, chamado *corpo residual*, representa substâncias indigeríveis. Na maioria dos casos, esse corpo residual é finalmente excretado pela membrana celular pelo processo da *exocitose* que é essencialmente o oposto da endocitose.

Dessa forma, as vesículas pinocitóticas e fagocíticas contendo lisossomos podem ser chamadas *órgãos digestivos* das células.

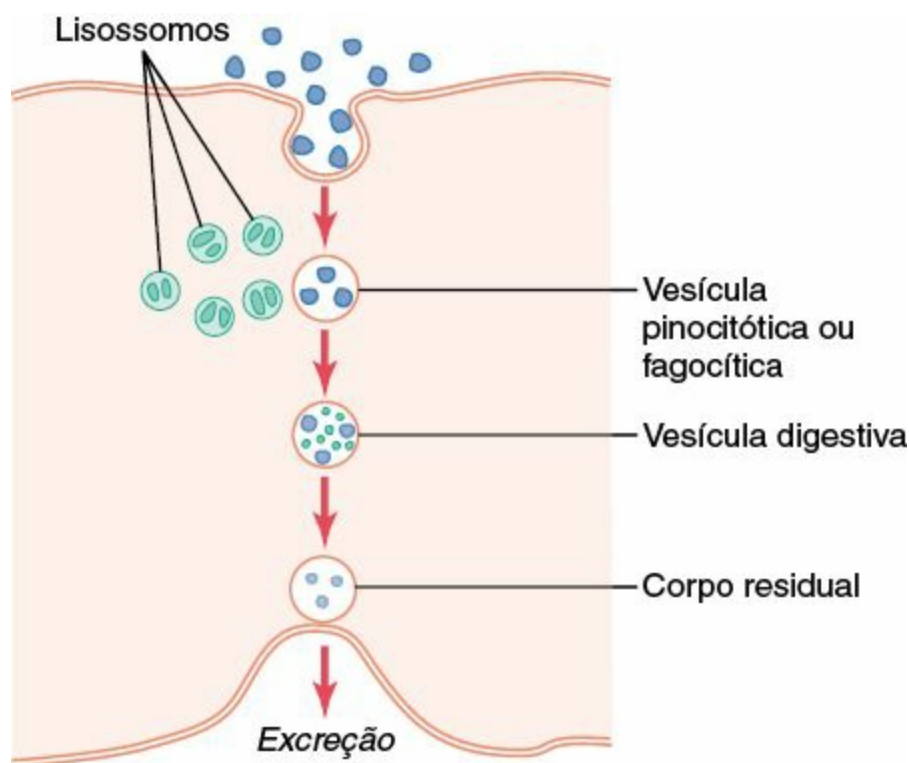



Figura 2-12. Digestão de substâncias nas vesículas pinocitóticas ou fagocíticas por enzimas derivadas dos lisossomos.

Regressão dos Tecidos e Autólise das Células Danificadas. Certos tecidos corporais podem com frequência regredir até tamanho menor. Por exemplo, essa regressão ocorre com o útero depois da gravidez, nos músculos durante longos períodos de inatividade, e nas glândulas mamárias, ao final da lactação. Os lisossomos são responsáveis por grande parte dessa regressão.

Outro papel especial dos lisossomos é a remoção das células danificadas ou partes danificadas das células dos tecidos. Danos celulares — causados por calor, frio, trauma, produtos químicos ou qualquer outro fator — induzem os lisossomos a se romper. As hidrolases liberadas imediatamente

começam a digerir as substâncias orgânicas adjacentes. Se o dano for leve, apenas parte da célula é removida, seguida por seu reparo. Se o dano for grave, toda a célula é digerida, processo chamado *autólise*. Dessa maneira, a célula é completamente removida e nova célula, do mesmo tipo, é normalmente formada por reprodução mitótica de célula adjacente, em substituição à antiga.

Os lisossomos também contêm agentes bactericidas que podem matar bactérias fagocitadas, antes que possam causar danos celulares. Esses agentes incluem: (1) *lisozima*, que dissolve a membrana celular da bactéria; (2) *lisoferrina*, que liga o ferro e outras substâncias, antes que possam promover o crescimento bacteriano; e (3) ácido, em pH de aproximadamente 5,0, que ativa as hidrolases e inativa os sistemas metabólicos das bactérias.

Reciclagem das Organelas Celulares: Autofagia. Os lisossomos desempenham um papel-chave no processo de *autofagia*, que literalmente significa "comer-se". A autofagia é um processo de limpeza pelo qual as organelas obsoletas e grandes agregados proteicos são degradados e reciclados (Fig. 2-13). As organelas celulares totalmente gastas são transferidas para os lisossomos por estruturas de membrana dupla chamados *autofagossomos*, que são formados no citosol. A invaginação da membrana lisossomal e a formação de vesículas fornecem outra rota para as estruturas citosólicas serem transportadas para o lúmen dos lisossomos. Uma vez dentro dos lisossomos, as organelas são digeridas e os nutrientes são reutilizados pela célula. A autofagia contribui para o *turnover* regular dos componentes citoplasmáticos e é um mecanismo-chave para o desenvolvimento dos tecidos, para a sobrevivência celular em situações de escassez de nutrientes e para a manutenção da homeostasia. Por exemplo, nas células do fígado, a mitocôndria média tem normalmente um tempo de vida de cerca de 10 dias até sua destruição.

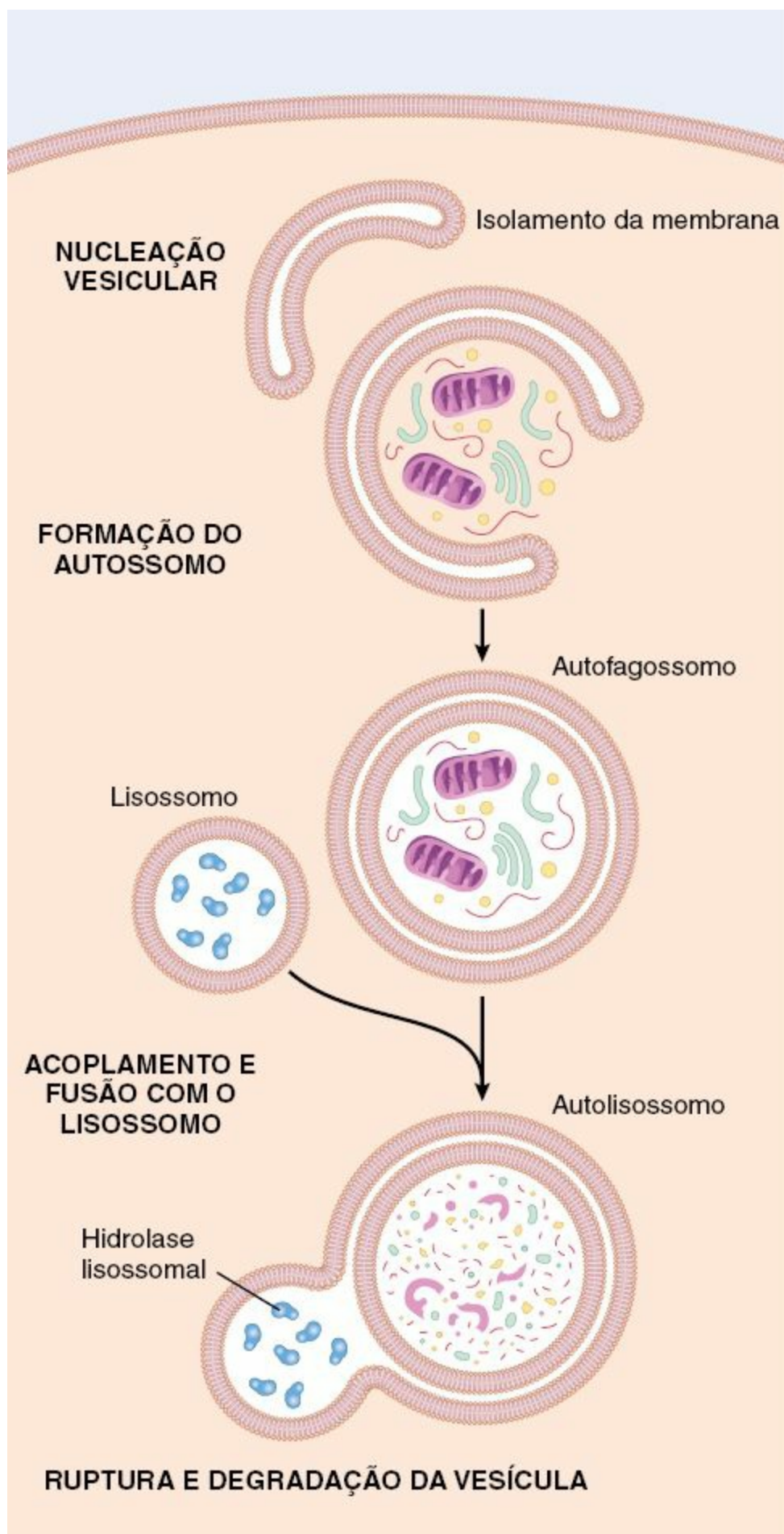



Figura 2-13. Diagrama esquemático das etapas de autofagia.

SÍNTESE DE ESTRUTURAS CELULARES PELO RETÍCULO

ENDOPLASMÁTICO E COMPLEXO GOLGIENSE

Funções Específicas do Retículo Endoplasmático

A extensão do retículo endoplasmático e do complexo golgiense nas células secretórias já foi destacada. Essas estruturas são formadas principalmente por membranas de bicamada lipídica, similar à da membrana celular, e suas paredes são revestidas por enzimas proteicas que catalisam a síntese de muitas substâncias necessárias para a célula.

A maioria das sínteses começa no retículo endoplasmático. Os produtos formados nele são então transferidos para o complexo golgiense, onde são novamente processados, antes de serem liberados no citoplasma. Em primeiro lugar, no entanto, vamos destacar os produtos específicos que são sintetizados nas partes específicas do retículo endoplasmático e do complexo golgiense.

Proteínas São Formadas pelo Retículo Endoplasmático Granular. A porção granular do retículo endoplasmático é caracterizada por grande número de ribossomos ancorados às superfícies externas da membrana do retículo endoplasmático. Como discutido no Capítulo 3, as moléculas de proteína são sintetizadas no interior da estrutura dos ribossomos. Os ribossomos lançam algumas das moléculas de proteína sintetizadas diretamente no citosol, mas também transferem muito mais através da parede do retículo endoplasmático para o interior das vesículas e túbulos endoplasmáticos, isto é, para a *matriz endoplasmática*.

Síntese de Lipídios pelo Retículo Endoplasmático Liso. O retículo endoplasmático também sintetiza lipídios, especialmente os fosfolipídios e o colesterol. Esses lipídios são rapidamente incorporados à bicamada lipídica do próprio retículo endoplasmático, fazendo com que ele fique mais extenso. Esse processo ocorre principalmente na parte lisa do retículo endoplasmático.

Para que o retículo endoplasmático não cresça além da demanda da célula, pequenas vesículas, chamadas *vesículas RE* ou *vesículas de transporte,* continuamente se destacam do retículo liso; a maioria dessas vesículas migra com muita rapidez para o complexo golgiense.

Outras Funções do Retículo Endoplasmático. Outras funções significativas do retículo endoplasmático, especialmente do retículo liso, incluem as seguintes:

1. Ele fornece as enzimas que controlam a quebra do glicogênio, quando ocorre demanda por energia.
2. Ele fornece grande número de enzimas que são capazes de desintoxicar substâncias, tais como fármacos, que poderiam danificar as células. A desintoxicação se dá por coagulação, oxidação, hidrólise, conjugação com o ácido glicurônico, e por outras maneiras.

Funções Específicas do Complexo Golgiense

Funções Sintéticas do Complexo Golgiense. Embora a principal função do complexo golgiense seja o processamento adicional de substâncias já formadas no retículo endoplasmático, ele também tem a capacidade de sintetizar certos carboidratos que não são formados no retículo endoplasmático. Isso é particularmente válido para a formação de grandes polímeros de sacarídeos ligados a pequenas quantidades de proteína; os exemplos mais importantes incluem o *ácido hialurônico* e o *sulfato de condroitina*.

Algumas das diversas funções do ácido hialurônico e do sulfato de condroitina no corpo são as seguintes: (1) eles são os principais componentes dos proteoglicanos, secretados no muco e em outras secreções glandulares; (2) eles são os principais *componentes da substância fundamental,* ou componentes não fibrosos da matriz extracelular, no exterior das células, nos espaços intersticiais, agindo como enchimentos entre as fibras de colágeno e as células; (3) eles são os principais componentes da matriz orgânica, tanto das cartilagens quanto dos ossos; e (4) são importantes nas atividades celulares, incluindo a migração e a proliferação.

Processamento de Secreções Endoplasmáticas pelo Complexo Golgiense — Formação de Vesículas. A Figura 2-14resume as principais funções do retículo endoplasmático e do complexo golgiense. À medida que as substâncias são formadas no retículo endoplasmático, especialmente as proteínas, elas são transportadas pelos túbulos para as partes do retículo endoplasmático liso mais próximas do complexo golgiense. Nesse ponto, pequenas *vesículas de transporte*, compostas de pequenos envelopes de retículo endoplasmático liso, continuamente se destacam e se difundem para a *camada mais profunda* do complexo golgiense. Nas vesículas, estão as proteínas sintetizadas e outros produtos do retículo endoplasmático.

As vesículas de transporte rapidamente se fundem com o complexo golgiense e lançam as substâncias que contêm nos espaços vesiculares do complexo golgiense. Aí, porções adicionais de carboidratos são acrescentadas às secreções. Outra importante função do complexo golgiense é compactar as secreções do retículo endoplasmático em pacotes muito concentrados. À medida que as secreções passam para as camadas mais externas do complexo golgiense, a compactação e o processamento continuam. Por fim, tanto vesículas grandes, quanto pequenas continuam se destacando do complexo golgiense, carregando com elas as substâncias secretórias compactadas e, por sua vez, as vesículas se difundem por toda a célula.

O seguinte exemplo dá uma ideia da velocidade desses processos: quando célula glandular é exposta a aminoácidos radioativos, moléculas de proteína radioativas recém-formadas podem ser detectadas no retículo endoplasmático granular dentro de 3 a 5 minutos. Em 20 minutos, proteínas recém-formadas já estão presentes no complexo golgiense e, após 1 ou 2 horas, proteínas são

secretadas pela célula.

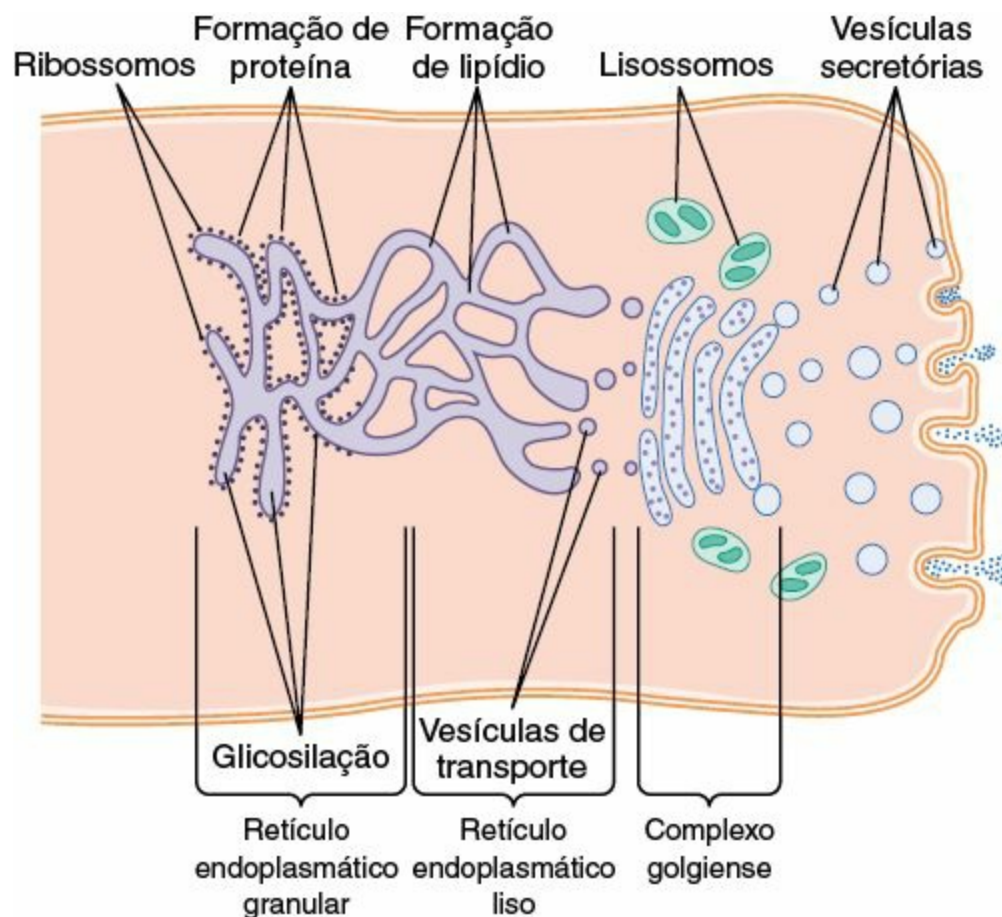



Figura 2-14. Formação de proteínas, lipídios e vesículas celulares pelo retículo endoplasmático e pelo complexo golgiense.

Tipos de Vesículas Formadas pelo Complexo golgiense — Vesículas Secretórias e Lisossomos. Em célula intensamente secretora, as vesículas, formadas pelo complexo golgiense, são principalmente *vesículas secretórias* que contêm substâncias proteicas para serem secretadas pela superfície da membrana celular. Essas vesículas secretórias primeiro se difundem para a membrana celular, depois se fundem com ela e lançam suas substâncias para o exterior pelo mecanismo da *exocitose*. A exocitose, na maior parte dos casos, é estimulada pela entrada de íons cálcio na célula; os íons cálcio interagem com a membrana vesicular, de forma ainda não bem compreendida, e causam sua fusão com a membrana celular, seguida pela exocitose — isto é, a abertura da membrana para o exterior e extrusão dos conteúdos. Algumas vesículas, entretanto, são destinadas ao uso intracelular.

Uso das Vesículas Intracelulares para Repor as Membranas Celulares. Algumas das vesículas intracelulares, formadas pelo complexo golgiense, se fundem com a membrana celular ou com as membranas de estruturas intracelulares, tais como as das mitocôndrias ou mesmo do retículo endoplasmático. Essa fusão aumenta a área dessas membranas e, dessa forma, repõe as membranas conforme elas vão sendo consumidas. Por exemplo, a membrana celular perde muito de seus

componentes cada vez que forma vesícula pinocitótica ou fagocítica, e as membranas vesiculares do complexo golgiense continuamente repõem a membrana celular.

Em suma, o sistema membranoso do retículo endoplasmático e do complexo golgiense representa órgão altamente metabólico, capaz de formar novas estruturas intracelulares, bem como substâncias a serem secretadas pela célula.

AS MITOCÔNDRIAS EXTRAEM ENERGIA DOS NUTRIENTES

As principais substâncias, das quais a célula extrai energia, são os nutrientes que reagem quimicamente com o oxigênio — carboidratos, gorduras e proteínas. No corpo humano, essencialmente, todos os carboidratos são convertidos em *glicose* pelo trato digestório e pelo fígado, antes de alcançarem outras células do corpo. Da mesma forma, as proteínas são convertidas em *aminoácidos*, e as gorduras em *ácidos graxos*. A Figura 2-15 mostra o oxigênio e os alimentos — glicose, ácidos graxos e aminoácidos — todos entrando na célula. Nesta, os alimentos reagem quimicamente com o oxigênio, sob a influência de enzimas que controlam as reações e canalizam a energia liberada na direção apropriada. Os detalhes de todas essas funções digestivas e metabólicas são apresentados nos Capítulos 63 a 73.

Resumidamente, quase todas essas reações oxidativas ocorrem nas mitocôndrias, e a energia liberada é usada para formar o composto de alta energia, o *ATP*. Em seguida, o ATP, e não os nutrientes originais, é usado pela célula para energizar quase todas as reações metabólicas intracelulares subsequentes.

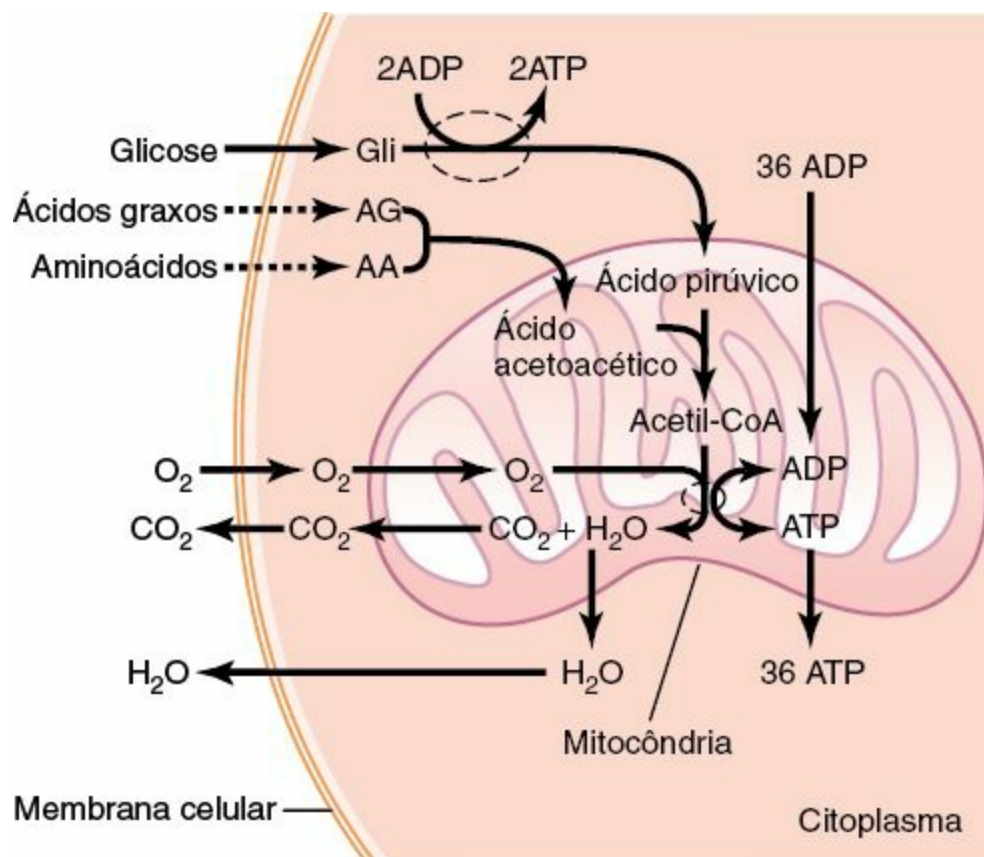
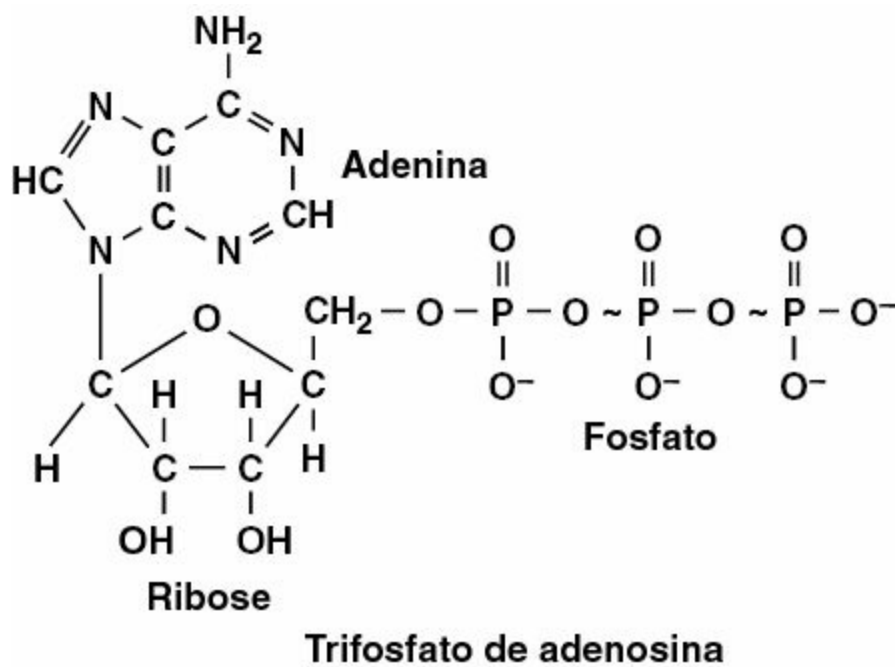



Figura 2-15. Formação de trifosfato de adenosina (ATP) na célula, mostrando que a maior parte do ATP é formada nas mitocôndrias. ADP, difosfato de adenosina; CoA, coenzima A.

Características Funcionais do ATP

O ATP é nucleotídeo composto de (1) base nitrogenada, *adenina*; (2) açúcar pentose, *ribose*; e (3) três *radicais fosfato*. Os dois últimos radicais fosfato são conectados com o restante da molécula pelas chamadas *ligações fosfato de alta energia*, representadas na fórmula mostrada anteriormente pelo símbolo ~. *Sob as condições físicas e químicas do corpo*, cada uma dessas ligações de alta energia contém cerca de 12.000 calorias de energia por mol de ATP, o que é muitas vezes maior do

que a energia armazenada em ligação química usual; daí a origem do termo *ligação de alta energia*. A ligação fosfato de alta energia é muito lábil, de forma que pode ser cindida instantaneamente sempre que energia for necessária para promover outras reações intracelulares.

Quando o ATP libera sua energia, um radical de ácido fosfórico se separa, formando o *difosfato de adenosina* (ADP). Essa energia liberada é usada para energizar muitas outras funções da célula, como a síntese de substâncias e a contração muscular.

Para reconstituir o ATP celular que foi consumido, a energia, derivada dos nutrientes celulares, é usada para recombinar o ADP e o ácido fosfórico, formando de novo o ATP, e todo o processo se repete indefinidamente. Por essas características, o ATP é chamado *moeda de energia* da célula, pois ele pode ser gasto e se refazer continuamente em períodos de apenas alguns minutos.

Processos Químicos na Formação de ATP — O Papel das Mitocôndrias. À medida que entra na célula, a glicose é submetida, no *citoplasma,* às enzimas que a convertem em *ácido pirúvico* (processo chamado *glicólise*). Pequena quantidade de ADP é transformada em ATP pela energia liberada durante essa conversão, mas essa quantidade é responsável por menos de 5% do metabolismo energético total da célula.

Cerca de 95% da formação do ATP na célula ocorrem nas mitocôndrias. O ácido pirúvico, derivado dos carboidratos, ácidos graxos dos lipídios, e aminoácidos das proteínas são convertidos no composto *acetil-coenzima A (CoA)*, na matriz das mitocôndrias. Esse composto, por sua vez, é processado (para fins de extração de sua energia) por outra série de enzimas na matriz das mitocôndrias; essa sequência de reações químicas é chamada *ciclo do ácido cítrico* ou *ciclo de Krebs*. Essas reações químicas são tão importantes que serão explicadas detalhadamente no Capítulo 68.

No ciclo do ácido cítrico, a acetil-CoA é clivada em suas partes componentes, *átomos de hidrogênio* e *dióxido de carbono*. O dióxido de carbono se difunde para fora das mitocôndrias e eventualmente para fora da célula; por fim, é excretado do corpo pelos pulmões.

Os átomos de hidrogênio, de modo inverso, são muito reativos e se combinam com o oxigênio que também se difundiu para as mitocôndrias. Essa combinação libera uma quantidade enorme de energia, usada pelas mitocôndrias para converter grande quantidade do ADP em ATP. Essas reações são complexas, requerendo a participação de grandes números de enzimas proteicas, que são partes integrantes das *dobras da membrana* das mitocôndrias, projetando-se para dentro da matriz mitocondrial. O evento inicial é a remoção de um elétron do átomo de hidrogênio, o que o converte a íon hidrogênio. O evento final é a combinação dos íons hidrogênio com o oxigênio para formar água, com liberação de enorme quantidade de energia para grandes proteínas globulares, que se projetam como protuberâncias das dobras das membranas mitocondriais; esse processo recebe o nome de *ATP-sintetase.* Por fim, a enzima ATP sintetase usa a energia dos íons hidrogênio para converter

ADP em ATP. O ATP recém-formado é transportado para fora da mitocôndria, para todas as partes do citoplasma e do nucleoplasma da célula, onde sua energia é usada para múltiplas funções celulares.

Esse processo geral de formação de ATP é chamado *mecanismo quimiosmótico.* Os detalhes químicos e físicos desse mecanismo são apresentados no Capítulo 68, e muitas das funções metabólicas do ATP no corpo são apresentadas em detalhes nos Capítulos 68 a 72.

Usos do ATP no Funcionamento Celular. A energia do ATP é usada para promover três grandes categorias de funções celulares: (1) *transporte* de substâncias através das membranas da célula; (2) *síntese de componentes químicos* pela célula; e (3) *função mecânica*. Esses usos do ATP são ilustrados pelos exemplos da Figura 2-16: (1) para fornecer energia para o transporte do sódio através da membrana celular; (2) para promover a síntese de proteínas pelos ribossomos; e (3) para suprir a energia necessária para a contração muscular.

Além do transporte do sódio pela membrana, a energia do ATP é necessária para o transporte dos íons potássio, íons cálcio, íons magnésio, íons fosfato, íons cloreto, íons urato, íons hidrogênio e de muitos outros íons e de diversas substâncias orgânicas pela membrana. O transporte pela membrana é tão importante para o funcionamento celular que algumas células — as células tubulares renais, por exemplo — usam até 80% do ATP que formam somente para essa finalidade.

Além de sintetizar proteínas, as células sintetizam fosfolipídios, colesterol, purinas, pirimidinas e uma série de outras substâncias. A síntese de quase todos os compostos químicos requer energia. Por exemplo, uma só molécula de proteína pode ser composta de vários milhares de aminoácidos, unidos uns aos outros por ligações peptídicas. A formação de cada uma dessas ligações requer energia derivada do rompimento de quatro ligações de alta energia; assim, diversos milhares de moléculas de ATP têm de liberar energia para cada molécula de proteína formada. De fato, algumas células usam até 75% de todo o ATP que formam simplesmente para sintetizar novos compostos químicos, especialmente moléculas de proteína; isso é particularmente verdadeiro durante a fase de crescimento das células.

O último dos principais usos do ATP é o de fornecer energia para células especiais realizarem trabalho mecânico. Veremos, noCapítulo 6, que cada contração da fibra muscular requer gasto de enorme quantidade de energia do ATP. Outras células realizam trabalho mecânico de outras formas, especialmente por *movimentos ciliares* e *ameboides*, descritos mais adiante neste Capítulo. A fonte de energia para todos esses tipos de trabalhos mecânicos é o ATP.

Em suma, o ATP está sempre disponível para liberar rapidamente e quase explosivamente sua energia onde for necessário na célula. Para repor o ATP usado pela célula, reações químicas muito mais lentas quebram carboidratos, gorduras e proteínas e usam a energia desses processos para formar novo ATP. Mais de 95% desse ATP são formados nas mitocôndrias; por isso as mitocôndrias

são chamadas “casa de força” da célula.

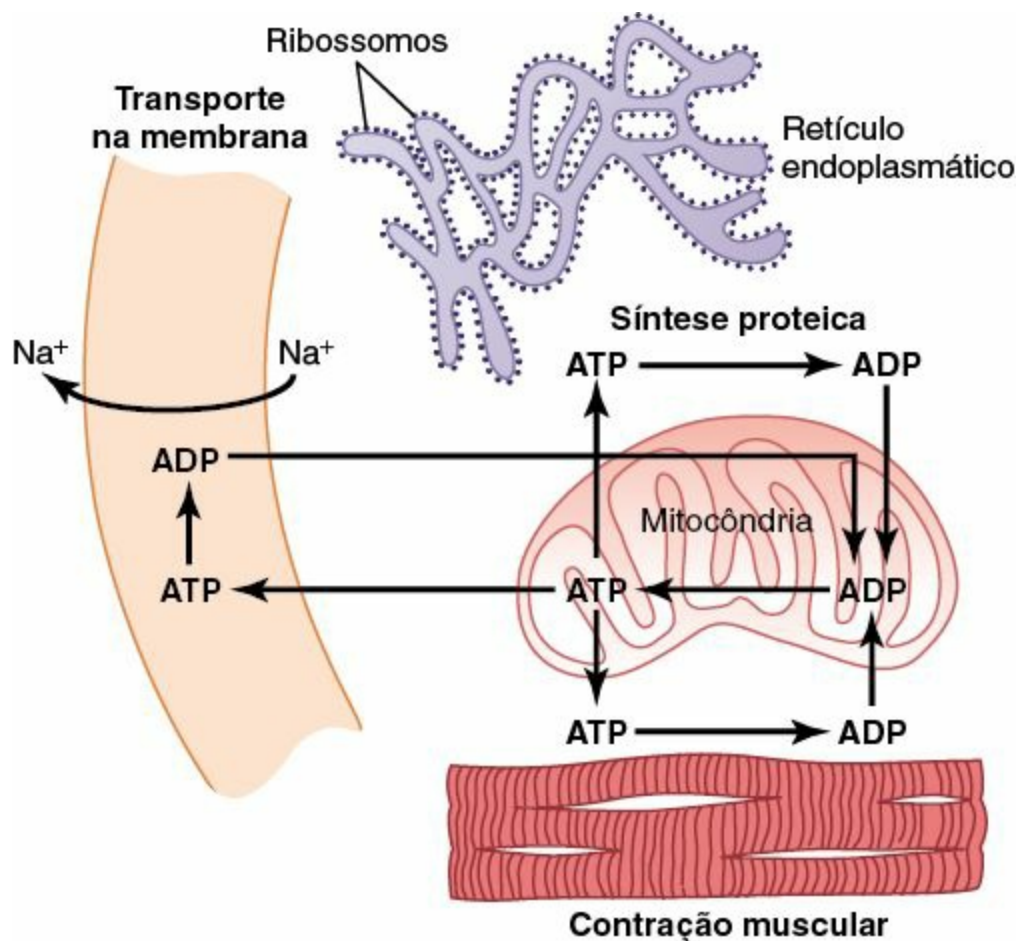



Figura 2-16. Uso de trifosfato de adenosina (ATP; formado nas mitocôndrias), para fornecer energia para as três principais funções celulares: transporte pela membrana, síntese proteica e contração muscular. ADP, difosfato de adenosina.

LOCOMOÇÃO CELULAR

O tipo mais óbvio de movimento que ocorre no corpo é o das células musculares nos músculos esquelético, cardíaco e liso que constituem quase 50% de toda a massa corporal. As funções especializadas dessas células são discutidas nos Capítulos 6 a 9. Dois outros tipos de movimentos — a *locomoção ameboide* e o *movimento ciliar* — ocorrem em outras células.

MOVIMENTO AMEBOIDE

O movimento ameboide é o movimento de toda a célula, em relação às suas adjacências, como o movimento dos leucócitos nos tecidos. Ele recebe esse nome pelo fato de as amebas se moverem dessa maneira, e as amebas têm fornecido uma excelente ferramenta para o estudo desse fenômeno.

Tipicamente, a locomoção ameboide começa com a projeção de um *pseudópodo* por uma extremidade da célula. O pseudópodo se projeta para fora do corpo celular e se adere ao tecido adjacente. O restante da célula é então puxado na direção ao pseudópodo. A Figura 2-17 demonstra esse processo, mostrando célula alongada em cuja extremidade direita ocorre a projeção de

pseudópodo. A membrana dessa extremidade da célula está continuamente se movendo para diante, e a membrana na extremidade esquerda a segue à medida que a célula se move.

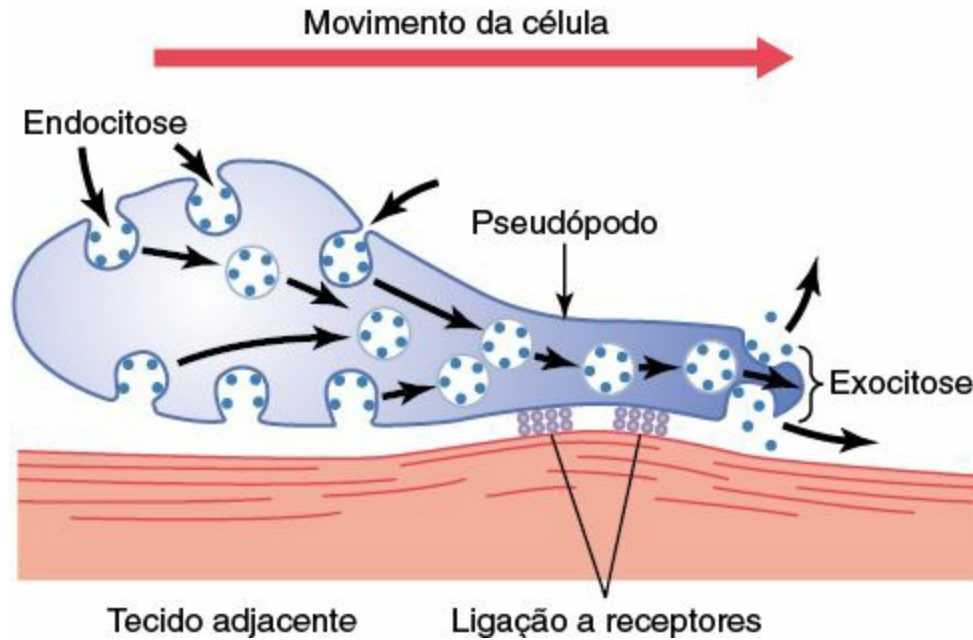



Figura 2-17. Movimento ameboide de uma célula.

Mecanismo da Locomoção Ameboide. A Figura 2-17 mostra o princípio geral do movimento ameboide. Basicamente, ele resulta da formação contínua de nova membrana celular na extremidade do pseudópodo e da absorção contínua da membrana nas partes médias e traseiras da célula. Dois outros efeitos são também essenciais para o movimento de avanço da célula. O primeiro efeito é a aderência do pseudópodo aos tecidos circundantes para se fixar, enquanto o restante do corpo celular é puxado para a frente, em direção ao ponto de adesão. Essa aderência é efetuada por *receptores proteicos* que revestem o interior das vesículas exocitóticas. Quando as vesículas se tornam parte da membrana do pseudópodo, elas se evertem, expondo seu interior, de modo que seus receptores se projetam para o exterior e aderem aos ligantes dos tecidos circundantes.

Na extremidade oposta da célula, os receptores se soltam de seus ligantes e formam novas vesículas endocitóticas. Então, dentro da célula, essas vesículas se movem em direção à extremidade anterior do pseudópodo onde são usadas para formar uma nova membrana para o pseudópodo.

O segundo efeito essencial para a locomoção é o suprimento da energia necessária para puxar o corpo celular em direção ao pseudópodo. No citoplasma de todas as células encontram-se quantidades de moderada a grande de proteína *actina*. Muito da actina está na forma de moléculas isoladas que não fornecem nenhuma força; entretanto, essas moléculas se polimerizam para formar rede de filamentos, e a malha se contrai quando as actinas interagem com a *miosina*, proteína que se liga à actina. Todo o processo é energizado pelo composto de alta energia, o ATP. Esse mecanismo acontece no pseudópodo de célula em movimento, na qual a malha de filamentos de actina se forma de novo no pseudópodo em expansão. Também ocorre contração no ectoplasma do corpo celular,

onde a malha preexistente de actina está presente sob a membrana celular.

Tipos de Células que Apresentam Locomoção Ameboide. As células mais comuns, com locomoção ameboide, no corpo humano são os *leucócitos*, quando se movem do sangue em direção aos tecidos para formar *macrófagos teciduais*. Outros tipos de células também podem se mover por locomoção ameboide, em certas circunstâncias. Por exemplo, os fibroblastos se movem para área lesionanda para ajudar a reparar o dano, e mesmo as células germinativas da pele, embora, em geral, sejam completamente sésseis, se movem em direção a uma área cortada para reparar a lesão. Por fim, a locomoção celular é especialmente importante no desenvolvimento do embrião e do feto, após a fertilização do óvulo. Por exemplo, as células embrionárias com frequência migram para longe de seus locais de origem para novas áreas, durante o desenvolvimento de estruturas especiais.

Controle da Locomoção Ameboide — Quimiotaxia. O iniciador mais importante da locomoção ameboide é o processo chamado *quimiotaxia*. Ele resulta do aparecimento de certas substâncias químicas nos tecidos. Qualquer substância química que faz com que a quimiotaxia ocorra é chamada *substância quimiotática*. A maioria das células com locomoção ameboide se move em direção à fonte da substância quimiotática — isto é, de área com menor concentração em direção à área de maior concentração — o que é chamado *quimiotaxia positiva*. Algumas células se distanciam da fonte, o que é chamado *quimiotaxia negativa*.

Mas como a quimiotaxia controla a direção da locomoção ameboide? Embora a resposta não seja completa, sabe-se que o lado da célula mais exposto à substância quimiotática desenvolve alterações na membrana que causam a protrusão pseudopódica.

CÍLIOS E MOVIMENTOS CILIARES

O segundo tipo de movimento celular, o *movimento ciliar*, é movimento similar ao batimento dos cílios, nas superfícies das células. Esse movimento ocorre principalmente em dois locais do corpo humano: nas superfícies das vias aéreas do sistema respiratório e na superfície interna das trompas uterinas (trompas de Falópio) do trato reprodutivo. Na cavidade nasal e nas vias aéreas inferiores, o movimento de batimento dos cílios faz com que a camada de muco se mova com velocidade de aproximadamente 1 cm/min em direção à faringe, limpando dessa forma continuamente essas vias do muco e de partículas a ela aderidas. Nas trompas uterinas, os cílios causam o lento movimento de fluido do óstio da trompa uterina para a cavidade uterina; esse movimento de fluido transporta o óvulo do ovário para o útero.

Como mostra a Figura 2-18, o cílio tem a aparência de pelo com ponta afilada, reto ou curvo, que se projeta por 2 a 4 micrômetros da superfície da célula. Geralmente muitos cílios se projetam de uma mesma célula — por exemplo, existem até 200 cílios na superfície de cada célula epitelial, nas

vias respiratórias. O cílio é recoberto por prolongamento da membrana celular e é sustentado por 11 microtúbulos — nove túbulos duplos localizados na periferia do cílio, e dois túbulos simples do centro — como mostrado na seção transversa, na Figura 2-18. Cada cílio cresce de uma estrutura localizada imediatamente abaixo da membrana celular, chamada *corpo basal* do cílio.

O *flagelo do esperma* é parecido com o cílio; na verdade, ele tem, praticamente, o mesmo tipo de estrutura e o mesmo tipo de mecanismo contrátil. O flagelo, entretanto, é mais longo e se move em ondas quase sinusoidais, em vez de em movimentos de batimento.

No inserto na Figura 2-18, mostra-se o movimento do cílio. O cílio se move para a frente com batimentos súbitos e rápidos, de 10 a 20 vezes por segundo, encurvando-se acentuadamente no ponto de inserção da superfície celular. Então, ele se move para trás lentamente, para a posição inicial. O movimento rápido de impulso para frente semelhante ao do chicote empurra o fluido adjacente à célula na direção em que o cílio se move; o movimento lento, de arrasto, para trás, não tem quase qualquer efeito no movimento do fluido. Como consequência, o líquido é continuamente impulsionado na direção do batimento rápido para a frente. Como a maioria das células ciliadas tem grande número de cílios em suas superfícies e como todos os cílios são orientados na mesma direção, este é um modo eficaz de mover o líquido de parte da superfície para outra.

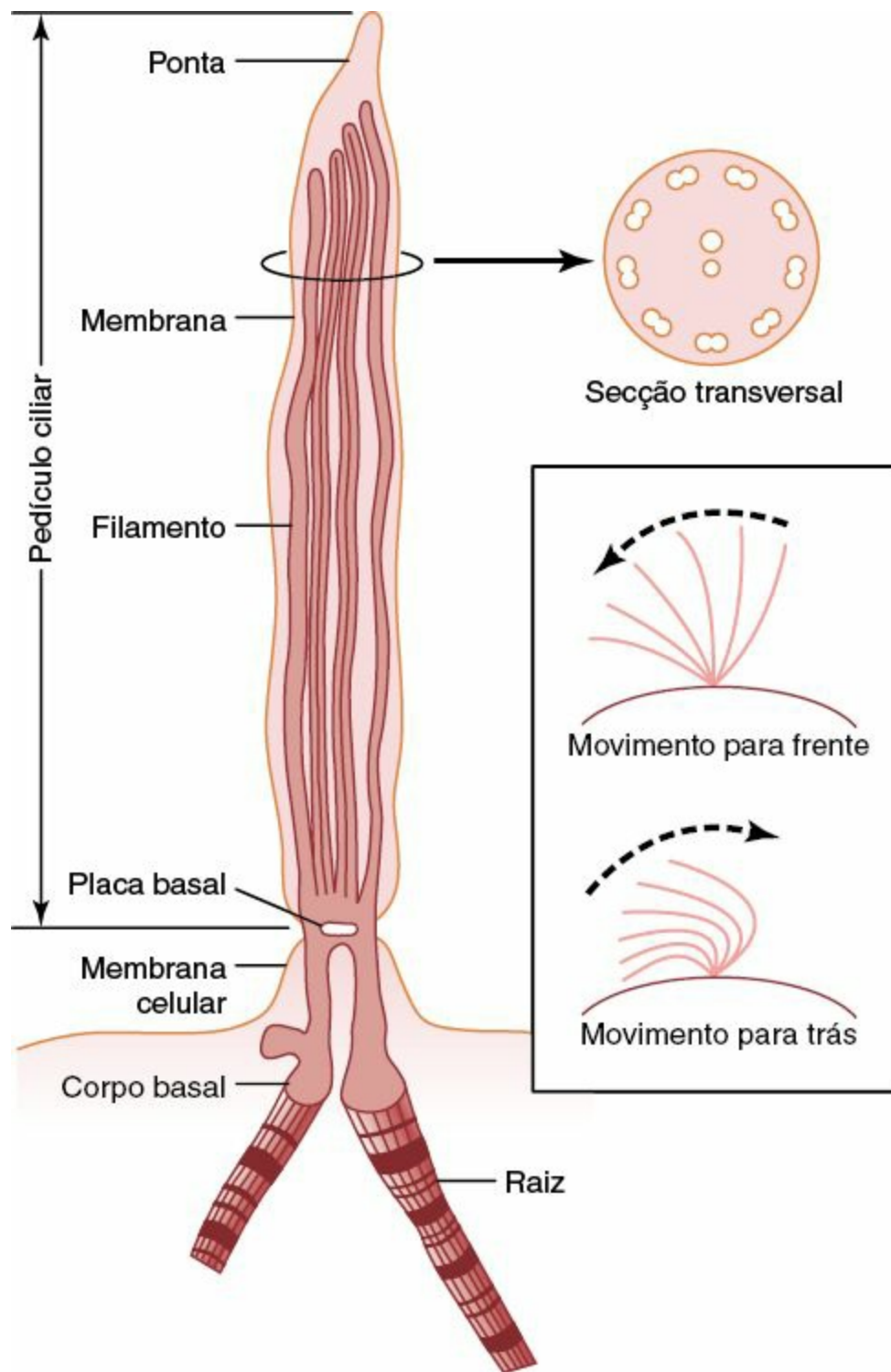



Figura 2-18. Estrutura e função dos cílios. *(Modificada de Satir P: Cilia. Sci Am 204:108, 1961. Copyright Donald Garber: Executor do estado de Bunji Tagawa.)*

Mecanismo do Movimento Ciliar. Embora nem todos os aspectos do movimento ciliar estejam esclarecidos, conhecemos os seguintes elementos. Em primeiro lugar, os nove túbulos duplos e os dois túbulos simples estão ligados uns aos outros por complexo de ligamentos cruzados de proteínas; esse complexo de túbulos e ligamentos cruzados é chamado *axonema*. Segundo, mesmo após a remoção da membrana e da destruição de outros elementos do cílio, exceto do axonema, o cílio pode ainda bater sob condições adequadas. Terceiro, duas condições são necessárias para o batimento contínuo do axonema após a remoção de outras estruturas do cílio: (1) a disponibilidade de ATP; e

(2) condições iônicas apropriadas, especialmente concentrações apropriadas de magnésio e cálcio. Em quarto lugar, durante o movimento do cílio para frente, os túbulos duplos na borda frontal do cílio deslizam para fora, em direção à ponta do cílio, enquanto os da borda posterior permanecem no lugar. Em quinto lugar, múltiplos braços proteicos formados pela proteína *dineína*, que tem atividade enzimática de adenosina trifosfatase (ATPase), se projetam de cada túbulo duplo em direção ao túbulo duplo adjacente.

Dadas essas informações básicas, determinou-se que a liberação de energia do ATP em contato com os braços de dineína faz com que as cabeças desses braços se "desloquem" rapidamente ao longo da superfície do túbulo duplo adjacente. Se, nos túbulos frontais, o movimento é de extensão enquanto os túbulos posteriores permanecem estacionários, ocorrerá inclinação do cílio.

O modo pelo qual a contração dos cílios é controlada não é conhecido. Os cílios de algumas células geneticamente anormais não contêm os dois túbulos simples centrais, e esses cílios não batem. Portanto, supõe-se que algum sinal, talvez eletroquímico, seja transmitido ao longo desses dois túbulos centrais para ativar os braços de dineína.

Bibliografia

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 6th ed. New York: Garland Science, 2007.

Bohdanowicz M, Grinstein S: Role of phospholipids in endocytosis, phagocytosis, and macropinocytosis. Physiol Rev 93:69, 2013.

Boya P, Reggiori F, Codogno P: Emerging regulation and functions of autophagy. Nat Cell Biol 15:713, 2013.

Brandizzi F, Barlowe C: Organization of the ER-Golgi interface for membrane traffic control. Nat Rev Mol Cell Biol 14:382, 2013.

Chen S, Novick P, Ferro-Novick S: ER structure and function. Curr Opin Cell Biol 25:428, 2013.

Drummond IA: Cilia functions in development. Curr Opin Cell Biol 24:24, 2012.

Edidin E: Lipids on the frontier: a century of cell-membrane bilayers. Nat Rev Mol Cell Biol 4: 414, 2003.

Guerriero CJ, Brodsky JL: The delicate balance between secreted protein folding and endoplasmic reticulum-associated degradation in human physiology. Physiol Rev 92:537, 2012.

Hamasaki M, Shibutani ST, Yoshimori T: Up-to-date membrane biogenesis in the autophagosome formation. Curr Opin Cell Biol 25:455, 2013.

Hla T, Dannenberg AJ: Sphingolipid signaling in metabolic disorders. Cell Metab 16:420, 2012.

Insall R: The interaction between pseudopods and extracellular signalling during chemotaxis and directed migration. Curr Opin Cell Biol 25:526, 2013.

Jin T: Gradient sensing during chemotaxis. Curr Opin Cell Biol 25:532, 2013.

Kikkawa M: Big steps toward understanding dynein. J Cell Biol 202:15, 2013.

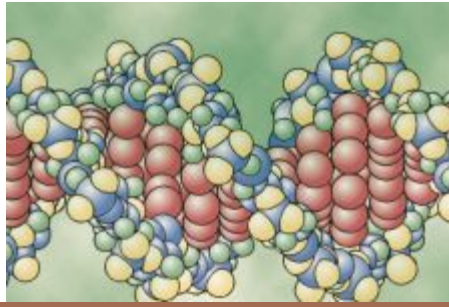
Lamb CA, Yoshimori T, Tooze SA: The autophagosome: origins unknown, biogenesis complex. Nat Rev Mol Cell Biol 14:759, 2013.

Marzetti E, Csiszar A, Dutta D, et al: Role of mitochondrial dysfunction and altered autophagy in cardiovascular aging and disease: from mechanisms to therapeutics. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H459, 2013.

Nakamura N, Wei JH, Seemann J: Modular organization of the mammalian Golgi apparatus. Curr Opin Cell Biol 24:467, 2012.

Nixon RA: The role of autophagy in neurodegenerative disease. Nat Med 19:983, 2013.

Smith JJ, Aitchison JD: Peroxisomes take shape. Nat Rev Mol Cell Biol 14:803, 2013.

van der Zand A, Tabak HF: Peroxisomes: offshoots of the ER. Curr Opin Cell Biol 25:449, 2013.

CAPÍTULO 3

Controle Genético da Síntese de Proteínas, do Funcionamento Celular e da Reprodução Celular

Quase todos sabem que os genes, localizados nos núcleos de todas as células do corpo, controlam a hereditariedade dos pais para os filhos, mas muitas pessoas não percebem que esses mesmos genes também controlam o funcionamento regular de todas as células do corpo. Os genes controlam a função celular, determinando quais substâncias são sintetizadas na célula – quais estruturas, quais enzimas, quais substâncias químicas.

A Figura 3-1 mostra o esquema geral do controle genético. Cada gene, que é constituído por *ácido desoxirribonucleico* (DNA), controla automaticamente a formação de outro ácido nucleico, o *ácido ribonucleico* (RNA); esse RNA, disseminado na célula, controla a formação de proteína específica. Todo o processo, desde a *transcrição* do código genético, no núcleo, até a *tradução* do código do RNA e a formação de proteínas nas células citoplasmáticas, é muitas vezes referido como a *expressão do gene*.

Como existem cerca de 30.000 genes diferentes em cada célula, é possível formar número muito grande de proteínas celulares diferentes. Na verdade, as moléculas de RNA transcritas a partir do mesmo segmento de DNA (*i.e.,* o mesmo gene) podem ser processadas pela célula em mais do que uma maneira, para dar origem a versões alternativas da proteína. O número total de proteínas diferentes produzidas por vários tipos de células humanas é estimado em pelo menos 100.000.

Algumas das proteínas celulares são *proteínas estruturais* que, em associação com vários lipídios

e carboidratos, formam as estruturas das diversas organelas intracelulares discutidas no Capítulo 2. Entretanto, a maioria das proteínas é de *enzimas* que catalisam as diferentes reações químicas nas células. Por exemplo, as enzimas promovem todas as reações oxidativas que fornecem energia para a célula e a síntese de todas as substâncias químicas da célula, tais como lipídios, glicogênio e trifosfato de adenosina (ATP).

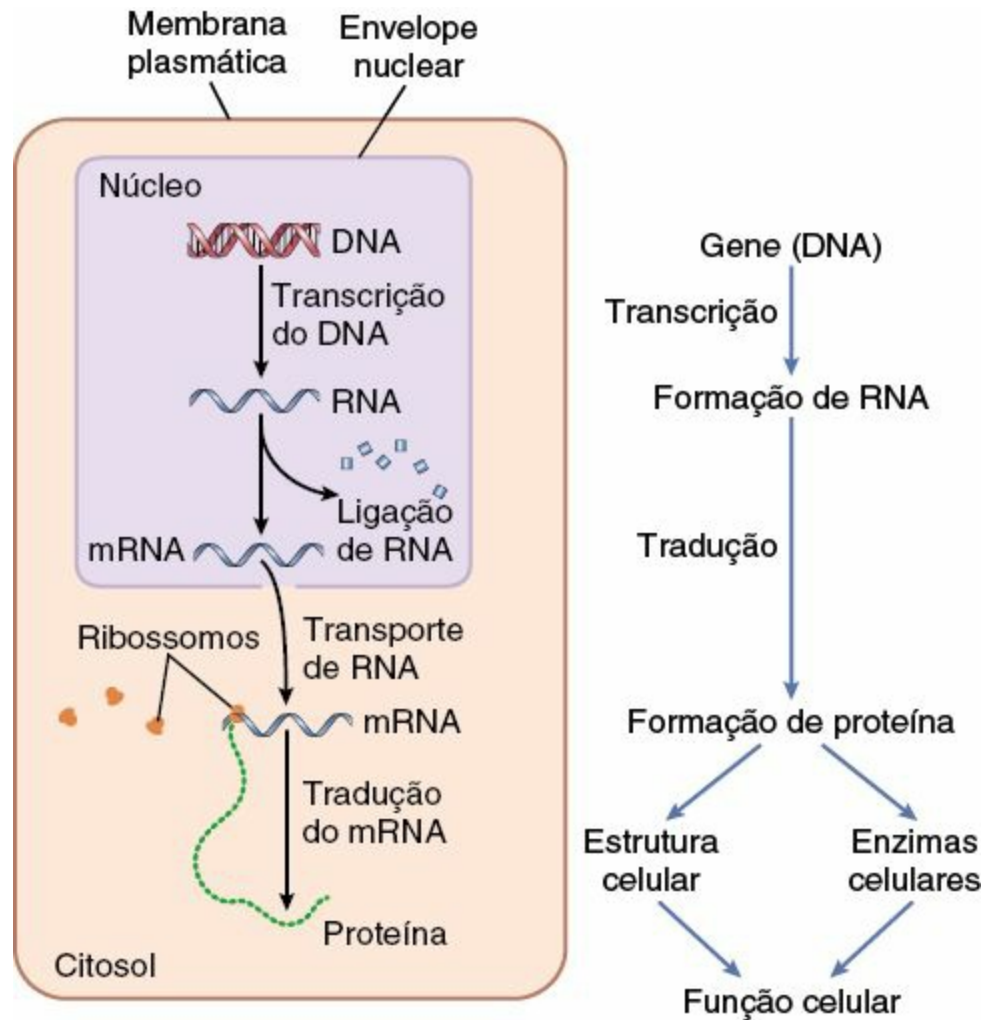



Figura 3-1. Esquema geral para o controle da função celular pelos genes. mRNA, RNA mensageiro.

OS GENES NO NÚCLEO CELULAR CONTROLAM A SÍNTESE PROTEICA

No núcleo celular, grande número de genes está ligado, extremidade com extremidade, nas moléculas extremamente longas do DNA, com estrutura de dupla hélice e com pesos moleculares medidos em bilhões. Um segmento muito curto de tal molécula é mostrado na Figura 3-2. Essa molécula é constituída por vários compostos químicos, ligados em padrão regular; detalhes serão explicados nos próximos parágrafos.

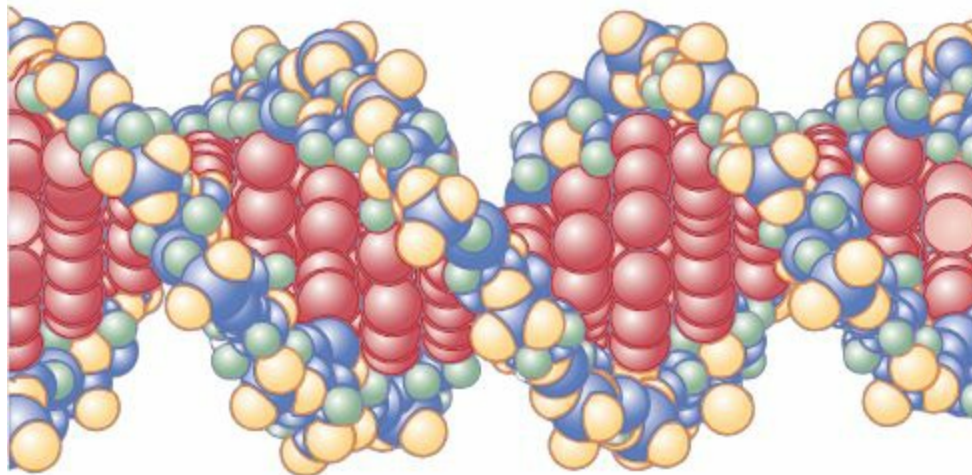



Figura 3-2. Estrutura em hélice de dupla fita do gene. As fitas externas são compostas de ácido fosfórico e do açúcar desoxirribose. As moléculas internas que conectam os dois filamentos da hélice são as bases purina e pirimidina; elas determinam o “código” do gene.

Blocos Básicos de Construção do DNA

A Figura 3-3 mostra os componentes químicos básicos envolvidos na formação do DNA. Esses compostos incluem: (1) *ácido fosfórico*; (2) o açúcar chamado *desoxirribose*; e (3) quatro *bases* nitrogenadas (duas purinas, a *adenina* e a *guanina*, e duas pirimidinas, a *timina* e a *citosina*). O ácido fosfórico e a desoxirribose formam as duas fitas helicoidais que são o esqueleto da molécula de DNA, e as bases nitrogenadas ficam entre as duas fitas, conectando-as, como ilustrado na Figura 3-6.

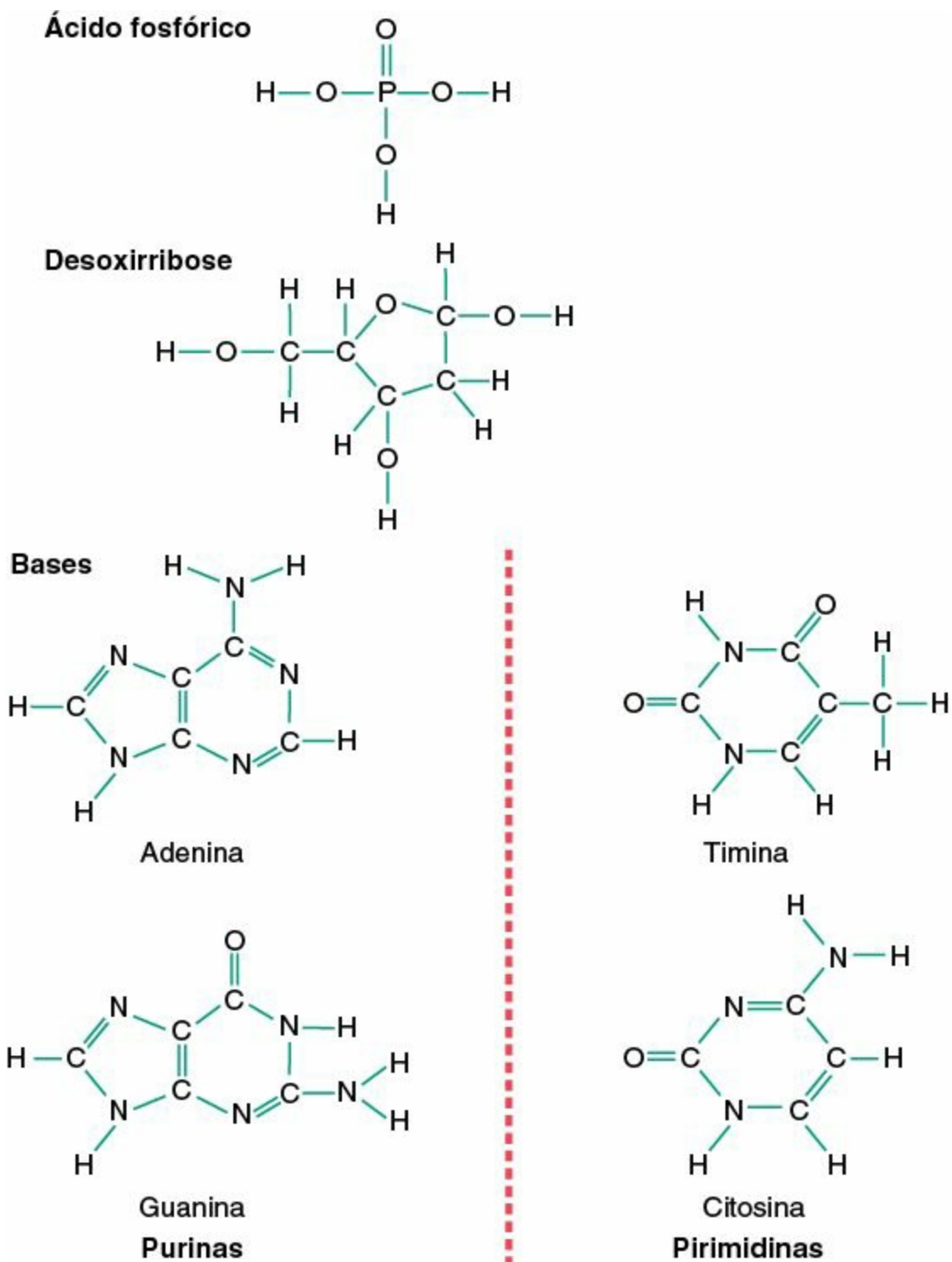



Figura 3-3. Os blocos básicos de construção do DNA.

Nucleotídeos

O primeiro estágio na formação do DNA é a combinação de uma molécula de ácido fosfórico, uma molécula de desoxirribose e uma das quatro bases para formar o nucleotídeo acídico. Quatro nucleotídeos distintos são, portanto, formados, um para cada uma das quatro bases: os *ácidos desoxiadenílico, desoxitimidílico, desoxiguanílico* e *desoxicitidílico*. A Figura 3-4 mostra a estrutura química do ácido desoxiadenílico, e a Figura 3-5 mostra símbolos simples para os quatro nucleotídeos que formam o DNA.

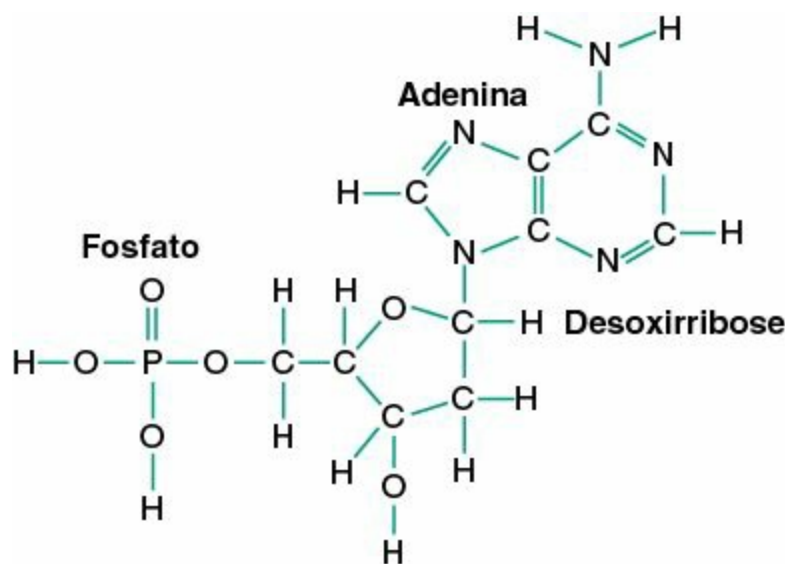



Figura 3-4. Ácido desoxiadenílico, um dos nucleotídeos que formam o DNA.

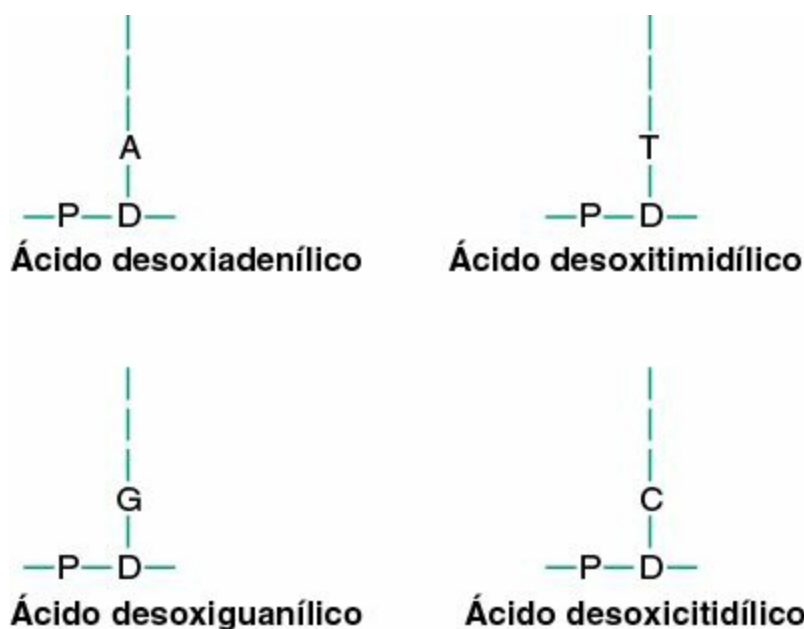



Figura 3-5. Símbolos dos quatro nucleotídeos que se combinam para formar o DNA. Cada nucleotídeo contém ácido fosfórico (*P*), desoxirribose (*D*) e uma das quatro bases de nucleotídeos: *A*, adenina; *C*, citosina; *G*, guanina; ou *T*, timina.

Os Nucleotídeos são Organizados para Formar Duas Fitas de DNA Frouxamente Interligadas

A Figura 3-6 mostra o modo como os múltiplos nucleotídeos se ligam para formar as duas fitas de DNA. As duas fitas são, por sua vez, frouxamente ligadas entre si por ligações cruzadas fracas, ilustradas na Figura 3-6 pelas linhas tracejadas centrais. Observe que o esqueleto de cada filamento de DNA é composto de moléculas de ácido fosfórico e de desoxirribose alternadas. As bases purínicas e pirimidínicas, por sua vez, estão fixadas às laterais das moléculas de desoxirribose. Em seguida, as duas fitas de DNA são mantidas unidas por meio de *pontes de hidrogênio* (linhas tracejadas) entre as bases de purina e pirimidina. Observe as seguintes ressalvas, no entanto:

1. Cada base purínica *adenina* do filamento sempre se une à base pirimidínica *timina* do outro

filamento.

2. Cada base purínica *guanina* sempre se une à base pirimidínica *citosina*.

Dessa forma, na Figura 3-6, a sequência de pares complementares de bases é CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT e AT. Como as pontes de hidrogênio são ligações relativamente fracas, as duas fitas podem se separar facilmente, e o fazem muitas vezes no curso de suas funções na célula.

Para se obter a perspectiva adequada do DNA da Figura 3-6, deve-se tomar as duas extremidades das cadeias e torcê-las em hélice. Dez pares de nucleotídeos compõem cada volta completa da hélice na molécula de DNA, como mostra a Figura 3-2.

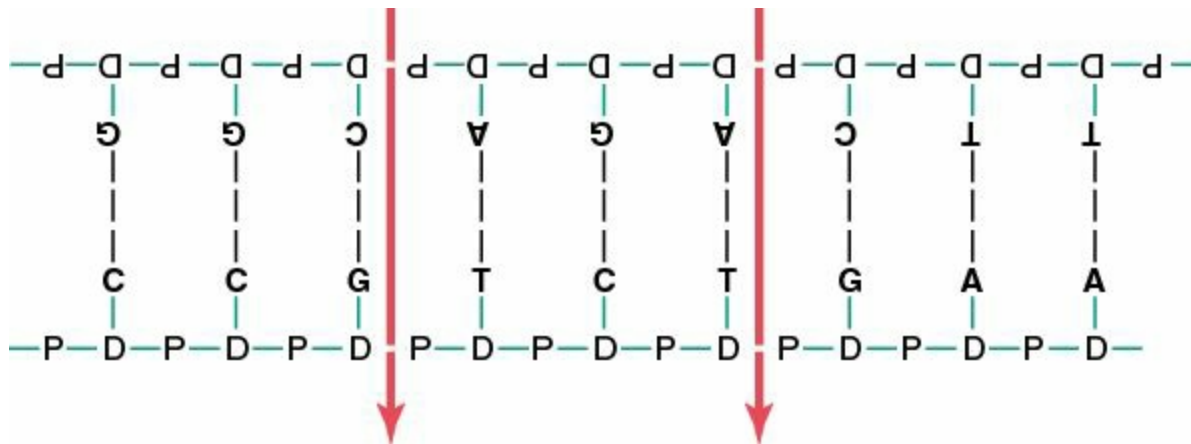



Figura 3-6. Organização dos nucleotídeos desoxirribose na dupla fita de DNA.

CÓDIGO GENÉTICO

A importância do DNA reside em sua capacidade de controlar a formação de proteínas na célula, que ele consegue por meio do chamado *código genético*. Quando as duas fitas de moléculas de DNA são separadas, as bases de purina e pirimidina se projetam de cada lado da fita de DNA, como mostrado no alto da Figura 3-7. São essas bases que formam o código genético.

O código genético consiste em sucessivos "tripletos" de bases — isto é, cada três bases sucessivas é uma *palavra do código*. Os tripletos sucessivos controlam a sequência de aminoácidos na molécula de proteína que é sintetizada pela célula. Observe que, na Figura 3-6, a fita superior de DNA, lendo-se da esquerda para a direita, temos código genético GGC, AGA, CTT, com os tripletos sendo separados, uns dos outros, pelas setas. Seguindo-se esse código genético, nas **Figuras** 3-7 e 3-8, vê-se que esses três tripletos são, respectivamente, responsáveis pela inserção sucessiva dos três aminoácidos — *prolina, serina* e *ácido glutâmico* — na molécula de proteína em formação.

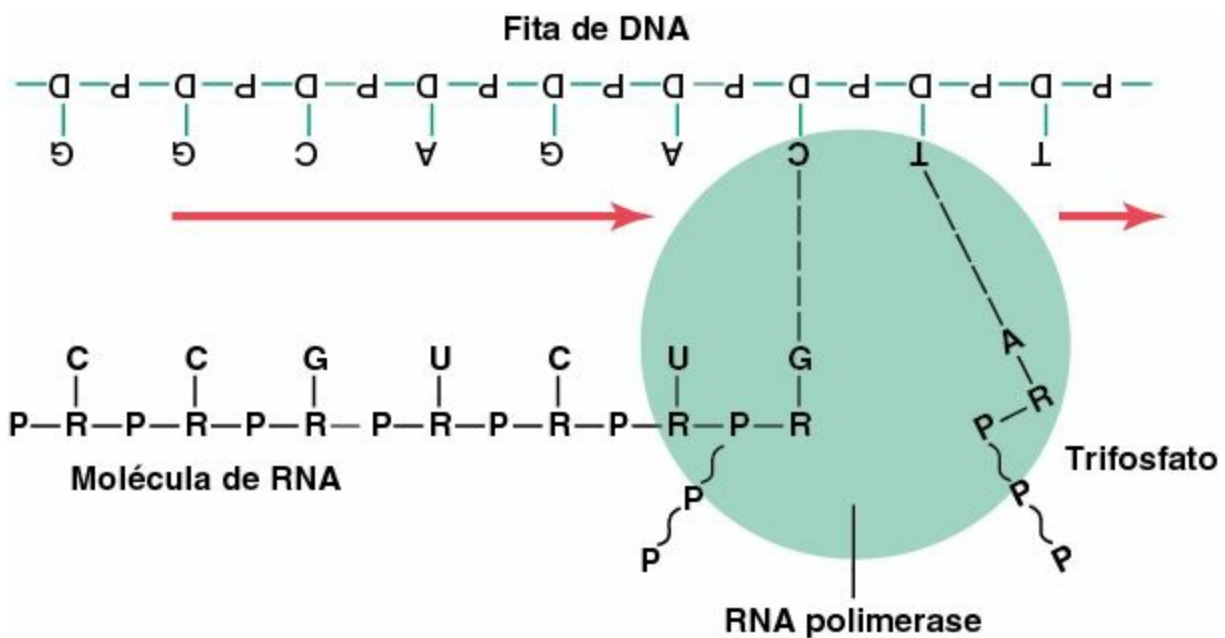



Figura 3-7. Combinação de nucleotídeos da ribose com fita de DNA para formar molécula de RNA que carrega o código genético do gene para o citoplasma. A enzima *RNA polimerase* se move ao longo da fita de DNA e forma a molécula de RNA.

O CÓDIGO DO DNA NO NÚCLEO CELULAR É TRANSFERIDO PARA O CÓDIGO DE RNA, NO CITOPLASMA CELULAR — O PROCESSO DE TRANSCRIÇÃO

Pelo fato de o DNA estar localizado no núcleo da célula e a maioria das funções da célula ser realizada no citoplasma, deve haver algum modo pelo qual os genes do núcleo controlem as reações químicas do citoplasma. Esse controle envolve a intermediação de outro tipo de ácido nucleico, o RNA, cuja formação é controlada pelo DNA do núcleo. Como mostra a Figura 3-7, o código é transferido para o RNA; esse processo é chamado *transcrição*. O RNA, por sua vez, se difunde do núcleo através dos poros nucleares para o compartimento citoplasmático, onde controla a síntese de proteínas.

O RNA É SINTETIZADO NO NÚCLEO A PARTIR DE UM MOLDE DE DNA

Durante a síntese do RNA, as duas fitas da molécula de DNA se separam temporariamente; uma das fitas é usada como molde para a síntese da molécula de RNA. Os tripletos de código no DNA são transcritos para tripletos do código *complementar* (chamados *códons*) no RNA. Esses códons, por sua vez, controlarão a sequência de aminoácidos na proteína a ser sintetizada no citoplasma celular.

Blocos Básicos de Construção de RNA. Os blocos básicos de construção do RNA são praticamente os mesmos dos de DNA, exceto por duas diferenças. A primeira é que o açúcar desoxirribose não é usado na formação do RNA. Em seu lugar está outro açúcar, de composição ligeiramente diferente, a *ribose*, que contém íon hidroxila adicional ligado à estrutura do anel de

ribose. A segunda é que a timina é substituída por outra pirimidina, a *uracila*.

Formação dos Nucleotídeos de RNA. Os blocos básicos da construção de RNA formam *nucleotídeos de RNA*, exatamente como descrito antes para a síntese de DNA. Aí novamente quatro nucleotídeos distintos são usados na formação do RNA. Esses nucleotídeos contêm as bases *adenina, guanina, citosina* e *uracila*. Observe que são as mesmas bases do DNA, exceto pela uracila no RNA e a timina no DNA.

"Ativação" dos Nucleotídeos de RNA. O próximo passo na síntese do RNA é a "ativação" dos nucleotídeos de RNA por uma enzima, a *RNA polimerase*. Essa ativação ocorre pela adição de dois radicais de fosfato extra para cada nucleotídeo, para formar trifosfatos (mostrados na Figura 3-7 pelos dois nucleotídeos de RNA na extremidade direita, durante a formação da cadeia de RNA). Estes últimos dois fosfatos combinam-se com o nucleotídeo por *ligações de fosfato de alta energia,* derivadas do ATP da célula.

O resultado desse processo de ativação é que grandes quantidades de energia do ATP estão disponíveis em cada nucleotídeo. Essa energia é usada para promover as reações químicas que adicionam cada novo nucleotídeo ao final da cadeia de RNA.

MONTAGEM DA CADEIA DE RNA COM OS NUCLEOTÍDEOS ATIVADOS USANDO A FITA DE DNA COMO MOLDE — O PROCESSO DE TRANSCRIÇÃO

Como mostrado na Figura 3-7, a montagem da molécula de RNA se dá sob a influência de uma enzima, a *RNA polimerase*. Ela é uma proteína grande que tem muitas das propriedades funcionais necessárias para a formação da molécula de RNA. São elas:

1. Na fita de DNA, no início de cada gene que será transcrito, há uma sequência de nucleotídeos chamada *promotor*. A RNA polimerase tem estrutura complementar apropriada, que reconhece esse promotor e se liga a ele. Esse é o passo essencial para se iniciar a formação da molécula de RNA.
2. Após se ligar ao promotor, a RNA polimerase provoca o desenrolamento de cerca de duas voltas da hélice de DNA e a separação, na região desenrolada, das duas fitas.
3. Então, a polimerase se move ao longo da fita de DNA, desenrolando temporariamente e separando as duas fitas de DNA a cada etapa de seu movimento. Conforme cada estágio do movimento, a polimerase adiciona novo nucleotídeo ativado ao final da cadeia de RNA em formação, segundo os seguintes passos:
   a. Primeiro, ela forma a ponte de hidrogênio entre a base final no filamento de DNA e a base do nucleotídeo de RNA no nucleoplasma.

b. Então, um por vez, a RNA polimerase cliva dois dos três radicais de fosfato de cada um dos nucleotídeos de RNA, liberando grande quantidade de energia das ligações de fosfato; essa energia é usada para formar a ligação covalente entre o fosfato restante no nucleotídeo e a ribose no final da cadeia de RNA em formação.

c. Quando a RNA polimerase atinge o fim do gene de DNA, ela encontra nova sequência de nucleotídeos de DNA chamada *sequência de terminação de cadeia*; esta faz com que a polimerase e a recém-formada cadeia de RNA se separem da fita de DNA. A polimerase, então, pode ser reutilizada, sucessivamente, para formar outras cadeias de RNA.

d. Conforme o novo filamento de RNA é formado, as fracas pontes de hidrogênio com a fita de DNA se rompem, pois o DNA tem grande afinidade para se religar à fita complementar de DNA. Assim, a cadeia de RNA se solta do DNA e é liberada no nucleoplasma.

Dessa forma, o código presente no filamento de DNA é transmitido de forma *complementar* para a cadeia de RNA. As bases de nucleotídeos de ribose sempre se combinam com as bases de desoxirribose como se segue:

Base no DNA	Base no RNA
guanina	citosina
citosina	guanina
adenina	uracila
timina	adenina

Vários Tipos Diferentes de RNA. Conforme os avanços em pesquisas sobre o RNA, foram descobertos muitos tipos de RNA diferentes. Alguns tipos de RNA estão envolvidos na síntese de proteínas, ao passo que outros tipos atuam com funções reguladoras dos genes ou estão envolvidos na modificação pós-transcricional do RNA. As funções de alguns tipos de RNA, principalmente daqueles que não parecem codificar proteínas, ainda são enigmáticas. Os seguintes seis tipos diferentes de RNA realizam funções distintas e independentes na síntese de proteínas:

1. *RNA mensageiro precursor (pré-mRNA),* é uma grande e imatura fita única de RNA que é processada no núcleo para formar RNA mensageiro (mRNA) maduro. O pré-RNA inclui dois tipos diferentes de segmentos denominados íntrons, que são removidos por um processo que recebe o nome de *splicing*, e éxons, que se conservam no mRNA final.
2. *RNA nuclear pequeno (npRNA),* que dirige o *splicing* de pré-mRNA para formar mRNA.
3. *RNA mensageiro (mRNA)* que leva o código genético para o citoplasma, para controlar o tipo de proteína formada.
4. *RNA de transferência* (tRNA) que transporta os aminoácidos ativados para os ribossomos; os aminoácidos serão utilizados na montagem da molécula de proteína.

5. *RNA ribossômico* que, com cerca de 75 proteínas diferentes, forma os *ribossomos*, as estruturas físicas e químicas nas quais as moléculas de proteína são formadas.
6. *MicroRNA* (miRNA) que são moléculas de fita única de RNA de 21 a 23 nucleotídeos que regulam a transcrição gênica e a tradução.

RNA MENSAGEIRO — OS CÓDONS

As moléculas de *RNA mensageiro* são longas fitas únicas de RNA, localizadas no citoplasma. Essas moléculas são compostas de várias centenas a vários milhares de nucleotídeos de RNA em fitas não pareadas, e contêm *códons* que são exatamente complementares aos tripletos de código dos genes de DNA. A Figura 3-8 mostra um pequeno segmento de mRNA. Seus códons são CCG, UCU e GAA. Esses são os códons para os aminoácidos prolina, serina e ácido glutâmico. A transcrição desses códons da molécula de DNA para a molécula de RNA é demonstrada na Figura 3-7.

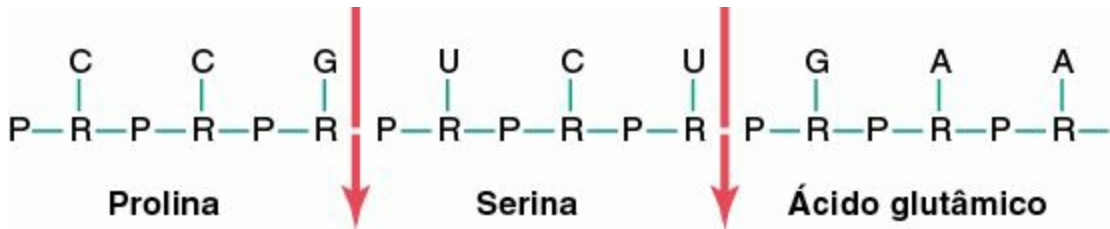



Figura 3-8. Parte de uma molécula de RNA mostrando três "códons" de RNA — CCG, UCU e GAA — que controlam a inserção dos aminoácidos *prolina*, *serina* e *ácido glutâmico*, respectivamente, à cadeia de RNA em formação.

Códons de RNA para os Diferentes Aminoácidos. A Tabela 3-1 lista os códons de RNA para os 22 aminoácidos que formam as moléculas de proteína. Observe que a maioria dos aminoácidos é representada por mais de um códon; um dos códons corresponde ao sinal "comece a fabricar a molécula de proteína", e três códons representam a mensagem "pare de produzir a molécula de proteína". Na Tabela 3-1, esses dois tipos de códons são chamados IC, que significa códon de "iniciação de cadeia" ou "início", e TC, que significa códon de "término de cadeia" ou "término".

Tabela 3-1 Códons de RNA para Aminoácidos, para Iniciação e para Terminação

Aminoácido	Códons de RNA					
Ácido aspártico	GAU	GAC				
Ácido glutâmico	GAA	GAG				
Alanina	GCU	GCC	GCA	GCG		
Arginina	CGU	CGC	CGA	CGG	AGA	AGG
Asparagina	AAU	AAC				
Cisteína	UGU	UGC				
Fenilalanina	UUU	UUC				

Glicina	GGU	GGC	GGA	GGG		
Glutamina	CAA	CAG				
Histidina	CAU	CAC				
Isoleucina	AUU	AUC	AUA			
Leucina	CUU	CUC	CUA	CUG	UUA	UUG
Lisina	AAA	AAG				
Metionina	AUG					
Prolina	CCU	CCC	CCA	CCG		
Serina	UCU	UCC	UCA	UCG	AGC	AGU
Tirosina	UAU	UAC				
Treonina	ACU	ACC	ACA	ACG		
Triptofano	UGG					
Valina	GUU	GUC	GUA	GUG		
Iniciar (IC)	AUG					
Parar (TC)	UAA	UAG	UGA			

IC, iniciação de cadeia; TC, terminação de cadeia.

RNA DE TRANSFERÊNCIA — OS ANTICÓDONS

Outro tipo de RNA com papel essencial na síntese de proteínas é o RNA de transferência (*tRNA)*, pois ele transfere as moléculas de aminoácidos para as moléculas de proteínas que estão em processo de síntese. Cada tipo de tRNA se liga, especificamente, a um dos 20 aminoácidos que serão incorporados às proteínas. O tRNA, portanto, age como um *carreador* para transportar o seu tipo específico de aminoácido para os ribossomos, onde as moléculas de proteína estão se formando. Nos ribossomos, cada tipo específico de tRNA reconhece um códon determinado no mRNA (descrito adiante) e entrega o aminoácido no local adequado da cadeia da molécula de proteína em formação.

O RNA de transferência, com apenas cerca de 80 nucleotídeos, é uma molécula relativamente pequena em comparação com o mRNA. Ele é cadeia de nucleotídeos com dobras que lhe dão a aparência de folha de trevo, conforme mostrado na Figura 3-9. Em uma extremidade da molécula há sempre o ácido adenílico; o aminoácido transportado se liga a grupo hidroxila da ribose do ácido adenílico.

Como a função do tRNA é levar o aminoácido específico à cadeia de proteína em formação, é essencial que cada tipo de tRNA tenha especificidade para determinado códon no mRNA. O código específico no tRNA que permite que ele reconheça um códon específico é novamente um tripleto de bases de nucleotídeos chamado *anticódon*. Esse anticódon se localiza aproximadamente no meio da molécula de tRNA (mostrado na parte inferior da configuração em forma de trevo na Figura 3-9). Durante a formação da molécula de proteína, as bases do anticódon se ligam frouxamente por pontes

de hidrogênio com as bases do códon do mRNA. Dessa forma, os respectivos aminoácidos são alinhados uns após os outros ao longo da cadeia de mRNA, estabelecendo-se, assim, a sequência adequada de aminoácidos na molécula de proteína em formação.

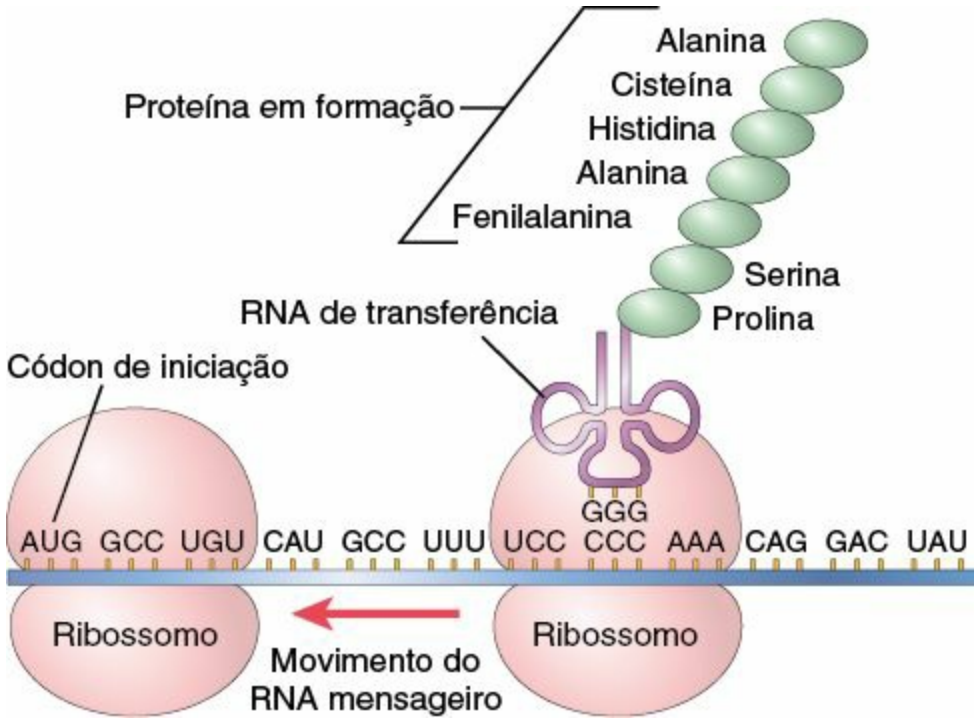



Figura 3-9. Fita de RNA mensageiro se move por dois ribossomos. Para cada "códon" que passa, um aminoácido é adicionado à crescente cadeia de proteína, que é mostrada no ribossomo à direita. A molécula de RNA de transferência transporta aminoácido específico à proteína em formação.

RNA RIBOSSÔMICO

O terceiro tipo de RNA na célula é o RNA ribossômico; ele representa cerca de 60% do *ribossomo*. O restante do ribossomo é formado por proteína; existem cerca de 75 tipos de proteínas que são tanto proteínas estruturais quanto enzimas, necessárias para a síntese das moléculas de proteína.

O ribossomo é a estrutura física no citoplasma na qual as moléculas de proteína são realmente sintetizadas. Porém, ele sempre funciona em associação com outros dois tipos de RNA: o *tRNA*, que transporta aminoácidos para o ribossomo, para serem incorporados na molécula de proteína em formação, e o *mRNA*, que fornece a informação necessária para o sequenciamento dos aminoácidos, na ordem correta, para cada tipo específico de proteína a ser produzido.

Assim, o ribossomo age como uma fábrica, na qual as moléculas de proteína são formadas.

Formação dos Ribossomos no Nucléolo. Os genes para a formação de RNA ribossômico estão localizados em cinco pares de cromossomos no núcleo. Cada um destes cromossomos contém muitas duplicações desses genes específicos, pois grandes quantidades de RNA ribossômico são necessárias para a função celular.

À medida que o RNA ribossômico se forma, ele é acumulado no *nucléolo*, estrutura especializada

adjacente aos cromossomos. Quando grande quantidade de RNA ribossômico é sintetizada, como ocorre em células que produzem grande quantidade de proteína, o nucléolo é uma estrutura grande, ao passo que, nas células que sintetizam poucas proteínas, o nucléolo eventualmente nem é visto. O RNA ribossômico é especialmente processado no nucléolo, onde se liga às “proteínas ribossômicas” para formar produtos de condensação granular que são subunidades primordiais dos ribossomos. Essas subunidades são então liberadas do nucléolo e transportadas através dos grandes poros do envelope nuclear para quase todas as partes do citoplasma. Depois de entrarem no citoplasma, as subunidades são montadas para formar ribossomos maduros e funcionais. Portanto, as proteínas são formadas no citoplasma da célula, e não no núcleo celular, pois o núcleo não contém ribossomos maduros.

miRNA E RNA DE BAIXA INTERFERÊNCIA

Um quarto tipo de RNA na célula é o *microRNA (miRNA)*. miRNA são fragmentos curtos de fita única de RNA (21 a 23 nucleotídeos), que regulam a expressão gênica (Fig. 3-10). Os miRNAs são decodificados do DNA transcrito de genes, mas não são traduzidos em proteínas e, assim, são comumente denominados *RNA não codificado*. Os miRNAs são transformados pela célula em moléculas que são complementares ao mRNA e agem para diminuir a expressão gênica. A formação de miRNAs envolve processamento especial de precursor primário mais longo dos RNAs, denominado *pri-miRNAs*, que são os primeiros transcritos do gene. Os pri-miRNAs são transformados, no núcleo da célula, pelo *complexo microprocessador* em pré-miRNAs, que consiste em uma estrutura haste-alça com 70 nucleotídeos. Esses pré-miRNAs são, então, posteriormente transformados no citoplasma por uma *enzima cortadora* específica, que ajuda a montar um *complexo silenciador induzido por RNA* (RISC) e gera miRNAs.

Os miRNAs regulam a expressão gênica por se ligar à região complementar do RNA e promovem repressão da tradução, ou degradação do mRNA, antes que este possa ser traduzido pelo ribossomo. Acredita-se que os miRNAs têm papel importante na regulação normal da função celular, e alterações das funções do miRNA foram associadas às doenças, como câncer e doenças cardíacas.

Outro tipo de miRNA é o *RNA de baixa interferência* (siRNA), também chamado *RNA silenciador* ou *RNA de pouca interferência*. Os siRNAs são moléculas curtas, de dupla fita de RNA, com 20 a 25 nucleotídeos de comprimento, que interferem na expressão de genes específicos. Geralmente, os siRNAs se referem a miRNAs sintéticos e podem ser administrados para silenciar a expressão de genes específicos. Eles são projetados para evitar a transformação nuclear pelo complexo microprocessador e, após o siRNA entrar no citoplasma, ele ativa os complexos silenciadores RISC, impedindo a tradução do mRNA. Os siRNAs podem ser adaptados a qualquer sequência específica do gene. Por conta disso, eles podem ser usados para impedir a tradução de qualquer mRNA e, por

consequência, a expressão por qualquer gene pelo qual a sequência de nucleotídeo é conhecida. Alguns pesquisadores propuseram que os siRNAs podem se tornar úteis como ferramenta terapêutica, para silenciar genes que contribuem na patofisiologia de doenças.

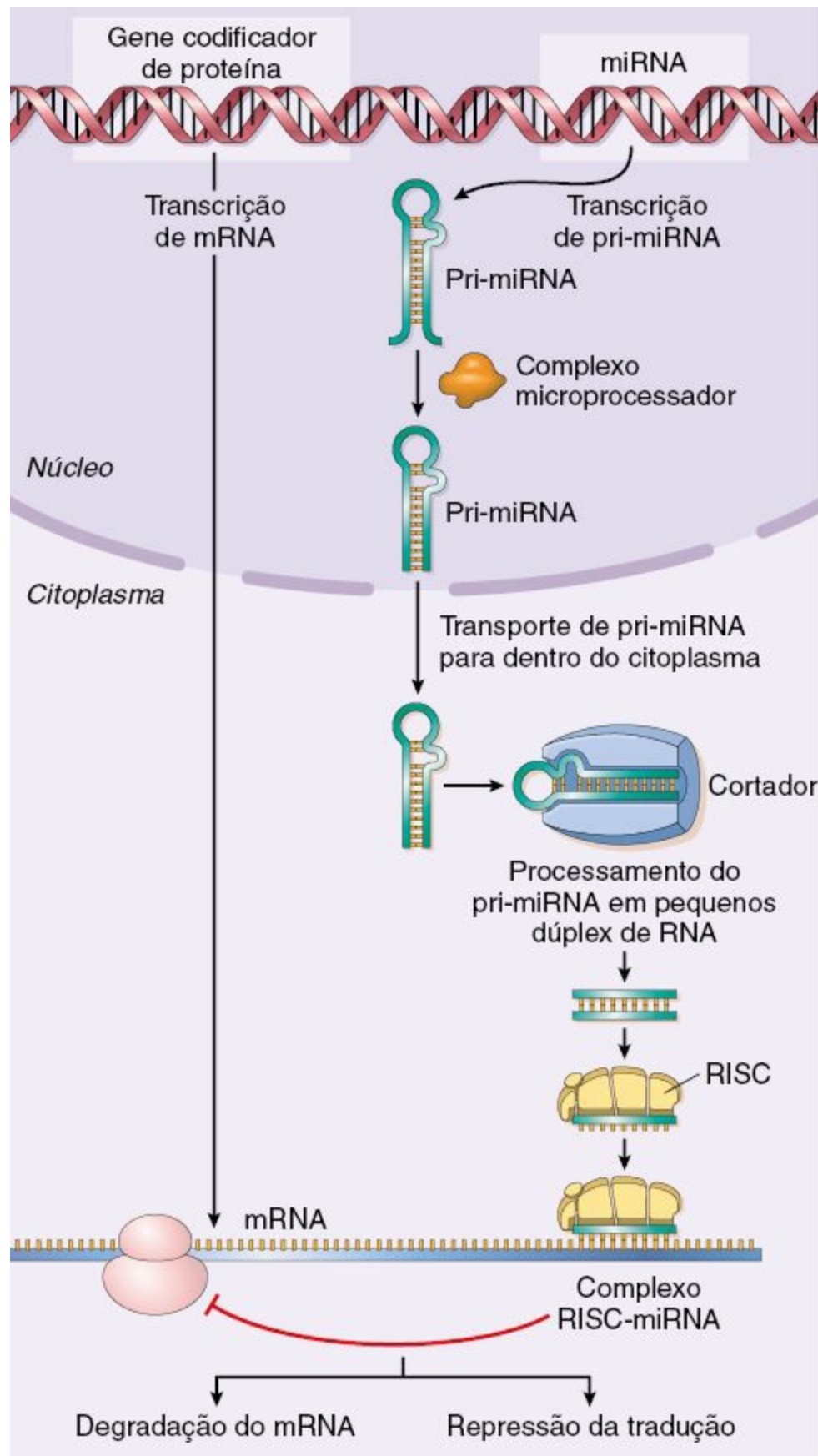



Figura 3-10. Regulação da expressão gênica por microRNA (miRNA). O miRNA primário (pri-miRNA), o primeiro a ser transcrito no gene processado no núcleo celular, pelo complexo microprocessador, são convertidos em pré-miRNA. Esses

pré-miRNAs são então transformados no citoplasma, pela cortadora, enzima que ajuda a montar o complexo silenciador induzido por RNA (RISC) e gera miRNAs. Os miRNAs regulam a expressão gênica se ligando à região complementar do RNA e reprimindo tradução ou promovendo a degradação do RNA mensageiro (mRNA), antes que este possa ser traduzido pelo ribossomo.

FORMAÇÃO DE PROTEÍNAS NOS RIBOSSOMOS — O PROCESSO DE TRADUÇÃO

Quando a molécula de mRNA entra em contato com um ribossomo, a fita de RNA passa através do ribossomo, começando por uma extremidade predeterminada, especificada por uma sequência de bases de RNA, chamada códon de "iniciação de cadeia". Então, como mostra a Figura 3-9, enquanto o mRNA atravessa o ribossomo, a molécula de proteína é formada — um processo chamado *tradução*. Assim, o ribossomo lê os códons do mRNA, semelhante à "leitura" de fita por meio da cabeça de reprodução de gravador. Então, quando o códon de "parada" (ou de "terminação de cadeia") passa pelo ribossomo, o fim da molécula de proteína é sinalizado e a molécula é liberada no citoplasma.

Polirribossomos. Uma só molécula de mRNA pode formar moléculas de proteína em vários ribossomos ao mesmo tempo, pois a extremidade inicial do filamento de RNA pode passar para ribossomos sucessivos, depois de deixar o primeiro, como mostrado na parte inferior esquerda das **Figuras** 3-9 e 3-11. As moléculas de proteína estão em diferentes estágios de desenvolvimento, em cada ribossomo. Consequentemente, agrupamentos de ribossomos ocorrem com frequência, com 3 a 10 ribossomos simultaneamente ligados a uma só molécula de mRNA. Esses agrupamentos são chamados de *polirribossomos*.

É especialmente importante observar que o mRNA pode originar molécula de proteína em qualquer ribossomo; isto é, não há especificidade dos ribossomos para determinados tipos de proteína. O ribossomo é simplesmente o local físico no qual as reações químicas ocorrem.

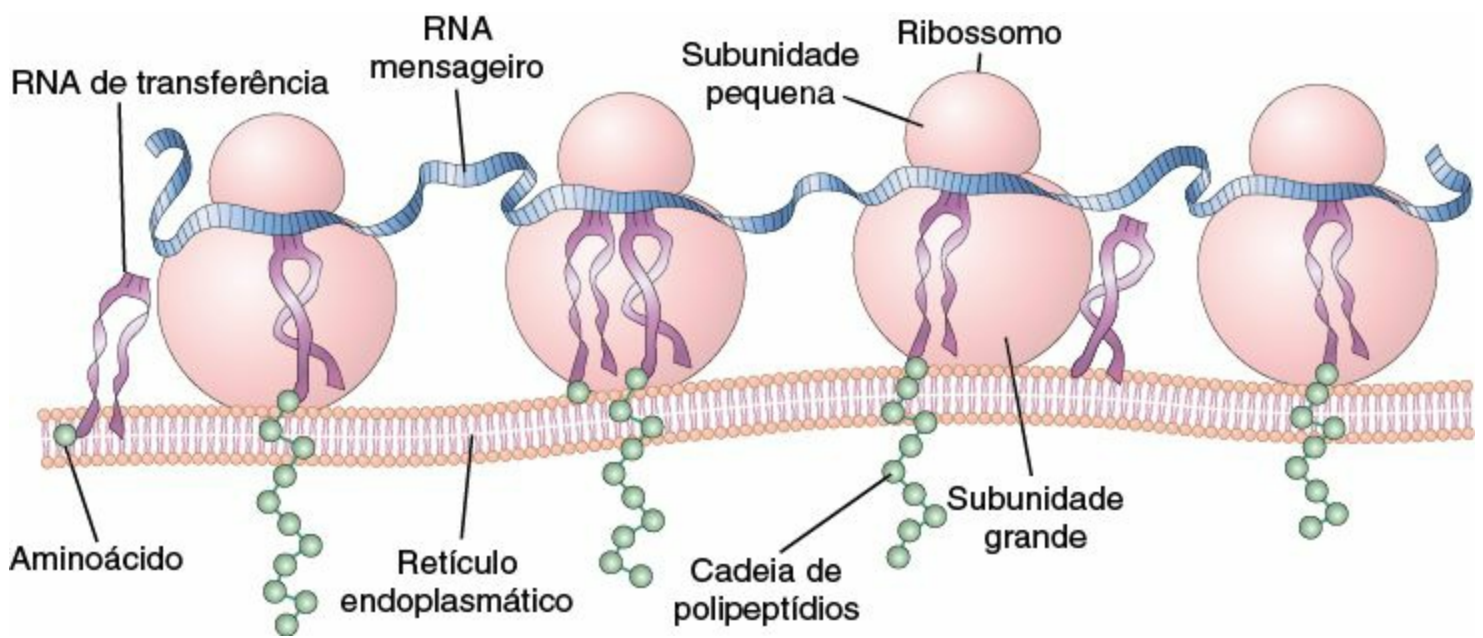



Figura 3-11. Estrutura física dos ribossomos e sua relação funcional com o RNA mensageiro, RNA de transferência e retículo endoplasmático durante a formação de moléculas de proteína.

Muitos Ribossomos Ligam-se ao Retículo Endoplasmático. No Capítulo 2, foi observado que muitos ribossomos aderem ao retículo endoplasmático. Essa ligação ocorre porque as extremidades iniciais de muitas moléculas de proteína em formação têm sequências de aminoácidos que se ligam imediatamente a locais receptores específicos no retículo endoplasmático; isso faz com que essas moléculas atravessem a parede e entrem na matriz do retículo endoplasmático. Esse processo confere uma aparência granular a essas partes do retículo onde as proteínas estão sendo formadas e introduzidas na matriz do retículo.

A Figura 3-11 mostra a relação funcional do mRNA com os ribossomos e o modo pelo qual estes se ancoram à membrana do retículo endoplasmático. Observe o processo de tradução do mesmo filamento de mRNA ocorrendo em vários ribossomos ao mesmo tempo. Observe também as cadeias recém-formadas de polipeptídios (proteína) atravessando a membrana do retículo endoplasmático e entrando na matriz endoplasmática.

Deve-se observar que, exceto nas células glandulares, onde são formadas grandes quantidades de vesículas secretórias contendo proteínas, a maioria das proteínas sintetizadas pelos ribossomos é liberada diretamente no citosol, em vez de no retículo endoplasmático. Essas proteínas são enzimas e proteínas estruturais internas da célula.

Passos Químicos na Síntese de Proteínas. Alguns dos eventos químicos que ocorrem na síntese da molécula de proteína são mostrados na Figura 3-12. Essa figura mostra reações representativas para três aminoácidos distintos, AA_1, AA_2 e AA_{20}. Os estágios das reações são os seguintes:

1. Cada aminoácido é *ativado* por processo químico, no qual o ATP se combina com o aminoácido para formar o *complexo monofosfato de adenosina com o aminoácido*, cedendo duas ligações de

fosfato de alta energia no processo.

2. O aminoácido ativado, com excesso de energia, *combina-se com o tRNA específico para formar o complexo aminoácido-tRNA* e ao mesmo tempo libera o monofosfato de adenosina.
3. O tRNA, que carrega o complexo de aminoácido, faz contato então com a molécula de mRNA no ribossomo, onde o anticódon do tRNA se une temporariamente ao códon específico do mRNA, assim alinhando o aminoácido na sequência apropriada para formar a molécula de proteína.

Então, sob a influência da enzima *peptidiltransferase* (uma das proteínas no ribossomo), são formadas *ligações peptídicas* entre os sucessivos aminoácidos, com crescimento progressivo da cadeia de proteína. Esses eventos químicos requerem energia de duas ligações adicionais de fosfato de alta energia, totalizando quatro ligações de alta energia para cada aminoácido adicionado à cadeia de proteínas. Assim, a síntese de proteínas é um dos processos que mais consomem energia na célula.

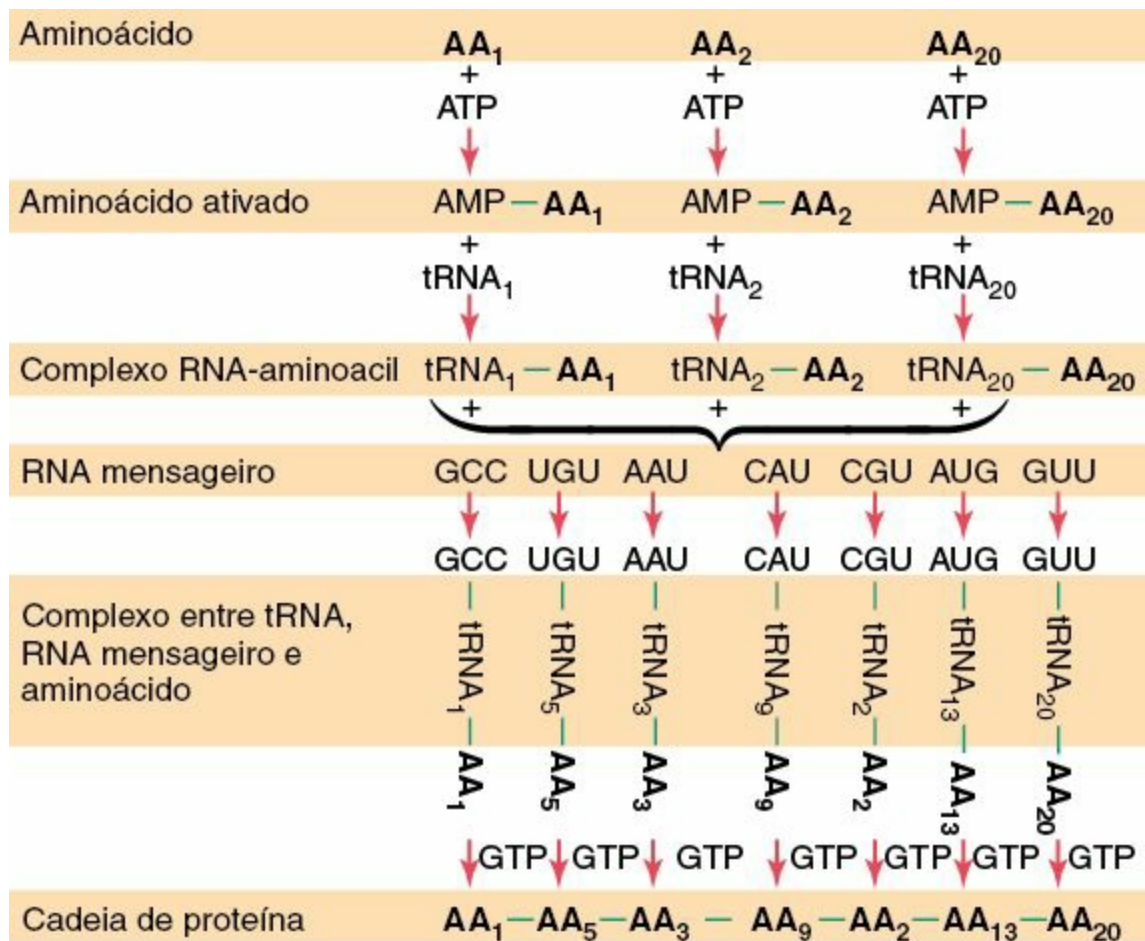
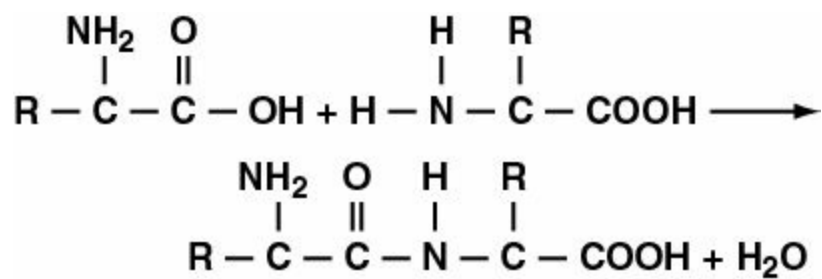



Figura 3-12. Eventos químicos na formação de uma molécula de proteína. AMP, monofosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; tRNA, RNA de transferência.

Ligação Peptídica. Os sucessivos aminoácidos na cadeia de proteínas combinam-se entre si segundo a reação típica:

$$\mathrm{R - \overset{\overset{\displaystyle NH_2}{|}}{C} - \overset{\overset{\displaystyle O}{||}}{C} - OH + H - \overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{N} - \overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C} - COOH \longrightarrow}$$

$$\mathrm{R - \overset{\overset{\displaystyle NH_2}{|}}{C} - \overset{\overset{\displaystyle O}{||}}{C} - \overset{\overset{\displaystyle H}{|}}{N} - \overset{\overset{\displaystyle R}{|}}{C} - COOH + H_2O}$$

Nessa reação química, um radical hidroxila (OH^-) é removido do radical COOH do primeiro aminoácido, e um hidrogênio (H^+) é removido do grupo NH_2 do outro aminoácido. Esses se combinam para formar água, e os dois locais reativos restantes, nos dois aminoácidos sucessivos, ligam-se um ao outro, resultando em molécula única. Esse processo é chamado *ligação peptídica*. Para cada aminoácido acrescentado, uma nova ligação peptídica é formada.

SÍNTESE DE OUTRAS SUBSTÂNCIAS NA CÉLULA

Milhares de enzimas proteicas, formadas do modo descrito antes, controlam essencialmente todas as outras reações químicas que ocorrem nas células. Essas enzimas promovem a síntese de lipídios, glicogênio, purinas, pirimidinas, e de centenas de outras substâncias. Discutiremos muitos desses processos de síntese em relação ao metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas nos **Capítulos** 68 **a** 70. Cada uma dessas substâncias contribui para as diversas funções celulares.

CONTROLE DA FUNÇÃO DO GENE E DA ATIVIDADE BIOQUÍMICA NAS CÉLULAS

Da nossa discussão até aqui, fica claro que os genes controlam tanto as funções físicas quanto químicas das células. Entretanto, o grau de ativação dos respectivos genes deve ser também controlado; caso contrário, algumas partes da célula poderiam crescer demasiadamente ou algumas reações químicas exageradas poderiam até matar a célula. Cada célula tem mecanismos potentes de *feedback* interno para o controle que mantém as diversas operações funcionais da célula coordenadas entre si. Para cada gene (aproximadamente 30.000 genes no total), existe pelo menos um desses mecanismos de *feedback*.

Há basicamente dois métodos pelos quais as atividades bioquímicas na célula são controladas: (1) *regulação gênica*, na qual o grau de ativação dos genes e a formação de produtos genéticos são controlados, e (2) *regulação enzimática*, na qual os níveis de atividade das enzimas já formadas na célula são controlados.

REGULAÇÃO GÊNICA

A regulação gênica, ou regulação da *expressão gênica* cobre o processo inteiro desde a transcrição do código genético, no núcleo, até a formação de proteínas no citoplasma. A regulação da expressão gênica fornece a todos os organismos vivos a capacidade de responder a mudanças ambientais. Nos animais que apresentam diversos tipos de células, tecidos e órgãos, a regulação diferenciada da expressão gênica também permite aos vários tipos distintos de células no corpo realizarem suas funções especializadas. Apesar de o miócito cardíaco conter o mesmo código genético de célula do epitélio tubular renal, muitos genes são expressos nas células cardíacas que não o são nas células tubulares renais. A medida mais válida da "expressão" gênica é se (e quanto) de produtos do gene (proteínas) são produzidos, pois as proteínas executam funções celulares especificadas pelos seus genes. A regulação da expressão gênica pode ocorrer em qualquer etapa das vias de transcrição, produção de RNA e tradução.

O Controle da Expressão Gênica pelos Promotores. A síntese das proteínas celulares é processo complexo que se inicia com a transcrição do DNA em RNA. A transcrição do DNA é controlada por elementos regulatórios encontrados no promotor do gene (Fig. 3-13). Nos eucariotas, que incluem todos os mamíferos, o promotor basal consiste em sequência de 7 bases (TATAAAA), denominada *caixa TATA*, o sítio de ligação para a *proteína de ligação TATA* (TBP) e para série de vários outros *fatores de transcrição*, coletivamente denominados *complexo IID de fatores de transcrição*. Somando-se ao complexo IID dos fatores de transcrição, essa região é onde o fator de transcrição IIB se liga a polimerase 2 dos DNA e RNA para facilitar a transcrição de DNA em RNA. Esse promotor basal é encontrado em todos os genes codificadores de proteínas e a polimerase deve se ligar com o promotor basal antes que inicie seu deslocamento ao longo da fita de DNA e sintetize RNA. O *promotor a jusante* está localizado acima e mais afastado do sítio do início da transcrição e contém vários sítios de ligação para fatores de transcrição positivos e negativos que podem afetar a transcrição por interações com as proteínas ligadas ao promotor basal. A estrutura e o sítio de ligação do fator de transcrição no promotor a jusante variam de gene para gene, para dar origem a diferentes padrões de expressão de genes, em diferentes tecidos.

A transcrição de genes em eucariotas é também influenciada por *potenciadores*, que são regiões do DNA que podem se ligar a fatores de transcrição. Os potenciadores podem estar localizados a grandes distâncias do gene onde atuam ou até em cromossomo diferente. Eles podem estar localizados antes ou depois do gene que regulam. Apesar de os potenciadores poderem estar localizados a grandes distâncias do seu gene-alvo, eles podem estar relativamente próximos, quando o DNA é enrolado no núcleo. Estima-se que existem 110.000 potenciadores de sequências de genes no genoma humano.

Na organização do cromossomo, é importante separar genes ativos que estão sendo transcritos dos genes que são reprimidos. Essa separação pode ser desafiadora, pois múltiplos genes podem estar

localizados bem próximos no cromossomo. Isso é realizado pelos cromossomos *isoladores*. Esses isoladores são sequências de genes que formam barreira, para que um gene específico seja isolado de influências transcricionais dos genes adjacentes. Os isoladores podem variar muito na sua sequência de DNA e nas proteínas que a eles se ligam. O modo pelo qual a atividade do isolador pode ser modulada é pela *metilação do DNA*. Esse é o caso do gene do fator de crescimento semelhante à insulina II (IGF-2) de mamífero. O alelo da mãe contém isolador entre o potenciador e o promotor do gene que permite a ligação do repressor transcricional. Entretanto, a sequência paterna do DNA é metilada de tal forma que impeça o repressor transcricional de se ligar ao potenciador e o gene do IGF-2 é expresso da cópia paterna do gene.

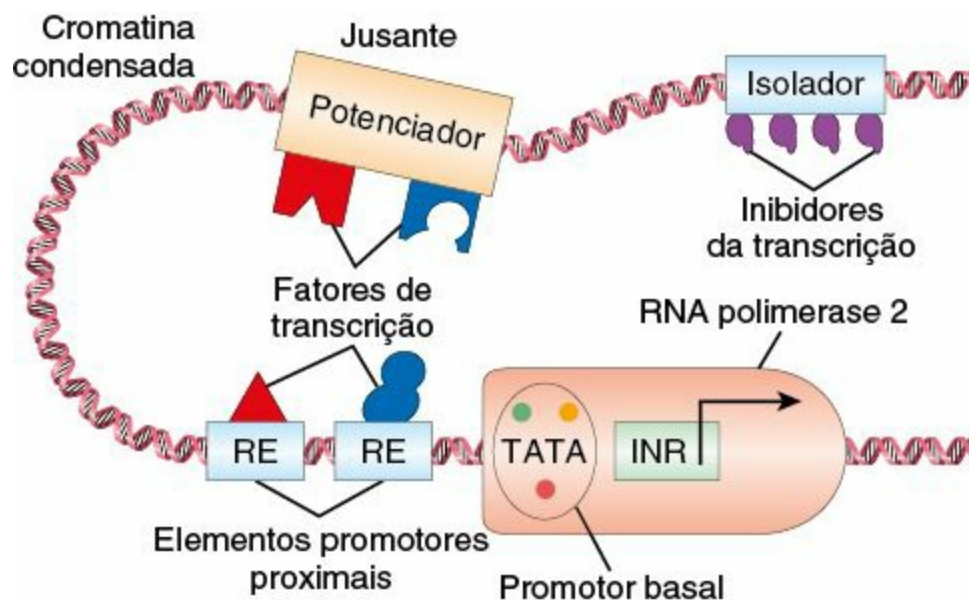



Figura 3-13. Transcrição genética em células eucarióticas. Disposição complexa de módulos de múltiplos potenciadores emaranhados, intercalados, com elementos isoladores que podem estar localizados tanto acima quanto abaixo do promotor basal que contém a caixa TATA *(TATA)*, elementos promotores proximais (elementos responsivos, *RE*) e sequências iniciadoras (*INR*).

Outros Mecanismos de Controle da Transcrição pelo Promotor. Variações no mecanismo básico de controle do promotor foram rapidamente descobertas nas últimas 2 décadas. Sem entrar em detalhes, listamos algumas delas:

1. O promotor frequentemente é controlado por fatores de transcrição localizados em algum lugar do genoma. Isto é, o gene regulador codifica a proteína reguladora que, por sua vez, age como substância ativadora ou repressora da transcrição.
2. Ocasionalmente, muitos promotores diferentes são controlados, ao mesmo tempo, pela mesma proteína reguladora. Em alguns casos, a mesma proteína reguladora funciona como ativador para um promotor e como repressor para outro.
3. Algumas proteínas são controladas, não no ponto de início da transcrição na fita de DNA, porém, mais adiante, ao longo da fita. Às vezes, o controle não se dá nem mesmo na fita de DNA em si,

mas durante o processamento das moléculas de RNA no núcleo, antes de serem liberadas para o citoplasma; o controle pode ocorrer também ao nível da formação da proteína no citoplasma, no decorrer da tradução do RNA pelos ribossomos.

4. Em células nucleadas, o DNA nuclear está empacotado em unidades estruturais específicas, os *cromossomos*. Em cada cromossomo, o DNA se enrola ao redor de pequenas proteínas chamadas *histonas*, que, por sua vez, são mantidas firmemente unidas, em estado compactado, por outras proteínas diferentes. Enquanto o DNA estiver no estado compactado, ele não forma RNA. Entretanto, diversos mecanismos de controle recentemente descobertos podem fazer com que determinadas áreas dos cromossomos se descompactem, de forma que a transcrição parcial do RNA possa ocorrer. Mesmo assim, *fatores de transcrição* específicos controlam a efetiva velocidade de transcrição pelo promotor no cromossomo. Assim, hierarquias ainda mais altas de controle são empregadas para estabelecer a devida função celular. Adicionalmente, sinais no exterior da célula, tais como alguns dos hormônios do organismo, podem ativar áreas cromossômicas específicas e fatores específicos de transcrição, controlando dessa forma a maquinaria química do funcionamento da célula.

Como existem mais de 30.000 diferentes genes em cada célula humana, não é surpreendente o grande número de formas pelas quais a atividade genética pode ser controlada. Os sistemas de controle de genes são especialmente importantes para o controle de concentrações intracelulares de aminoácidos, de derivados de aminoácidos e de substratos intermediários e produtos do metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas.

CONTROLE DA FUNÇÃO INTRACELULAR PELA REGULAÇÃO ENZIMÁTICA

Além do controle da função celular pela regulação gênica, as atividades celulares são controladas também por inibidores ou ativadores intracelulares que agem diretamente sobre enzimas intracelulares específicas. Dessa forma, a regulação enzimática representa a segunda categoria de mecanismos, pelos quais as funções bioquímicas das células podem ser controladas.

Inibição Enzimática. Algumas substâncias químicas formadas na célula têm efeitos diretos de *feedback* que inibem os sistemas de enzimas que as sintetizam. Quase sempre o produto sintetizado age na primeira enzima da sequência, mais do que nas enzimas subsequentes; em geral, o produto se liga diretamente à enzima, causando alostericamente alteração conformacional que a inativa. Pode-se, com facilidade, reconhecer a importância de desativar a primeira enzima: isso evita a formação de produtos intermediários que não seriam usados.

A inibição enzimática é outro exemplo de controle por *feedback* negativo; é responsável pelo

controle das concentrações intracelulares de diversos aminoácidos, purinas, pirimidinas, vitaminas e outras substâncias.

Ativação Enzimática. Enzimas que estão normalmente inativas podem ser ativadas quando necessário. Um exemplo desse fenômeno ocorre quando da depleção dos estoques celulares de ATP. Nesse caso, quantidade considerável de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) começa a ser formada como produto da quebra do ATP; a presença desse AMPc, por sua vez, de imediato ativa a enzima fosforilase que cliva a glicogênio fosforilase, liberando moléculas de glicose que são rapidamente metabolizadas, fornecendo energia para repor os estoques de ATP. Assim, o AMPc age como um ativador para a enzima fosforilase e dessa forma participa do controle da concentração intracelular de ATP.

Outro exemplo interessante de inibição e ativação enzimáticas ocorre na formação de purinas e pirimidinas. Compostos desses grupos são necessários para a célula, em quantidades aproximadamente iguais, para a formação de DNA e RNA. Quando as purinas são formadas, elas *inibem* as enzimas que são necessárias para a sua formação adicional. Entretanto, elas *ativam* as enzimas para a formação de pirimidinas. Inversamente, as pirimidinas inibem suas próprias enzimas, mas ativam as enzimas da purina. Dessa maneira, há interação contínua dos sistemas de síntese dessas duas substâncias, e o resultado é a quantidade igual das duas substâncias nas células, a qualquer tempo.

Resumo. Há dois mecanismos principais pelos quais as células controlam as proporções e quantidades adequadas dos diferentes constituintes celulares: (1) regulação gênica; e (2) regulação enzimática. Os genes podem ser ativados ou inibidos, e, da mesma forma, os sistemas enzimáticos podem ser ativados ou inibidos. Esses mecanismos reguladores geralmente funcionam como sistemas de controle por *feedback* que monitoram continuamente a composição bioquímica da célula e fazem correções quando necessário. Entretanto, ocasionalmente, as substâncias externas à célula (especialmente, alguns dos hormônios discutidos ao longo deste texto) também controlam as reações bioquímicas intracelulares, ativando ou inibindo um ou mais sistemas de controle intracelulares.

O SISTEMA GENÉTICO-DNA CONTROLA A REPRODUÇÃO CELULAR

A reprodução celular é outro exemplo do papel ubíquo que o sistema genético-DNA exerce em todos os processos da vida. Os genes e seus mecanismos reguladores determinam as características de crescimento das células e, também, quando ou se essas células se dividirão para formar novas células. Dessa forma, o sistema genético controla cada estágio do desenvolvimento do ser humano, do ovo, uma só célula fertilizada, até o organismo completo e funcionante. Assim, se existe algum tema central da vida, esse é o sistema genético-DNA.

Ciclo de Vida da Célula

O ciclo de vida da célula é o período desde a reprodução celular até a próxima reprodução da célula. Quando células de mamíferos *não são inibidas e se reproduzem o mais rápido que podem*, esse ciclo de vida pode ser de apenas 10 a 30 horas. É encerrado por uma série de eventos físicos distintos, denominada *mitose*, que resulta na divisão da célula em duas novas células-filhas. Os eventos da mitose são mostrados na Figura 3-14 e são descritos mais adiante. O estágio de mitose propriamente dito, porém, dura cerca de 30 minutos, de forma que mais de 95% do ciclo de vida das células de reprodução rápida são representados pelo intervalo entre as mitoses, chamado *interfase*.

Exceto em condições especiais de rápida reprodução celular, fatores inibitórios quase sempre tornam lento ou cessam o ciclo de vida da célula. Portanto, diferentes células do corpo têm períodos do ciclo de vida que variam de 10 horas, para células da medula óssea altamente estimuladas, até o período de duração da vida do corpo humano para a maioria das células nervosas.

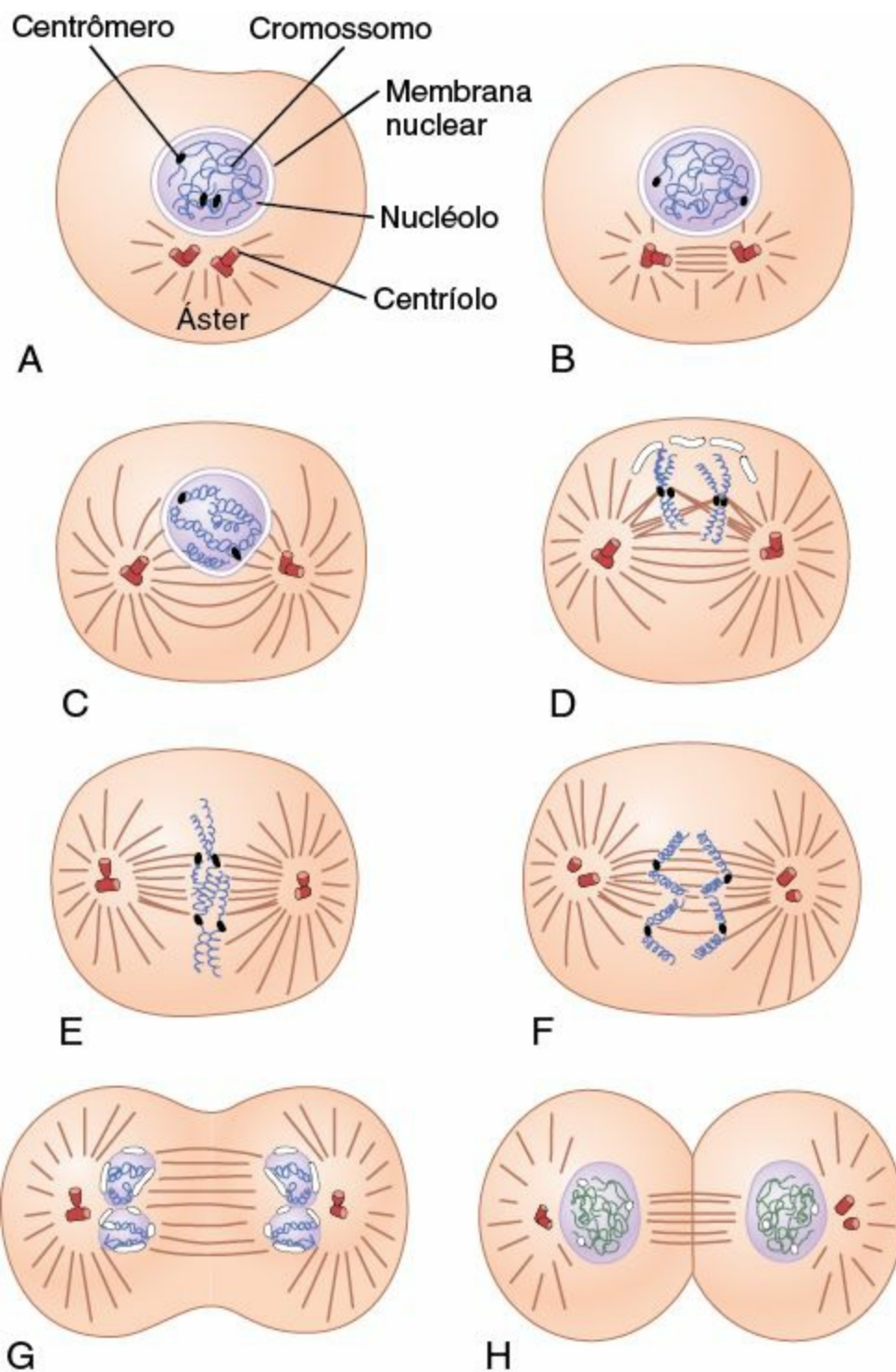



Figura 3-14. Estágios da reprodução celular. *A*, *B* e *C*, Prófase. *D*, Prometáfase. *E*, Metáfase. *F*, Anáfase. *G* e *H*, Telófase.

A Reprodução Celular Começa com a Replicação do DNA

Assim como em quase todos os outros eventos importantes na célula, a reprodução começa no próprio núcleo. O primeiro passo é a *replicação (duplicação) de todo o DNA nos cromossomos*. Somente depois de ocorrer esta replicação é que pode ocorrer a mitose.

O DNA começa a se duplicar cerca de 5 a 10 horas antes da mitose, e a duplicação é completada em 4 a 8 horas. O resultado da duplicação é a formação de duas *réplicas* idênticas de todo o DNA. Essas réplicas vão ser o DNA das duas novas células-filhas que serão formadas pela mitose. Depois da replicação do DNA, ocorre outro período, de 1 a 2 horas, antes do início abrupto da mitose.

Mesmo durante esse período, alterações preliminares que levarão ao processo mitótico começam a ocorrer.

Eventos Químicos e Físicos da Replicação de DNA. O DNA é replicado de maneira muito semelhante à forma que o RNA é transcrito do DNA, exceto por algumas importantes diferenças:

1. Ambas as fitas de DNA em cada cromossomo são replicadas, não apenas uma delas.
2. Ambas as fitas inteiras da hélice de DNA são replicadas de ponta a ponta, em vez de pequenas porções dela, como ocorre na transcrição do RNA.
3. As principais enzimas para a replicação do DNA formam o complexo de múltiplas enzimas chamado *DNA polimerase* que é comparável à RNA polimerase. A *DNA polimerase* se adere e se move ao longo da fita molde de DNA, enquanto outra enzima, a *DNA ligase*, catalisa a ligação dos sucessivos nucleotídeos do DNA uns aos outros, usando ligações de fosfato de alta energia para energizar essas ligações.
4. A formação de cada nova fita de DNA ocorre, simultaneamente, em centenas de segmentos ao longo de cada uma das fitas da hélice, até que toda ela seja replicada. Então, as extremidades das subunidades são unidas pela enzima DNA-ligase.
5. Cada fita de DNA recém-formada permanece aderida por pontes de hidrogênio soltas ao filamento de DNA original, que serviu como molde. As duas fitas então se enrolam em hélice.
6. Como as hélices de DNA em cada cromossomo têm aproximadamente 6 centímetros de comprimento e milhões de voltas da hélice, seria impossível para as duas hélices de DNA recém-formadas se desenrolarem uma da outra se não houvesse um mecanismo especial. Esse desenrolamento é conseguido por meio de enzimas que periodicamente cortam cada hélice ao longo de seu comprimento, giram cada segmento o suficiente para causar a separação e depois emendam a hélice. Assim, as duas novas hélices ficam desenroladas.

Reparo de DNA, “Leitura de Prova” de DNA e “Mutação”. Durante mais ou menos uma hora, entre a replicação do DNA e o início da mitose, há um período de reparo bastante ativo e de “leitura de prova” das fitas de DNA. Onde nucleotídeos inapropriados foram pareados aos nucleotídeos da fita molde original, enzimas especiais cortam as áreas defeituosas e as substituem por nucleotídeos complementares adequados. Esse processo de reparação, que é conseguido pelas mesmas DNA polimerases e DNA ligases que são usadas na replicação é chamado de *leitura de prova do DNA*.

Como consequência do reparo e da leitura de prova, o processo de transcrição raramente comete um erro. Quando existe erro, tem-se uma *mutação*. A mutação causa a formação de proteína anormal na célula, substituindo a proteína necessária, geralmente levando ao funcionamento anormal da célula e, às vezes, até mesmo à morte celular. Contudo, devido ao fato de existirem 30.000 ou mais genes no

genoma humano e de que o período de uma geração humana é de cerca de 30 anos, seriam esperadas até 10 ou mais mutações na passagem do genoma dos pais para o filho. Como proteção extra, entretanto, cada genoma humano contém dois conjuntos distintos de cromossomos com genes quase idênticos. Assim, um gene funcional de cada par está quase sempre disponível para o filho, a despeito das mutações.

CROMOSSOMOS E SUAS REPLICAÇÕES

As hélices de DNA, no núcleo, são empacotadas nos cromossomos. A célula humana contém 46 cromossomos, dispostos em 23 pares. No par, a maioria dos genes em um dos cromossomos é idêntica ou quase idêntica aos genes do outro cromossomo; portanto, geralmente se pode afirmar que os genes existem em pares, embora nem sempre seja este o caso.

Além do DNA, existe grande quantidade de proteínas no cromossomo, compostas principalmente de histonas, diversas moléculas pequenas com cargas elétricas positivas. As histonas são organizadas em grande número de estruturas em forma de carretel. Pequenos segmentos da hélice de DNA se enrolam sequencialmente nessas estruturas.

As estruturas de histona desempenham papel importante na regulação da atividade do DNA, pois enquanto o DNA estiver bem empacotado, ele não poderá funcionar como molde para a formação de RNA ou para a replicação de novo DNA. Algumas das proteínas reguladoras são capazes de *afrouxar* o empacotamento do DNA pelas histonas do DNA e assim permitir que pequenos segmentos formem RNA.

Várias outras proteínas, além das histonas, também são componentes importantes dos cromossomos, funcionando como proteínas estruturais cromossômicas e, quando associadas à maquinaria de regulação gênica, como ativadores, inibidores e enzimas.

A replicação completa dos cromossomos ocorre poucos minutos após a replicação das hélices de DNA ser concluída; as novas hélices de DNA reúnem novas moléculas necessárias de proteína. Os dois cromossomos recém-formados permanecem aderidos um ao outro (até o momento da mitose) no ponto chamado *centrômero,* localizado próximo aos seus centros. Esses cromossomos duplicados, porém ainda aderidos, são chamados *cromátides*.

MITOSE CELULAR

O processo próprio pelo qual a célula se divide em duas novas células é chamado *mitose*. Uma vez que cada cromossomo tenha sido duplicado para formar as duas cromátides, em muitas células, a mitose segue automaticamente em questão de 1 ou 2 horas.

Aparelho Mitótico: Função dos Centríolos. Um dos primeiros eventos da mitose ocorre no

citoplasma, durante a última parte da interfase, em torno de pequenas estruturas denominadas *centríolos*. Como mostra a Figura 3-14, dois pares de centríolos ficam juntos, próximos a um dos polos do núcleo. Esses centríolos, como o DNA e os cromossomos, também foram replicados durante a interfase, geralmente logo antes da replicação do DNA. Cada centríolo é um pequeno corpo cilíndrico de cerca de 0,4 micrômetro de comprimento e de 0,15 micrômetro de diâmetro; consiste principalmente em nove estruturas tubulares paralelas, organizadas em forma de cilindro. Os dois centríolos de cada par formam ângulos retos entre si. Cada par de centríolos, juntamente com o *material pericentriolar* aderido, é chamado de *centrossomo*.

Pouco antes que a mitose ocorra, os dois pares de centríolos começam a se separar um do outro. Esse movimento é causado pela polimerização de microtúbulos de proteína que crescem entre os respectivos pares de centríolos e, por fim, os separa. Ao mesmo tempo, outros microtúbulos crescem radialmente de cada par de centríolos, formando estrela espinhosa, denominada *áster*, em cada extremidade da célula. Alguns dos espinhos da áster penetram na membrana nuclear e ajudam a separar os dois conjuntos de cromátides durante a mitose. O complexo de microtúbulos, que se estende entre os dois novos pares de centríolos, é chamado de *fuso*, e o conjunto completo de microtúbulos mais os dois pares de centríolos são chamados *aparelho mitótico*.

Prófase. O primeiro estágio da mitose, chamado *prófase*, é mostrado na Figura 3-14A, B e C. Enquanto o fuso está se formando, os cromossomos do núcleo (que na interfase consistem em fitas frouxamente enroladas) se condensam em cromossomos bem definidos.

Prometáfase. Durante a prometáfase (Fig. 3-14D), os espinhos de microtúbulos crescendo da áster fragmentam o envelope nuclear. Ao mesmo tempo, múltiplos microtúbulos da áster aderem às cromátides nos centrômeros, região em que os pares de cromátides ainda estão ligados entre si; os túbulos, então, puxam uma cromátide de cada par em direção a um polo celular e sua parceira para o polo oposto.

Metáfase. Durante a metáfase (Fig. 3-14E), as duas ásteres do aparelho mitótico são empurradas, separando-se. Acredita-se que este empurrão ocorra porque os espinhos microtubulares das duas ásteres, onde eles se interdigitam para formar o fuso mitótico, se empurram e se separam. Umas minúsculas moléculas de proteínas contráteis, chamadas "*motores moleculares*", talvez compostas da proteína *actina*, se estendam entre os respectivos fusos e, em uma ação de andar (*stepping*) semelhante à que ocorre no músculo, fazem os espinhos deslizar um sobre o outro em direções opostas. Simultaneamente, as cromátides são firmemente puxadas pelos microtúbulos a elas aderidos para o próprio centro da célula, alinhando-se para formar a *placa equatorial* do fuso mitótico.

Anáfase. Durante esta fase (Fig. 3-14F), as duas cromátides de cada cromossomo são separadas no

centrômero. Todos os 46 pares de cromátides são separados, formando dois conjuntos distintos de 46 *cromossomos-filhos*. Um desses conjuntos é puxado em direção a uma áster mitótica, e o outro é puxado em direção à outra áster, enquanto os dois polos da célula em divisão são empurrados, separando-os ainda mais.

Telófase. Na telófase (Fig. 3-14G e H), os dois conjuntos de cromossomos-filhos estão completamente separados. Então, o aparelho mitótico se dissolve, e nova membrana nuclear se desenvolve ao redor de cada conjunto de cromossomos. Essa membrana é formada de partes do retículo endoplasmático que já estão presentes no citoplasma. Logo após, a célula é pinçada em duas metades a meio caminho entre os dois núcleos. Esse pinçamento ocorre em consequência da formação de um anel contrátil de *microfilamentos*, compostos de *actina* e provavelmente de *miosina* (as duas proteínas contráteis dos músculos) na região em que a célula se dividirá, e que acaba por separá-las nas duas células-filhas.

CONTROLE DO CRESCIMENTO E DA REPRODUÇÃO CELULAR

Algumas células crescem e se reproduzem sempre, tais como as células da medula óssea que formam as células sanguíneas, as células das camadas germinativas da pele e as do epitélio do intestino. Muitas outras células, entretanto, tais como as células de músculo liso, podem não se reproduzir por muitos anos. Umas poucas células, tais como os neurônios e a maioria das células do músculo estriado, não se reproduzem durante a vida inteira da pessoa, exceto durante o período original de vida fetal.

Em certos tecidos, a insuficiência de alguns tipos de células faz com que elas cresçam e se reproduzam rapidamente até que sua quantidade seja novamente apropriada. Por exemplo, em alguns animais jovens, sete oitavos do fígado podem ser removidos cirurgicamente, e as células remanescentes crescerão e se dividirão até que a massa hepática retorne ao normal. Esse mesmo fenômeno ocorre em muitas células glandulares e na maioria das células da medula óssea, do tecido subcutâneo, do epitélio intestinal e quase em qualquer outro tecido, com exceção das células muito diferenciadas, como as nervosas e musculares.

Os mecanismos que mantêm o número adequado dos diferentes tipos de células no corpo são ainda mal conhecidos. Entretanto, experimentos demonstraram pelo menos três formas pelas quais o crescimento pode ser controlado. Primeiro, o crescimento geralmente é controlado por *fatores de crescimento* que advêm de outras partes do corpo. Alguns desses fatores de crescimento circulam no sangue, mas outros se originam nos tecidos adjacentes. Por exemplo, as células epiteliais de algumas glândulas, como o pâncreas, não conseguem crescer sem o fator de crescimento derivado do tecido conjuntivo da própria glândula. Segundo, a maioria das células normais para de crescer quando não

existe mais espaço para o crescimento. Isso ocorre quando as células crescem em culturas de tecidos; elas crescem até entrarem em contato com objeto sólido e então o crescimento cessa. Terceiro, - células em cultura geralmente param de crescer quando minúsculas quantidades de suas próprias secreções se acumulam no meio de cultura. Esse mecanismo também poderia constituir um meio de controle de crescimento por *feedback* negativo.

Os Telômeros Evitam a Degradação dos Cromossomos. Um *telômero* é uma região de sequências de nucleotídeos repetidos localizados em cada extremidade de uma cromátide (Fig. 3-15). Os telômeros atuam como tampas protetoras que evitam a deterioração do cromossomo durante a divisão celular. Durante a divisão celular, um pequeno pedaço de RNA "iniciador" *primer* liga-se à fita de DNA para iniciar a replicação. No entanto, uma vez que o primer não se liga bem na extremidade da fita de DNA, a cópia está ausente numa pequena secção do DNA. Em cada divisão celular, o DNA copiado perde nucleotídeos adicionais da região do telômero. Dessa forma, as sequências de nucleotídeos fornecidos pelos telômeros evitam a degradação dos genes perto das extremidades dos cromossomos. Sem telômeros, os genomas perderiam informação progressivamente e seriam truncados após cada divisão celular. Assim, os telômeros podem ser considerados tampões cromossômicos descartáveis que ajudam a manter a estabilidade dos genes, mas que se consomem de forma gradual durante as repetidas divisões celulares.

Cada vez que uma célula se divide, uma pessoa média perde 30 a 200 pares de bases nas extremidades dos telômeros dessa célula. Nas células sanguíneas humanas, o comprimento dos telômeros está compreendido entre 8.000 pares de bases ao nascimento e apenas 1.500 nos idosos. Eventualmente, quando os telômeros atingem um comprimento crítico, os cromossomos tornam-se instáveis e as células morrem. Acredita-se que esse processo de encurtamento dos telômeros seja uma das principais causas de algumas alterações fisiológicas associadas ao envelhecimento. A erosão dos telômeros pode produzir-se também como consequência de doenças, especialmente aquelas associadas ao estresse oxidativo e inflamação.

Em algumas células, como as células-tronco da medula óssea ou da pele, que devem ser substituídas ao longo da vida, ou as células germinativas dos ovários e testículos, a enzima *telomerase* adiciona bases às extremidades dos telômeros para que muitas mais gerações celulares possam ocorrer. No entanto, na maioria das células do corpo a atividade da telomerase é geralmente baixa, e depois de várias gerações as células herdam cromossomos defeituosos, tornam-se *senescente* e param de se dividir. Esse processo de encurtamento dos telômeros é importante para regular a proliferação celular e manter a estabilidade gênica. Nas células cancerosas, a atividade da telomerase é ativada de forma anormal, de modo que o comprimento dos telômeros é mantido, o que torna possível a replicação incontrolável das células (Fig. 3-15). Consequentemente, alguns cientistas propuseram que o encurtamento dos telômeros nos protege do câncer e outras doenças

proliferativas.

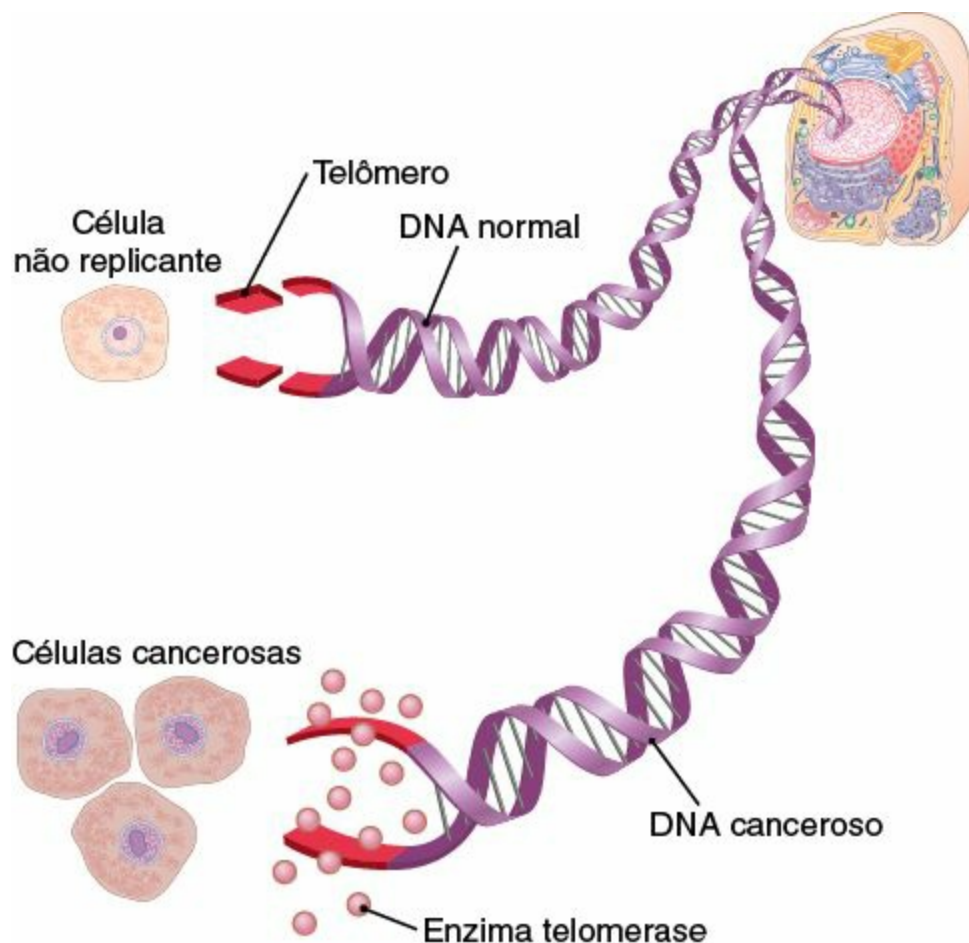



Figura 3-15. Controle da replicação celular por telômeros e telomerase. Os cromossomos das células estão cobertos nas suas extremidades por telômeros que, na ausência de atividade da telomerase, são encurtados em cada divisão celular até que a célula deixe de se replicar. Consequentemente, a maioria das células do organismo não pode replicar-se indefinidamente. Nas células cancerosas, a telomerase é ativada e o comprimento dos telômeros é mantido de modo que as células continuam a replicar-se de forma incontrolável.

Regulação do Tamanho da Célula. O tamanho da célula é determinado, quase que totalmente, pela quantidade de DNA funcionante no núcleo. Se a replicação do DNA não ocorre, a célula cresce até determinado tamanho e nele permanece. Inversamente, é possível, pelo uso do composto *colchicina*, prevenir a formação do fuso mitótico e, assim, evitar a mitose, embora a replicação do DNA continue. Nesse caso, o núcleo contém quantidade de DNA maior que a normal, e a célula cresce proporcionalmente mais. Presume-se que esse crescimento resulte do aumento de produção de RNA e de proteínas celulares que, por sua vez, fazem com que a célula fique maior.

DIFERENCIAÇÃO CELULAR

Característica especial do crescimento e da divisão celulares é a *diferenciação celular*, que significa alterações nas propriedades físicas e funcionais das células, à medida que elas proliferam no embrião, para formar diferentes estruturas e órgãos corporais. A descrição de experimento

especialmente interessante que ajuda a explicar esses processos é dada a seguir.

Quando o núcleo de uma célula da mucosa intestinal de sapo é cirurgicamente implantado em óvulo de sapo do qual o núcleo original foi removido, o resultado é geralmente a formação de sapo normal. Esse experimento demonstra que mesmo a célula da mucosa intestinal, que é célula bem diferenciada, carrega toda a informação genética necessária para o desenvolvimento de todas as estruturas necessárias para o corpo do sapo.

Portanto, fica claro que a diferenciação resulta não da perda de genes, mas da repressão seletiva de diferentes promotores genéticos. Na verdade, micrografias eletrônicas sugerem que alguns segmentos das hélices de DNA enrolados ao redor de núcleos de histona podem ficar tão condensados que não mais se desenrolam para formar moléculas de RNA. Uma possível explicação para este cenário é a seguinte: supõe-se que o genoma celular comece, em determinado estágio da diferenciação celular, a produzir *proteína* reguladora que reprime para sempre dado grupo de genes. Os genes reprimidos nunca mais funcionam. Independentemente do mecanismo, células humanas maduras produzem de 8.000 a 10.000 proteínas, em vez das possíveis 30.000 ou mais se todos os genes estivessem ativos.

Experimentos embriológicos mostram que certas células do embrião controlam a diferenciação de células adjacentes. Por exemplo, o *mesoderma córdico primordial* é chamado *organizador primário* do embrião por formar foco ao redor do qual o embrião se desenvolve. Ela se diferencia em *eixo mesoderma axial*, que contém *somitos* segmentalmente organizados e, como resultado de *induções* nos tecidos circundantes, causa a formação de essencialmente todos os órgãos do corpo.

Outro exemplo de indução ocorre quando as vesículas do olho em desenvolvimento entram em contato com o ectoderma da cabeça e fazem com que o ectoderma se espesse em uma placa do cristalino, que se dobra para dentro para formar o cristalino ocular. Assim, grande parte do embrião se desenvolve em decorrência de tais induções, uma parte do corpo afetando outra.

Assim, embora nosso entendimento da diferenciação de células ainda seja incompleto, conhecemos muitos dos mecanismos de controle pelos quais a diferenciação *pode* ocorrer.

APOPTOSE — MORTE PROGRAMADA DAS CÉLULAS

Os 100 trilhões de células do corpo são membros de uma comunidade altamente organizada, na qual o número total de células é regulado, não apenas pelo controle da intensidade da divisão celular, mas também pelo controle da intensidade da morte celular. Quando as células não são mais necessárias ou se tornam ameaça para o organismo, elas cometem algo como suicídio, que é a *morte celular programada* ou *apoptose*. Esse processo envolve cascata proteolítica específica que faz com que a célula murche e condense, desmontando seu citoesqueleto e alterando sua superfície celular de forma que célula fagocítica ao seu redor, um macrófago, por exemplo, possa aderir à membrana celular e digerir a célula.

Em contraste com a morte programada, as células que morrem em consequência de uma lesão aguda geralmente incham e se rompem, devido à perda de integridade da membrana celular, processo chamado *necrose* celular. As células necróticas espalham seu conteúdo, causando inflamação e lesão das células ao seu redor. A apoptose, entretanto, é a morte ordenada da célula que resulta da desmontagem e fagocitose da célula antes que ocorra qualquer vazamento de seu conteúdo, e as células ao redor normalmente permanecem saudáveis.

A apoptose é iniciada pela ativação da família de proteases chamada *caspases* que são enzimas sintetizadas e armazenadas na célula como *pró-caspases* inativas. Os mecanismos de ativação das caspases são complexos, mas, uma vez ativadas, as enzimas clivam e ativam outras pró-caspases, deflagrando a cascata que rapidamente quebra as proteínas da célula. A célula então se desmonta, e seus restos são rapidamente digeridos pelas células fagocíticas na região.

Quantidade imensa de apoptose ocorre em tecidos que estão sendo remodelados durante o desenvolvimento. Mesmo nos humanos adultos, bilhões de células morrem a cada hora em tecidos como o intestino e a medula óssea e são substituídas por novas células. A morte programada das células, entretanto, é normalmente equilibrada pela formação de células novas em adultos saudáveis. Do contrário, os tecidos do corpo encolheriam ou cresceriam excessivamente. Estudos recentes sugerem que anormalidades na apoptose podem desempenhar papel-chave em doenças neurodegenerativas, tais como o mal de Alzheimer, bem como no câncer e em distúrbios autoimunes. Alguns medicamentos que têm sido utilizados com sucesso na quimioterapia parecem induzir a apoptose das células cancerosas.

CÂNCER

O câncer é causado na maioria dos casos, por *mutação* ou por alguma outra *ativação anormal* de genes que controlam o crescimento e a mitose celulares. Os *proto-oncogenes* são genes normais que codificam diversas proteínas responsáveis pelo controle da adesão, crescimento e divisão celular. Se mutados ou excessivamente ativados, os proto-oncogenes podem tornar-se em *oncogenes* com funcionamento anômalo capazes de provocar câncer. Nos cânceres humanos foram descobertos até 100 tipos distintos de oncogenes.

Também presentes em todas as células estão os *antioncogenes*, denominados também de *genes supressores tumorais*, que suprimem a ativação de oncogenes específicos. Portanto, a perda ou a inativação de antioncogenes podem permitir a ativação de oncogenes que levam ao câncer.

Por vários motivos, apenas uma fração reduzida das células que passam por mutação no organismo produzirá um câncer. Em primeiro lugar, a maioria das células alteradas tem capacidade menor de sobrevivência do que as células normais e simplesmente morrem. Em segundo lugar, apenas poucas dessas células alteradas que conseguem sobreviver se tornam cancerosas, pois mesmo a maioria das

células mutantes ainda tem controles de *feedback* normais que previnem o crescimento excessivo. Em terceiro lugar, as células potencialmente cancerosas são frequentemente destruídas pelo sistema imune do organismo, antes que formem um câncer. A maioria das células mutantes forma proteínas anormais em consequência de seus genes alterados, e essas proteínas ativam o sistema imune do corpo, e este forma anticorpos ou linfócitos sensibilizados que reagem contra as células cancerosas, destruindo-as. Em pessoas com supressão do sistema imunitário, por exemplo nas que tomam drogas imunossupressoras depois de um transplante renal ou cardíaco, a probabilidade de desenvolver câncer é multiplicada até cinco vezes. Em quarto lugar, em geral, diversos oncogenes devem ser ativados simultaneamente para causar câncer. Por exemplo, um desses genes poderia promover a rápida reprodução de linhagem de células, mas o câncer ocorre porque não existe gene mutante para formar os vasos sanguíneos necessários.

O que causa a alteração dos genes? Considerando o fato de que vários trilhões de novas células são formados a cada ano, nos humanos, uma pergunta melhor seria "Por que nem todos nós desenvolvemos milhões ou bilhões de células mutantes cancerosas?" A resposta é a incrível precisão com que as moléculas de DNA cromossômico são replicadas em cada célula antes que a mitose ocorra, e também o processo de leitura de prova que corta e repara filamentos de DNA anormais antes que o processo mitótico prossiga. Contudo, a despeito de todos esses sistemas de segurança estabelecidos na evolução, provavelmente uma célula recém-formada, em alguns milhões, ainda tem características mutantes significativas.

Assim, como as mutações ocorrem ao acaso, pode-se supor que grande número de cânceres é o resultado do acaso. Entretanto, a probabilidade de mutações pode ser aumentada consideravelmente quando o organismo é exposto a fatores químicos, físicos ou biológicos, incluindo os seguintes:

1. É bem sabido que a *radiação ionizante*, como raios X, raios gama e radiação emitida por substâncias radioativas, e mesmo por luz ultravioleta, pode predispor o indivíduo ao câncer. Os íons formados nas células de tecidos sob a influência de tal radiação são altamente reativos e podem romper os filamentos de DNA, causando diversas mutações.
2. Certas *substâncias químicas* aumentam a probabilidade de mutações. Descobriu-se, há muito tempo, que vários derivados do corante de anilina podem causar câncer, de forma que trabalhadores da indústria química que produzem essas substâncias, se não estiverem protegidos, têm predisposição maior para o câncer. Substâncias químicas que podem causar mutação são chamadas *carcinógenos*. Os carcinógenos que atualmente causam o maior número de mortes são os da fumaça do cigarro. Esses carcinógenos, causam cerca de um quarto de todas as mortes por câncer.
3. *Irritantes físicos* também podem levar ao câncer, tais como a abrasão contínua dos revestimentos do trato intestinal por alguns tipos de alimentos. O dano aos tecidos leva à rápida substituição mitótica das células. Quanto mais frequente a mitose, maior a probabilidade de mutação.

4. Em muitas famílias, existe forte *tendência hereditária* ao câncer. Essa tendência hereditária resulta do fato de que a maioria dos cânceres requer não apenas uma mutação, mas duas ou mais para que surja o tumor. Nas famílias que são particularmente predispostas ao câncer, presume-se que um ou mais genes cancerosos já se encontrem alterados no genoma herdado. Portanto, muito menos mutações adicionais são necessárias para o crescimento do câncer.
5. Em animais de laboratório, certos tipos de vírus podem causar alguns tipos de câncer, incluindo a leucemia. Esse fenômeno ocorre, em geral, por uma de duas maneiras. No caso de vírus de DNA, a fita de DNA do vírus pode se inserir diretamente em um dos cromossomos e, dessa forma, causar mutação que leva ao câncer. No caso de vírus de RNA, alguns deles carregam consigo a enzima chamada *transcriptase reversa*, que faz com que o DNA seja transcrito do RNA. O DNA transcrito então se insere no genoma da célula do animal, levando ao câncer.

Características Invasivas da Célula Cancerosa. As principais diferenças entre a célula cancerosa e a célula normal são as seguintes:

1. A célula cancerosa não respeita os limites normais de crescimento celular; a razão é que essas células presumivelmente não requerem todos os fatores de crescimento que são necessários para o crescimento de células normais.
2. As células cancerosas geralmente aderem umas às outras muito menos do que as células normais. Portanto, elas tendem a vagar pelos tecidos e entrar na corrente sanguínea, pela qual são transportadas para todo o corpo, onde formam focos de crescimento canceroso.
3. Alguns cânceres também produzem *fatores angiogênicos* que fazem com que novos vasos sanguíneos cresçam no tumor, suprindo os nutrientes necessários para o crescimento do câncer.

Por que as Células Cancerosas Matam? A resposta à pergunta de por que as células cancerosas matam normalmente é simples. O tecido canceroso compete com os tecidos normais pelos nutrientes. Pelo fato de as células cancerosas proliferarem continuamente, seu número se multiplica dia após dia; as células cancerosas logo demandam praticamente todos os nutrientes disponíveis para o organismo ou para uma parte essencial do corpo. Como consequência, os tecidos normais gradualmente morrem por desnutrição.

Bibliografia

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Ameres SL, Zamore PD: Diversifying microRNA sequence and function. Nat Rev Mol Cell Biol 14:475, 2013.

Armanios M: Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. J Clin Invest 123:996, 2013.

Bickmore WA, van Steensel B: Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. Cell 152:1270, 2013.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. Nature 461:193, 2009.

Castel SE, Martienssen RA: RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. Nat Rev Genet 14:100, 2013.

Clift D, Schuh M: Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. Nat Rev Mol Cell Biol 14:549, 2013.

Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ: Targeting epigenetic readers in cancer. N Engl J Med 367:647, 2012.

Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ: Human genetic variation and its contribution to complex traits. Nat Rev Genet 10:241, 2009.

Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. Nature 461:186, 2009.

Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer. N Engl J Med 361:1475, 2009.

Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. N Engl J Med 361:1570, 2009.

Kim N, Jinks-Robertson S: Transcription as a source of genome instability. Nat Rev Genet 13:204, 2012.

Kong J, Lasko P: Translational control in cellular and developmental processes. Nat Rev Genet 13:383, 2012.

Müller-McNicoll M, Neugebauer KM: How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. Nat Rev Genet 14:275, 2013.

Papamichos-Chronakis M, Peterson CL: Chromatin and the genome integrity network. Nat Rev Genet 14:62, 2013.

Sayed D, Abdellatif M: MicroRNAs in development and disease. Physiol Rev 91:827, 2011.

Smith ZD, Meissner A: DNA methylation: roles in mammalian development. Nat Rev Genet 14:204, 2013.

Zhu H, Belcher M, van der Harst P: Healthy aging and disease: role for telomere biology? Clin Sci (Lond) 120:427, 2011.

Fisiologia de Membrana, Nervo e Músculo

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 4

O Transporte de Substâncias através das Membranas Celulares

A Figura 4-1 apresenta as concentrações aproximadas dos eletrólitos importantes e de outras substâncias nos *líquidos extracelular* e *intracelular*. Note que o líquido extracelular contém grande quantidade de *sódio*, mas somente pequena quantidade de *potássio*. O oposto é válido para o líquido intracelular. O líquido extracelular contém também grande quantidade de íons *cloreto*, ao passo que o líquido intracelular contém quantidade muito pequena desses íons. Porém, as concentrações de *fosfato* e de *proteínas* no líquido intracelular são consideravelmente maiores do que no líquido extracelular. Essas diferenças são muito importantes para a vida das células. O propósito deste Capítulo é explicar como essas diferenças são produzidas pelos mecanismos de transporte das membranas celulares.

Figura 4-1. Composição química dos líquidos extra e intracelulares. O sinal de interrogação indica que se desconhecem os valores precisos de líquido extracelular. A linha vermelha assinala a membrana celular.

A MEMBRANA CELULAR CONSISTE EM UMA BARREIRA LIPÍDICA COM AS PROTEÍNAS DE TRANSPORTE DA MEMBRANA CELULAR

A estrutura da membrana que reveste externamente cada célula do corpo é discutida no Capítulo 2 e mostrada nas **Figuras** 2-3 e4-2. Essa membrana consiste quase inteiramente em uma *bicamada lipídica*, contendo também grande número de moléculas de proteínas incrustadas nos lipídios, muitas delas penetrando por toda a espessura da membrana.

A bicamada lipídica não é miscível nos líquidos extra e intracelulares. Assim, ela constitui barreira contra os movimentos das moléculas de água e de substâncias hidrossolúveis, entre os compartimentos dos líquidos intra e extracelulares. Todavia, como demonstrado na Figura 4-2 pela seta da extrema esquerda, as substâncias lipossolúveis podem atravessar essa bicamada lipídica dispersando-se, de modo direto, através da substância lipídica.

As moléculas de proteína na membrana apresentam propriedades totalmente diferentes para o transporte de substâncias. Suas estruturas moleculares interrompem a continuidade da bicamada

lipídica, representando uma via alternativa através da membrana celular. Muitas dessas proteínas penetrantes podem funcionar como *proteínas transportadoras*. Diferentes proteínas funcionam de modos distintos. Algumas contêm espaços aquosos por toda a extensão da molécula, permitindo o livre movimento da água, bem como de íons ou de moléculas selecionados; elas são chamadas *proteínas canais*. Outras, conhecidas como *proteínas carreadoras*, se ligam às moléculas ou aos íons a serem transportados e alterações estruturais nas moléculas da proteína, então, movem a substância através dos interstícios da proteína até o outro lado da membrana. As proteínas canais e as proteínas carreadoras são, via de regra, seletivas para os tipos de moléculas ou de íons que poderão atravessar a membrana.

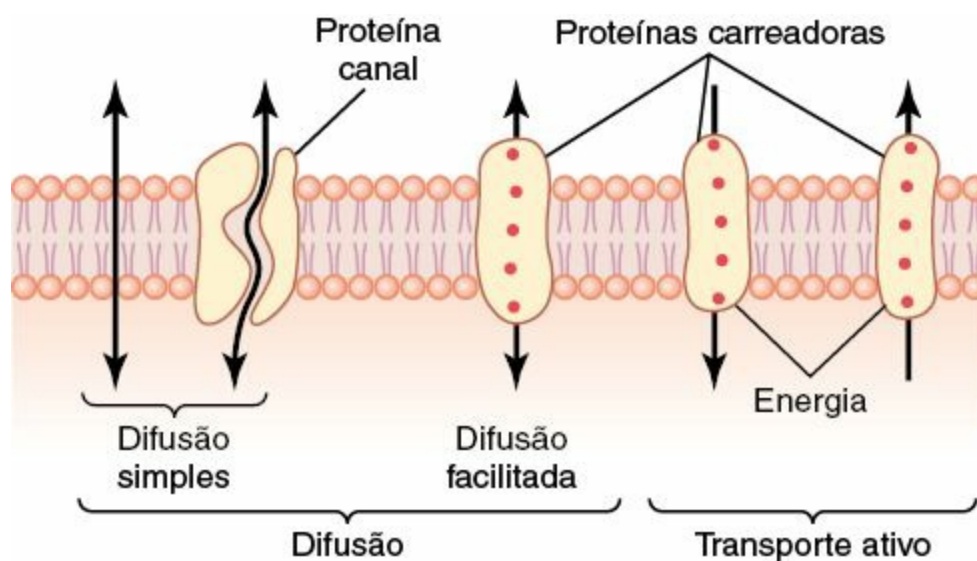



Figura 4-2. Vias de transporte através da membrana celular e seus mecanismos básicos de transporte.

"Difusão" versus "Transporte Ativo". O transporte através da membrana celular, tanto diretamente, através da bicamada lipídica, como por meio de proteínas, ocorre por um de dois processos básicos: *difusão* ou *transporte ativo*.

Embora existam muitas variações desses mecanismos básicos, *difusão* significa o movimento molecular aleatório de substâncias, molécula a molécula, através dos espaços intramoleculares da membrana ou em combinação com proteína carreadora. A energia causadora da difusão é a energia da movimentação cinética normal da matéria.

Como contraste, *transporte ativo* significa o movimento dos íons ou de outras substâncias, através da membrana em combinação com uma proteína carreadora, de modo tal que a proteína carreadora faz com que a substância se mova em direção oposta à de um gradiente de energia, como passando de um estado de baixa concentração para um estado de alta concentração. Esse movimento requer uma fonte adicional de energia, além da energia cinética. Neste Capítulo é apresentada uma explicação mais detalhada da física básica e da físico-química desses dois processos.

DIFUSÃO

Todas as moléculas e íons no corpo, inclusive as moléculas de água e as substâncias dissolvidas nos líquidos corporais, estão em constante movimento, cada partícula movendo-se por seu modo distinto. A movimentação dessas partículas é o que os físicos chamam de "calor" – quanto maior a movimentação, maior a temperatura – e o movimento nunca cessa a não ser na temperatura do zero absoluto. Quando a molécula em movimento, A, se aproxima da molécula estacionária, B, a força eletrostática e outras forças nucleares da molécula A repelem a molécula B, transferindo parte da energia do movimento da molécula A para a molécula B. Consequentemente, a molécula B ganha energia cinética do movimento, enquanto a molécula A passa a se mover mais lentamente, perdendo parte de sua energia cinética. Como mostrado na Figura 4-3, em solução uma só molécula colide violentamente com as outras moléculas, primeiro em uma direção, e depois em outra, e assim por diante, sempre aleatoriamente, colidindo milhares de vezes a cada segundo. Esse movimento contínuo de moléculas umas contra as outras, nos líquidos ou nos gases, é chamado *difusão*.

Os íons difundem-se da mesma maneira que as moléculas inteiras, e até mesmo partículas coloidais em suspensão se difundem de modo semelhante, a não ser pelo fato de a dispersão dos coloides ser bem mais lenta do que a das substâncias moleculares, por eles serem maiores.

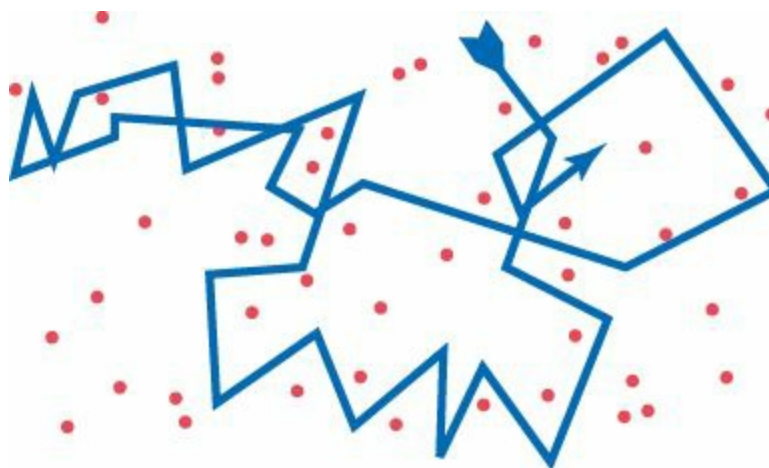



Figura 4-3. Difusão de moléculas em fluidos durante um milésimo de segundo.

DIFUSÃO ATRAVÉS DA MEMBRANA CELULAR

A difusão através da membrana celular é dividida em dois subtipos, chamados *difusão simples* e *difusão facilitada*. A difusão simples significa que o movimento cinético das moléculas ou dos íons ocorre através de abertura na membrana ou através dos espaços intermoleculares, sem que ocorra qualquer interação com as proteínas carreadoras da membrana. A intensidade da difusão é determinada pela quantidade de substância disponível, pela velocidade do movimento cinético, e pelo número e tamanho das aberturas na membrana, pelas quais as moléculas e os íons podem se

mover.

A difusão facilitada requer a interação com uma proteína carreadora. A proteína carreadora ajuda a passagem das moléculas ou dos íons, através da membrana, por meio de ligação química com eles, transportando-os, dessa forma, em movimento de vaivém através da membrana.

A difusão simples pode ocorrer através da membrana celular por duas vias: (1) pelos interstícios da bicamada lipídica, no caso da substância que se difunde ser lipossolúvel; e (2) pelos canais aquosos que penetram por toda a espessura da membrana, por meio de alguma das grandes proteínas transportadoras, como mostrado à esquerda da Figura 4-2.

Difusão das Substâncias Lipossolúveis através da Bicamada Lipídica. Um fator importante que determina quão rapidamente a substância se difunde pela bicamada lipídica é a *lipossolubilidade* dessa substância. As lipossolubilidades do oxigênio, do nitrogênio, do dióxido de carbono e do álcool, por exemplo, são altas; assim, todas elas podem se dissolver diretamente na bicamada lipídica e se difundir através da membrana celular, do mesmo modo como ocorre a difusão para solutos hidrossolúveis nas soluções aquosas. A velocidade de difusão de cada uma dessas substâncias através da membrana é diretamente proporcional à sua lipossolubilidade. De modo especial, grandes quantidades de oxigênio podem ser transportadas dessa maneira; por essa razão, o oxigênio pode ser levado para o interior das células quase como se não existisse a membrana celular.

Difusão das Moléculas de Água e de Outras Moléculas Insolúveis em Lipídios pelos Canais Proteicos. Ainda que a água seja extremamente insolúvel nos lipídios da membrana, ela passa com facilidade pelos canais das moléculas de proteínas que penetram por toda a espessura das membranas. Muitas das membranas celulares do corpo contêm "poros" proteicos chamados *aquaporinas* que permitem, seletivamente, a passagem rápida de água através da membrana celular. As aquaporinas são altamente especializadas, e existem pelo menos 13 tipos diferentes delas nas várias células dos mamíferos.

A rapidez com que as moléculas de água podem se difundir através da maioria das membranas celulares é impressionante. Como exemplo, a quantidade total de água que se difunde em cada direção pelas membranas das hemácias, a cada segundo, é cerca de 100 vezes maior que o volume da própria hemácia.

Outras moléculas insolúveis em lipídios podem passar pelos canais dos poros das proteínas do mesmo modo que as moléculas de água, caso sejam hidrossolúveis e suficientemente pequenas. Todavia, à medida que suas dimensões aumentam, sua penetração diminui acentuadamente. Por exemplo, o diâmetro da molécula da ureia é somente 20% maior do que o da de água, e mesmo assim sua penetração, através dos poros da membrana celular, é cerca de 1.000 vezes menor do que a da água. Ainda assim, considerando-se a incrível velocidade de penetração da água, essa intensidade da

penetração da ureia ainda permite o rápido transporte da ureia através da membrana em poucos minutos.

DIFUSÃO PELOS CANAIS PROTEICOS E AS "COMPORTAS" DESSES CANAIS

As reconstruções tridimensionais computadorizadas dos canais proteicos demonstraram vias tubulares por toda a espessura da membrana entre os líquidos extra e intracelulares. Por conseguinte, substâncias podem se deslocar por difusão simples diretamente através desses canais de um lado ao outro da membrana.

Os poros são compostos de proteínas integrais da membrana celular que formam tubos abertos através da membrana e que ficam sempre abertos. No entanto, o diâmetro do poro e sua carga elétrica fornecem seletividade que permite a passagem de somente algumas moléculas. Por exemplo, poros proteicos, denominados *aquaporinas* ou *canais de água*, permitem a passagem rápida de água através da membrana celular, mas excluem outras moléculas. Já foram encontrados pelo menos 13 tipos diferentes de aquaporinas em várias células do corpo humano. As aquaporinas têm um poro estreito que permite a difusão de moléculas de água através da membrana em fila única. O poro é muito estreito para permitir a passagem de qualquer outro íon hidratado. Como discutido nos Capítulos 30 e 76, a densidade de algumas aquaporinas (p. ex., aquaporina 2), nas membranas celulares, não é estática, mas pode ser alterada em diferentes condições fisiológicas.

As proteínas canais são distinguidas por duas características importantes: (1) elas, em geral, são *seletivamente permeáveis* a certas substâncias; e (2) muitos dos canais podem ser abertos ou fechados por *comportas* que são reguladas por sinais elétricos (*canais dependentes de voltagem*) ou químicos que se ligam a proteínas do canal (*canais dependentes de ligantes*).

Permeabilidade Seletiva das Proteínas Canais. Muitas das proteínas canais são altamente seletivas para o transporte de um ou mais íons ou moléculas específicas. Essa seletividade resulta das características do canal propriamente dito, como seu diâmetro, sua forma, e a natureza das cargas elétricas e das ligações químicas ao longo de suas superfícies internas.

Canais de potássio permitem a passagem de íons potássio, através da membrana celular, aproximadamente 1.000 vezes mais facilmente do que permitem íons sódio. Esse alto grau de seletividade não pode ser explicado inteiramente pelo diâmetro molecular dos íons, já que os íons potássio são levemente maiores do que os de sódio. Qual é, então, o mecanismo para essa notável seletividade iônica? Essa pergunta foi parcialmente respondida quando a estrutura do *canal de potássio de uma bactéria* foi determinada por cristalografia de raios X. Foi descoberto que os canais de potássio têm a *estrutura tetramérica*, consistindo em quatro subunidades proteicas

idênticas, envolvendo o poro central (Fig. 4-4). No topo do poro do canal existem *alças* que formam *filtro de seletividade* estreita. Revestindo o filtro de seletividade encontram-se *oxigênios carbonílicos*. Quando íons potássio hidratados entram no filtro de seletividade, eles interagem com os oxigênios carbonílicos e perdem a maioria das suas moléculas de água ligadas, permitindo a passagem dos íons potássio desidratados pelo canal. Os oxigênios carbonílicos estão muito afastados, porém, para permitir que eles interajam de perto com os íons sódio menores e que são, portanto, eficazmente excluídos pelo filtro de seletividade na passagem pelo poro.

Acredita-se que os diferentes filtros de seletividade para os vários tipos de canais iônicos são determinantes, em grande parte, na especificidade dos diferentes canais para cátions ou ânions, ou para íons particulares, tais como sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{++}), que ganham acesso aos canais.

Uma das mais importantes proteínas canais, o conhecido *canal de sódio*, tem apenas 0,3 a 0,5 nanômetro de diâmetro, mas, o que é mais importante, a superfície interna desse canal tem *forte carga negativa*, como mostrado pelos sinais negativos no interior da proteína canal no painel superior da Figura 4-5. Essas fortes cargas negativas podem puxar os íons sódio *desidratados* para dentro desses canais, na verdade, afastando os íons sódio das moléculas de água que os hidratam. Uma vez no canal, os íons sódio se dispersam em qualquer direção, de acordo com as leis usuais de difusão. Desse modo, o canal de sódio é altamente seletivo para a passagem de íons sódio.

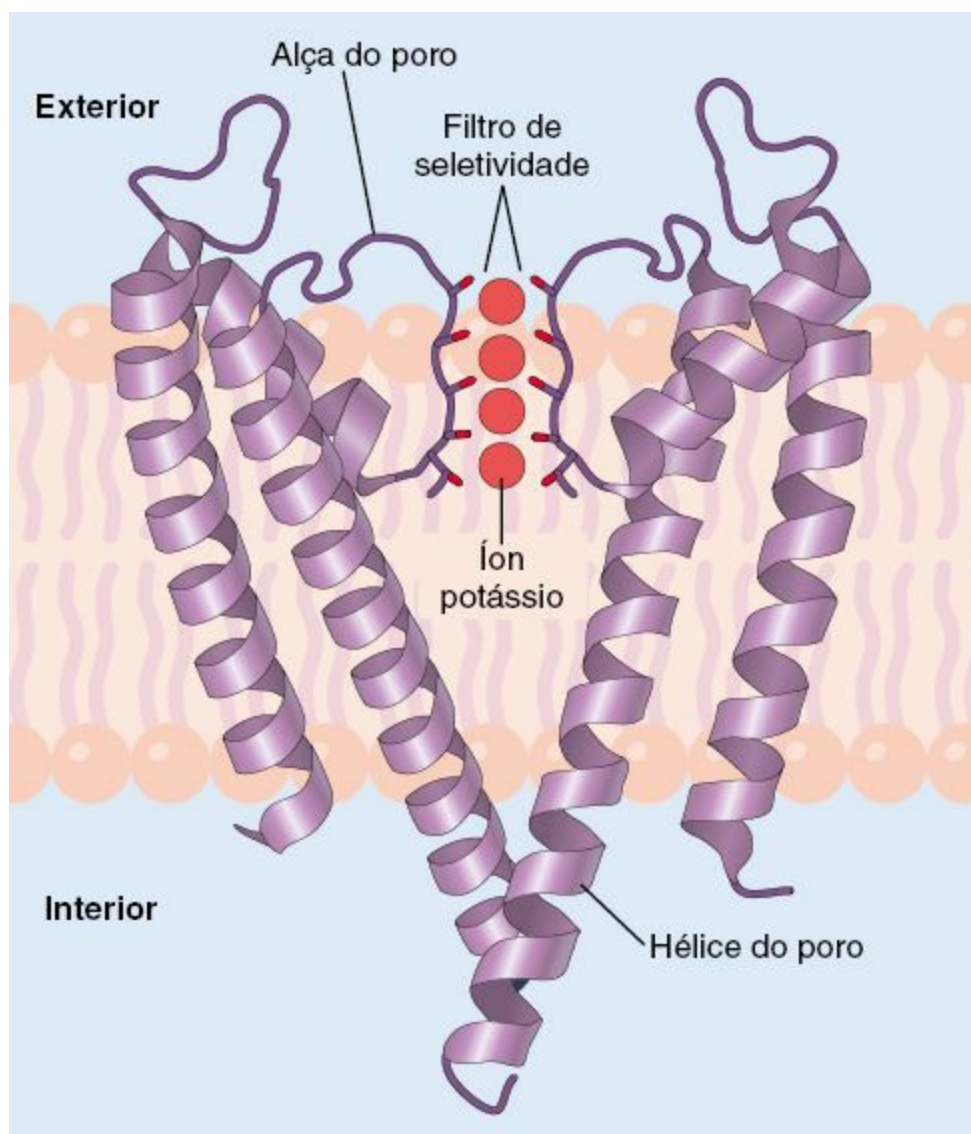



Figura 4-4. A estrutura do canal de potássio. O canal é composto de quatro subunidades (apenas duas são mostradas), cada uma com duas hélices transmembrana. O estreito filtro de seletividade é formado pelas alças do poro e os oxigênios carbonílicos forram os muros do filtro de seletividade, formando sítios para a ligação transiente dos íons desidratados de potássio. A interação dos íons potássio com os oxigênios carbonílicos faz com que os íons potássio percam as moléculas de água ligadas, permitindo a passagem dos íons potássio desidratados pelo poro.

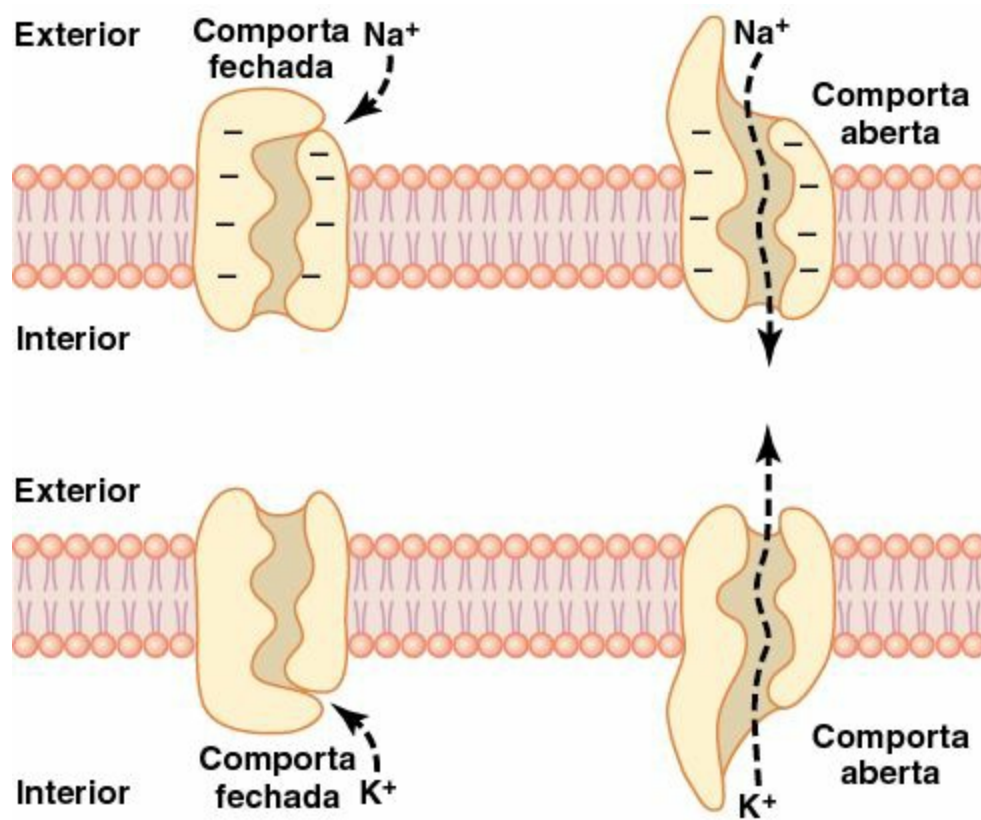



Figura 4-5. Transporte de íons sódio e potássio através das proteínas canais. Também são mostradas as mudanças conformacionais nas moléculas de proteína para abrir e fechar as "comportas" dos canais.

As Comportas das Proteínas Canais. As comportas das proteínas canais fornecem meio para controlar a permeabilidade iônica dos canais. Esse mecanismo é mostrado nos dois painéis da Figura 4-5 para os controles da seletividade dos íons potássio e sódio. Acredita-se que algumas dessas comportas sejam extensões da molécula, como se fossem comportas, semelhantes às das proteínas transportadoras que podem ocluir a abertura do canal ou podem ser removidas dessa abertura por alteração da conformação da própria molécula de proteína.

A abertura e o fechamento desses canais podem ser controlados por dois modos:

1. *Por variações da voltagem.* No caso de ativação da comporta por voltagem, a conformação molecular do canal ou das suas ligações químicas reage ao potencial elétrico através da membrana celular. Por exemplo, no painel superior da Figura 4-5, uma forte carga negativa no lado interno da membrana celular, poderia presumivelmente fazer com que as comportas externas do canal do sódio permanecessem fechadas; de modo inverso, se o lado interno da membrana perdesse sua carga negativa, essas comportas poderiam de modo abrupto se abrir, permitindo que o sódio entrasse na célula, passando pelos poros de sódio. Esse processo é o mecanismo básico para a geração de potenciais de ação nas fibras nervosas responsáveis pelos sinais nervosos. No painel inferior da Figura 4-5, as comportas para o potássio ficam localizadas na extremidade intracelular dos canais de potássio e se abrem quando a parte interna da membrana celular fica positivamente carregada. A abertura desses canais é responsável, em parte, pelo término do potencial de ação, um processo discutido com mais detalhes no Capítulo 5.

2. *Por controle químico (por ligantes)*. Algumas comportas das proteínas canais dependem da ligação de substâncias químicas (ou ligante) com a proteína, que causa alteração conformacional da proteína ou de suas ligações químicas na molécula da proteína que abre ou fecha sua comporta. Um dos mais importantes exemplos de controle químico é o efeito da acetilcolina no chamado *canal de acetilcolina*. A acetilcolina abre a comporta desse canal, formando poro negativamente carregado, com diâmetro de cerca de 0,65 nanômetro, que permite a passagem de moléculas sem carga ou de íons positivos menores que seu diâmetro. Esse tipo de comporta é extremamente importante para a transmissão dos sinais nervosos de célula nervosa para outra (Cap. 46) e das células nervosas para as células musculares, para causar a contração muscular (Cap. 7).

Estado Aberto versus Estado Fechado dos Canais com Controle. A Figura 4-6A mostra a característica interessante da maioria dos canais controlados por voltagem. Essa figura mostra dois registros da corrente elétrica que flui por canal único (isolado) de sódio, sob gradiente de potência aproximado de 25 milivolts, através da membrana. Observe que o canal conduz ou não conduz corrente elétrica, ou seja, é do tipo "tudo ou nada". Isto é, a comporta do canal abre de estalo e, em seguida, fecha também de estalo, com cada período do estado aberto do canal durando apenas fração de milissegundo a vários milissegundos, o que demonstra a extrema rapidez com que as alterações podem ocorrer durante a abertura e o fechamento das comportas moleculares dos canais moleculares da proteína. Em determinado potencial de voltagem, o canal pode permanecer fechado por todo o tempo, ou por quase todo o tempo, enquanto em outro nível de voltagem pode permanecer aberto por todo o tempo, ou por quase todo o tempo. Em voltagens intermediárias, como mostrado na figura, o canal tende a abrir e fechar subitamente de modo intermitente, resultando em fluxo médio da corrente que se situa entre os valores mínimo e máximo.

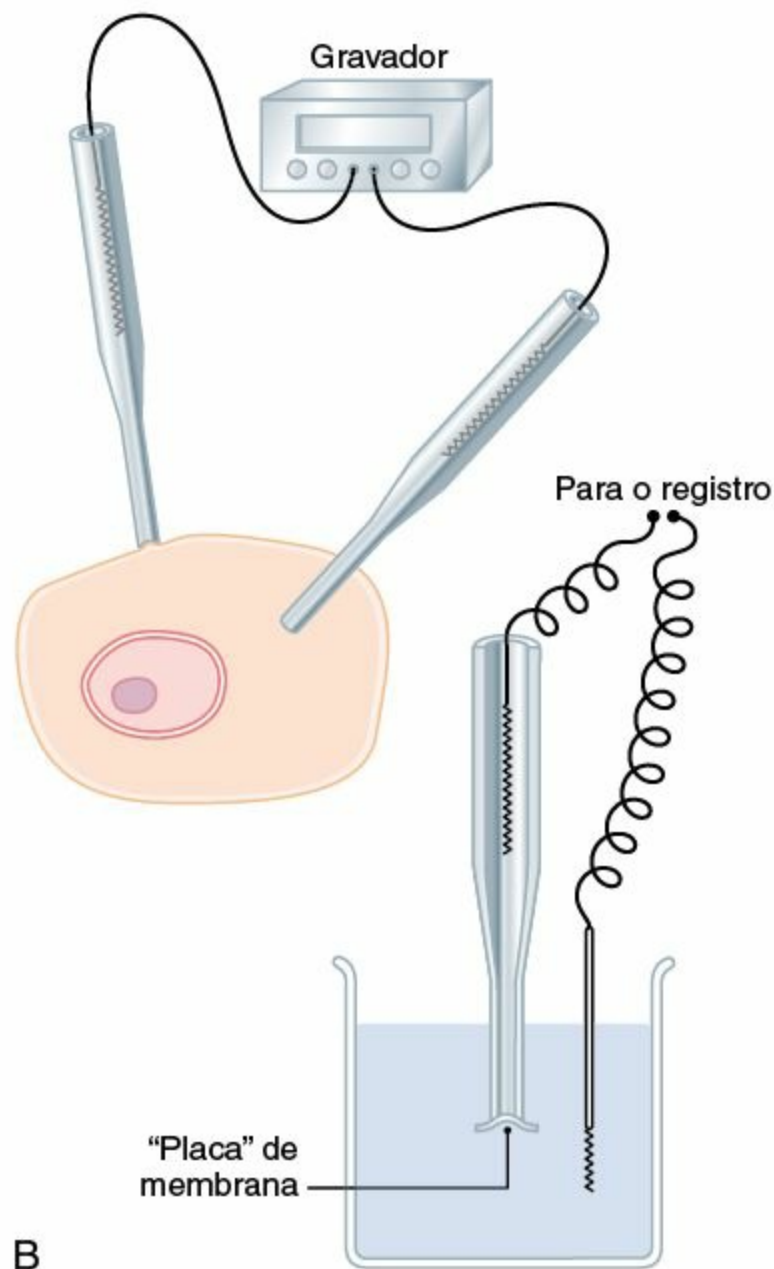
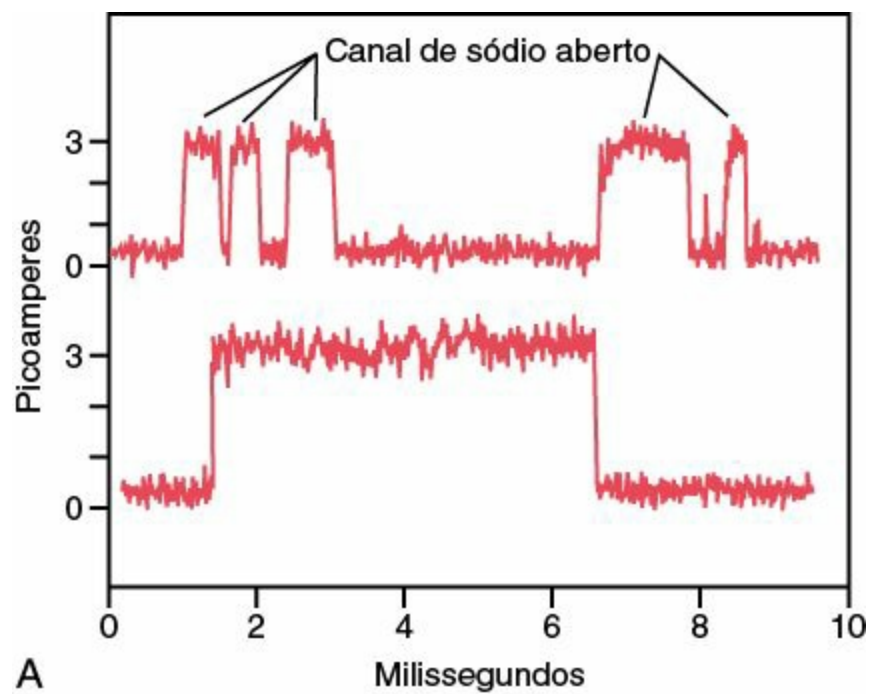



Figura 4-6. A, Registro do fluxo de corrente por um canal de sódio, dependente da voltagem isolado, demonstrando o princípio "tudo ou nada" da abertura e do fechamento do canal. **B**, O método de "fixação de placas" (*patch-clamp*) para o

registro do fluxo corrente por canal proteico isolado. À esquerda, o registro é realizado em "placa" da membrana celular viva. À direita, o registro é em placa de membrana retirada da célula.

Método da Fixação de Placa (Patch-Clamp) para Registrar a Corrente Iônica que Flui por Canais Únicos. O método de "fixação de placa" (*patch-clamp*), para o registro do fluxo de uma corrente iônica através de 1 único canal proteico isolado, é ilustrado na Figura 4-6B. De forma muito simplificada, uma micropipeta com diâmetro de apenas 1 ou 2 micrômetros é colocada sobre a parte externa da membrana celular. Em seguida, é feita sucção pela pipeta para aspirar a membrana contra a ponta da pipeta, o que cria uma selagem entre a ponta da pipeta e a membrana celular. O resultado é placa diminuta de membrana que se "fixa" na ponta da pipeta, por onde o fluxo de corrente elétrica pode ser registrado.

Alternativamente, como mostrado na parte inferior direita na Figura 4-6B, a pequena placa de membrana celular na ponta da pipeta pode ser removida da célula. A pipeta com a placa selada é então colocada em solução livre, o que permite que as voltagens dentro da micropipeta e na solução externa possam ser modificadas à vontade. Também, a voltagem entre os dois lados da membrana pode ser fixada em um determinado valor.

Foi possível a obtenção de placas suficientemente pequenas para conter só um canal único proteico na membrana a ser estudada. Por meio da variação da concentração de diferentes íons, bem como da voltagem através da membrana, pode-se determinar as características do transporte do canal isolado, junto com as propriedades de suas comportas.

A DIFUSÃO FACILITADA NECESSITA DE PROTEÍNAS CARREADORAS DE MEMBRANA

A difusão facilitada é também conhecida como *difusão mediada por carreador*, porque a substância que é transportada por esse processo se difunde através da membrana com a ajuda de uma proteína carreadora específica para auxiliar. Isto é, o carreador *facilita* a difusão da substância para o outro lado.

A difusão facilitada difere, de modo importante, da difusão simples pelo seguinte modo: apesar de a velocidade da difusão simples, através de um canal aberto, aumentar em proporção direta à concentração da substância difusora, na difusão facilitada a velocidade da difusão tende a um máximo, designado como $V_{máx}$, à medida que a concentração da substância difusora aumenta. Essa diferença entre a difusão simples e a difusão facilitada é demonstrada na Figura 4-7. Essa figura mostra que, enquanto a concentração da substância difusora aumenta, a intensidade da difusão simples continua a aumentar proporcionalmente, mas na difusão facilitada a velocidade da difusão não pode aumentar acima do nível do $V_{máx}$.

O que limita a velocidade da difusão facilitada? A resposta provável é o mecanismo ilustrado

na Figura 4-8. Essa figura mostra a proteína carreadora com poro suficientemente grande para transportar a molécula específica por parte de seu trajeto. Mostra também um “receptor” de ligação na parte interna da proteína carreadora. A molécula a ser transportada entra no poro e se liga. Então, em fração de segundo, ocorre alteração conformacional ou química na proteína carreadora, de forma que o poro agora se abre para o lado oposto da membrana. Em razão da ligação do receptor ser fraca, a movimentação térmica da molécula ligada faz com que esta se separe e seja liberada no lado oposto da membrana. A velocidade, com que moléculas podem ser transportadas por esse mecanismo nunca, pode ser maior do que a velocidade, com que a molécula de proteína carreadora, pode se alterar entre suas duas conformações. Não obstante, note especificamente que esse mecanismo permite que a molécula transportada se mova — ou seja, “se difunda”— em qualquer direção através da membrana.

Entre as várias substâncias, que atravessam a membrana das células por difusão facilitada, estão a *glicose* e a maioria dos *aminoácidos*. No caso da glicose, pelo menos 14 membros de uma família de proteínas de membrana (chamadas de GLUT) que transportam moléculas de glicose foram já descobertas em vários tecidos. Algumas de estas GLUT podem também transportar vários outros monossacarídeos com estruturas semelhantes à da glicose, incluindo a galactose e a frutose. Uma delas, a molécula transportadora de glicose 4 (GLUT4), é ativada pela insulina, que pode aumentar em 10 a 20 vezes a velocidade da difusão facilitada da glicose nos tecidos sensíveis à insulina. Esse é o principal mecanismo pelo qual a insulina controla o uso da glicose pelo organismo, como discutido no Capítulo 79.

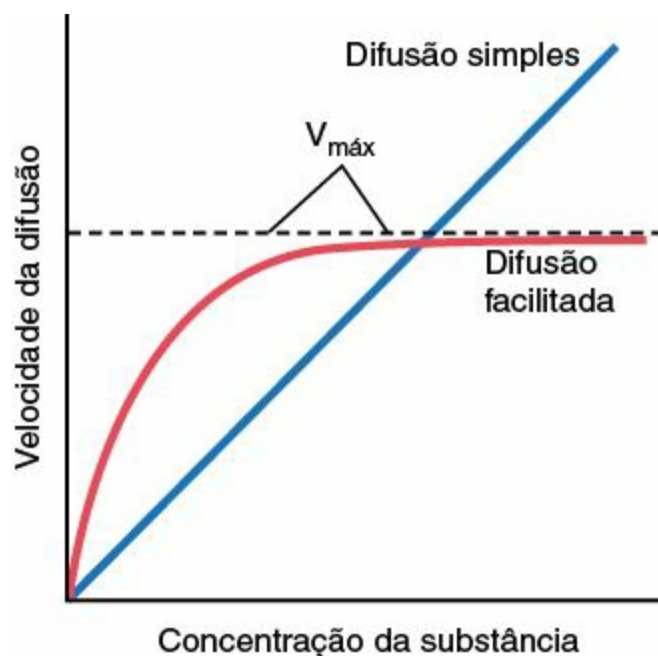



Figura 4-7. Efeito da concentração de substância sobre a velocidade de difusão através da membrana, por difusão simples e por difusão facilitada. Este gráfico mostra que a difusão facilitada tende para uma velocidade máxima, chamada $V_{máx}$.

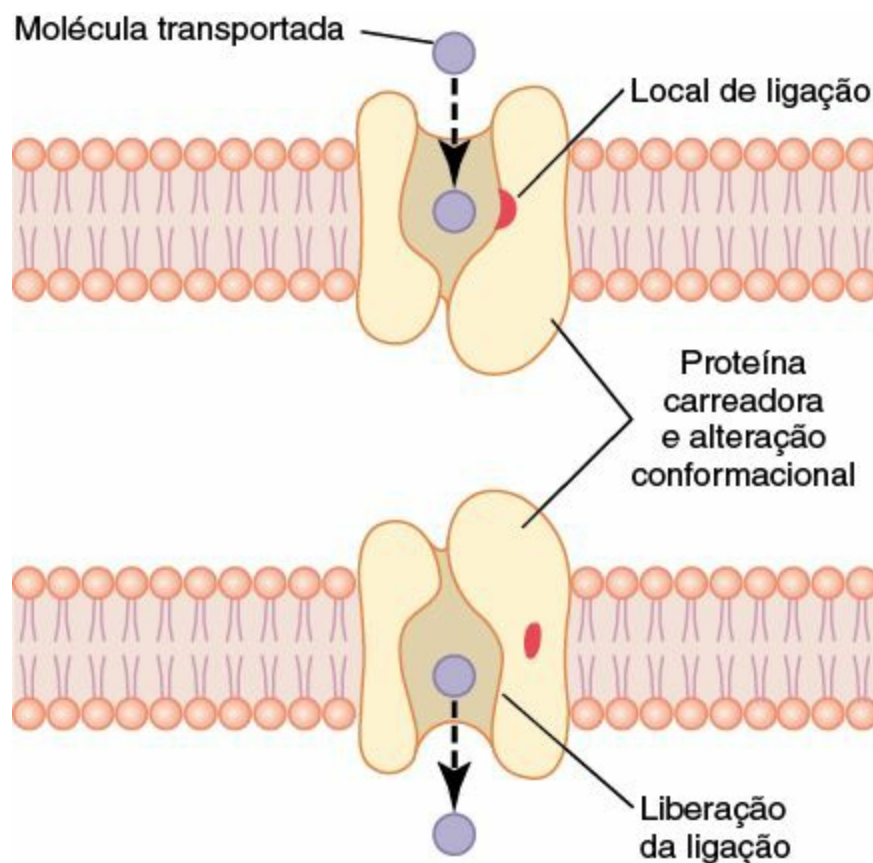



Figura 4-8. Mecanismo postulado para a difusão facilitada.

FATORES QUE AFETAM A VELOCIDADE EFETIVA DA DIFUSÃO

Até agora, já ficou evidente que muitas substâncias podem se difundir através da membrana celular. O que em geral é mais importante é a velocidade *efetiva* da difusão da substância em determinada direção desejada. Essa velocidade efetiva é determinada por diversos fatores.

A Intensidade da Difusão Efetiva é Proporcional à Diferença de Concentração através da Membrana. A Figura 4-9Amostra a membrana celular com uma maior concentração de uma substância no lado externo e concentração mais baixa no lado interno. A velocidade com que a substância vai se difundir para o *lado interno* é proporcional à concentração das moléculas no *lado externo*, porque essa concentração determina quantas moléculas atingem a parte externa da membrana a cada segundo. Ao contrário, a velocidade com que as moléculas se difundem para o *lado externo* é proporcional à sua concentração no *lado interno* da membrana. Por essa razão, a velocidade efetiva da difusão para dentro da célula é proporcional à concentração externa *menos* a concentração interna, ou:

$$\text{Difusão efetiva} \propto (C_o - C_i)$$

onde C_e é a concentração externa e C_i é a concentração interna.

Efeito do Potencial Elétrico da Membrana sobre a Difusão dos Íons — O “Potencial

de Nernst". Se um potencial elétrico for aplicado através da membrana, como mostrado na Figura 4-9B, a carga elétrica dos íons faz com que eles se movam através da membrana mesmo que não exista diferença de concentração para provocar esse movimento. Assim, no painel esquerdo da Figura 4-9B, a concentração iônica *negativa* é a mesma em ambos os lados da membrana, mas aplicou-se carga positiva ao lado direito da membrana e carga negativa ao lado esquerdo, criando gradiente elétrico através da membrana. A carga positiva atrai os íons negativos, ao passo que a carga negativa os repele. Portanto, a difusão efetiva ocorre da esquerda para a direita. Depois de algum tempo, grandes quantidades de íons negativos se moveram para a direita, criando a condição mostrada no painel direito daFigura 4-9B, no qual se desenvolveu diferença da concentração iônica na direção oposta à diferença de potencial elétrico. Agora, a diferença de concentração tende a mover os íons para a esquerda, enquanto a diferença elétrica tende a movê-los para a direita. Quando a diferença da concentração aumenta o bastante, os dois efeitos se contrabalançam. Na temperatura normal do corpo (37 °C), a diferença elétrica que vai contrabalançar dada diferença de concentração de íons *univalentes* — como íons Na^+ — pode ser determinada pela fórmula a seguir, chamada *equação de Nernst*:

$$\text{FEM (em milivolts)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

na qual FEM é a força eletromotriz (voltagem) entre o lado 1 e o lado 2 da membrana, C_1 é a concentração no lado 1, e C_2 é a concentração no lado 2. Essa equação é extremamente importante para a compreensão da transmissão dos impulsos nervosos e é discutida com mais detalhes no Capítulo 5.

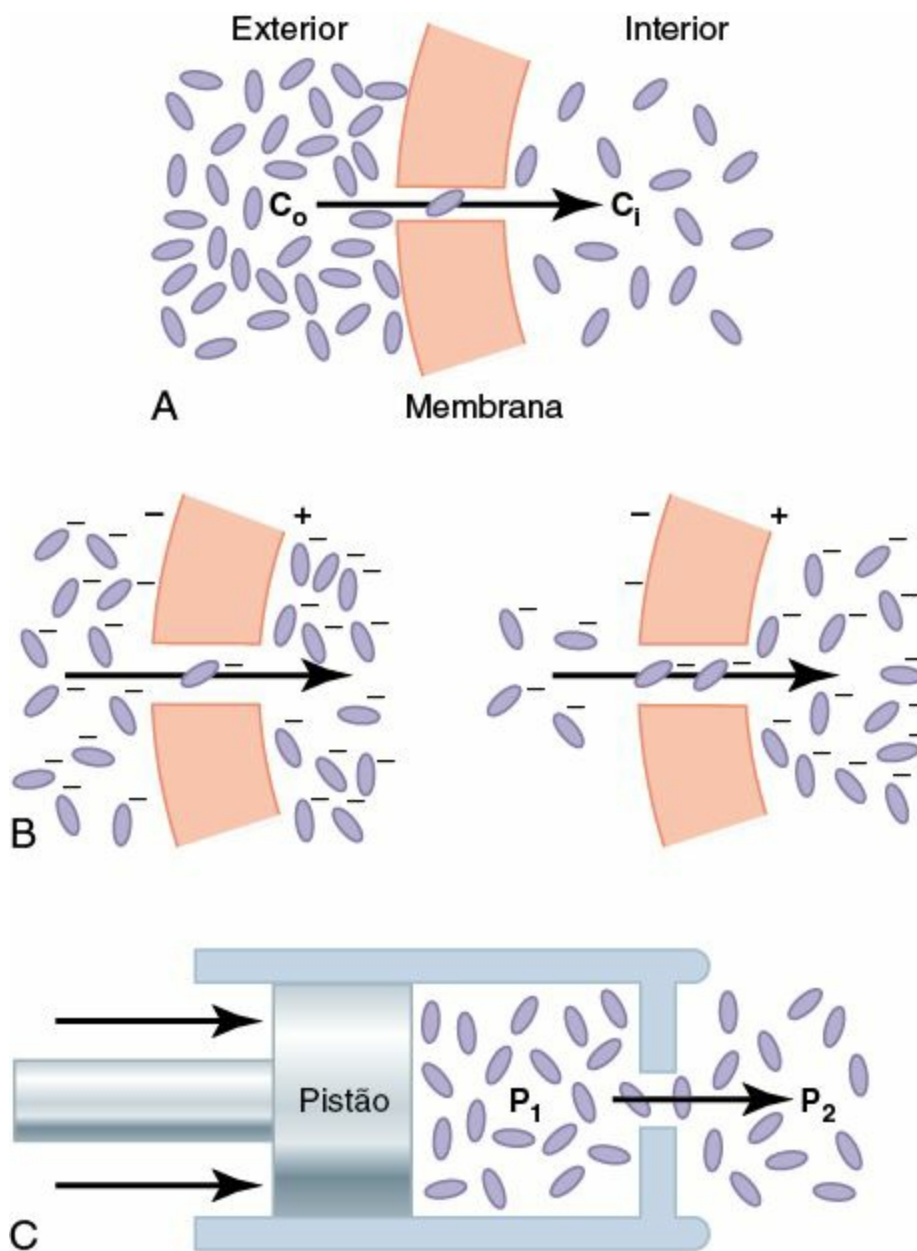



Figura 4-9. Efeito da diferença de concentração (*A*), diferença do potencial elétrico que afeta os íons negativos (*B*) e da diferença de pressão *(C*) para causar a difusão das moléculas e íons através da membrana celular.

Efeito da Diferença de Pressão através da Membrana. Algumas vezes, diferenças consideráveis de pressão se desenvolvem entre os dois lados de membrana difusível. Essa diferença de pressão ocorre, por exemplo, na membrana capilar sanguínea, em todos os tecidos do corpo. A pressão é de cerca de 20 mmHg, maior dentro do capilar do que fora.

Pressão na verdade significa a soma de todas as forças das diferentes moléculas que se chocam com a determinada área de superfície em certo instante. Então, ao ter uma pressão maior em um lado da membrana do que no outro lado, isso significa que a soma de todas as forças das moléculas se chocando contra o canal em um lado da membrana é maior que do outro lado. Na maioria das vezes, essa situação é causada por grande número de moléculas se chocando a cada segundo com um dos lados da membrana do que no outro lado. O resultado é quantidade maior de energia disponível para causar o movimento efetivo das moléculas do lado de alta pressão para o lado de menor pressão. Esse efeito é demonstrado na Figura 4-9C, que mostra um pistão desenvolvendo alta pressão de um

lado do "poro", desse modo fazendo com que mais moléculas se choquem contra um lado do poro e assim mais moléculas "se difundam" para o outro lado.

OSMOSE ATRAVÉS DE MEMBRANAS SELETIVAMENTE PERMEÁVEIS — "DIFUSÃO EFETIVA" DE ÁGUA

De longe, a substância mais abundante que se difunde através da membrana celular é a água. A água se difunde usualmente nas duas direções, através da membrana das hemácias, a cada segundo, em volume correspondente a cerca de *100 vezes o volume da própria célula*. Todavia, nas condições normais, a quantidade que se difunde nas duas direções é tão precisamente balanceada que o movimento efetivo da água é zero. Consequentemente, o volume da célula permanece constante. Entretanto, sob certas circunstâncias, pode-se desenvolver *diferença da concentração da água* através da membrana. Quando ocorre essa diferença de concentração para a água, passa a existir um movimento efetivo de água através da membrana celular, fazendo com que a célula inche ou encolha, dependendo da direção do movimento da água. Esse processo efetivo de movimento da água causado por sua diferença de concentração é denominado *osmose*.

Para ilustrar a osmose, vamos considerar as condições mostradas na Figura 4-10, com água pura de um lado da membrana celular e solução de cloreto de sódio do outro lado. As moléculas de água passam facilmente através da membrana celular para o outro lado, ao passo que os íons sódio e cloreto só passam com dificuldade. Assim, a solução de cloreto de sódio é na verdade uma mistura de moléculas de água permeáveis e de íons sódio e cloreto não permeáveis, sendo a membrana tida como *seletivamente permeável* para a água, mas bem menos para os íons sódio e cloreto. Contudo, a presença do sódio e do cloreto deslocou parte das moléculas de água do lado da membrana, no qual estão presentes esses íons, e por conseguinte reduziu a concentração de moléculas de água para menos do que a concentração da água pura. Como resultado, no exemplo da Figura 4-10, mais moléculas de água se chocam com os canais do lado esquerdo, onde está a água pura, do que do lado direito, onde a concentração de água foi reduzida. Dessa maneira, o movimento efetivo de água ocorre da esquerda para a direita — ou seja, ocorre *osmose* da água pura para a solução de cloreto de sódio.

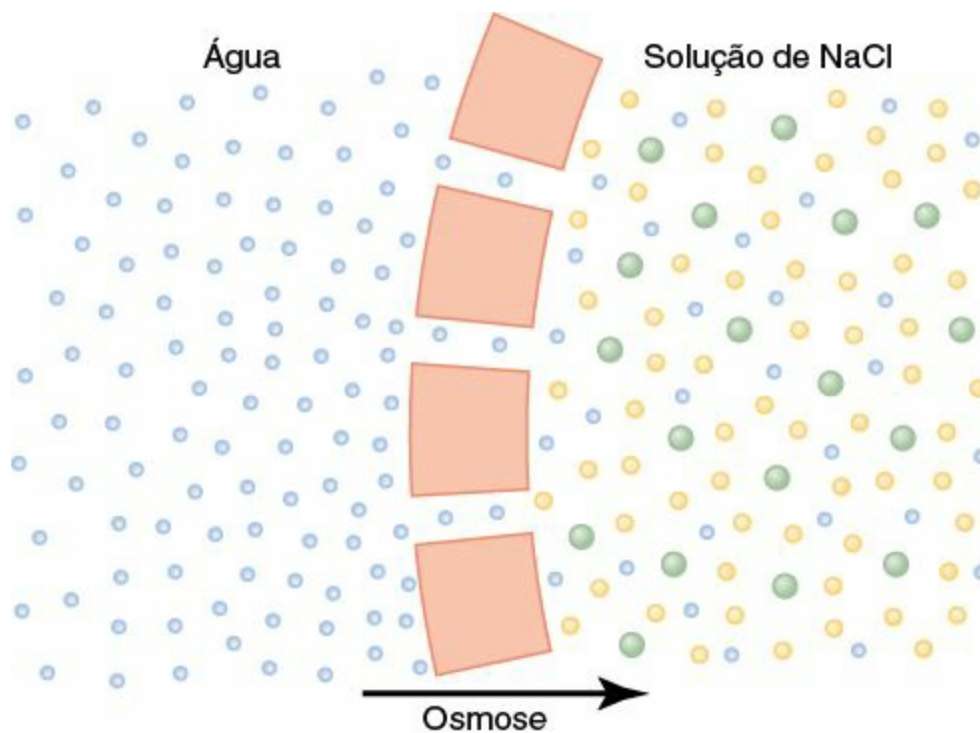



Figura 4-10. Osmose na membrana celular, quando a solução de cloreto de sódio é colocada em um lado da membrana e a água é colocada do outro lado.

Pressão Osmótica

Se na Figura 4-10 fosse aplicada pressão sobre a solução de cloreto de sódio, a osmose da água para essa solução poderia diminuir, parar, ou até mesmo se inverter. A quantidade de pressão necessária para interromper a osmose é conhecida como *pressão osmótica* da solução de cloreto de sódio.

O princípio de diferença de pressão contrária à osmose é demonstrado na Figura 4-11, que mostra a membrana seletivamente permeável separando duas colunas de líquido, uma contendo água pura e a outra contendo a solução de água e qualquer soluto que não possa penetrar a membrana. A osmose de água da coluna B para a coluna A faz com que o nível do líquido nas colunas fique cada vez mais diferente até que eventualmente a diferença de pressão desenvolvida entre os dois lados da membrana seja suficientemente intensa para se opor ao efeito osmótico. A diferença de pressão através da membrana nesse ponto é igual à pressão osmótica da solução que contém o soluto não difusível.

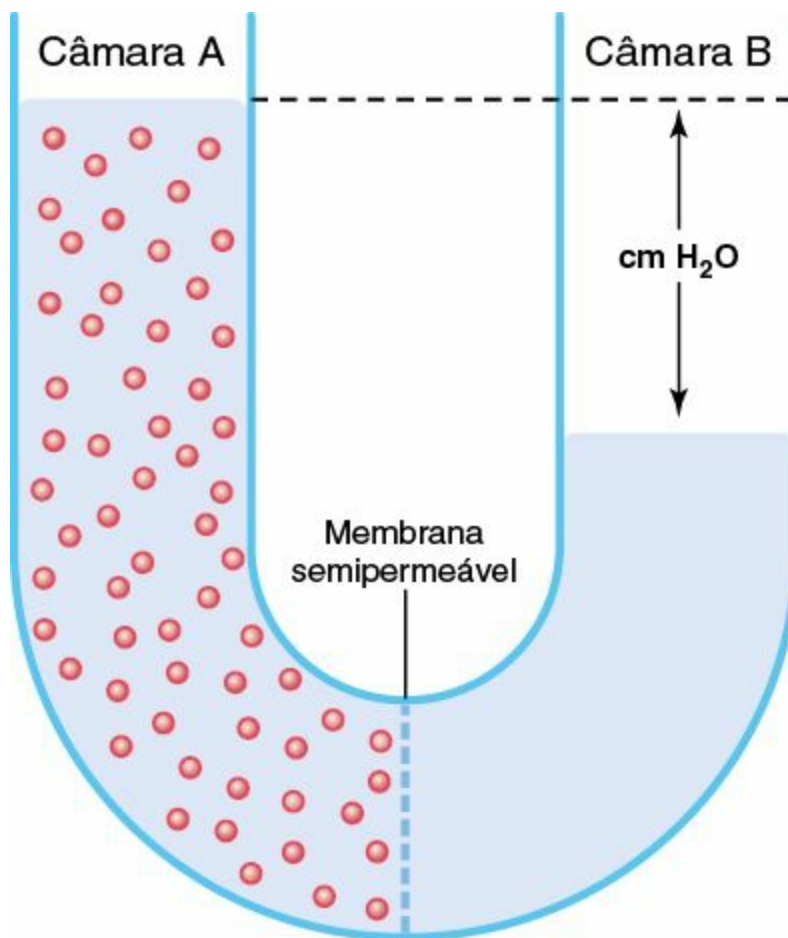



Figura 4-11. Demonstração da pressão osmótica causada por osmose em membrana semipermeável.

A Importância do Número das Partículas Osmóticas (Concentração Molar) na Determinação da Pressão Osmótica. A pressão osmótica exercida pelas partículas em solução, sejam elas moléculas ou íons, é determinada pelo *número* dessas partículas por unidade de volume de líquido, e *não pela massa* das partículas. A razão para isso é que cada partícula em solução, independentemente de sua massa, exerce em média a mesma quantidade de pressão contra a membrana. Isto é, partículas grandes com mais massa (m) do que as pequenas partículas se movem com velocidade menor (v). As partículas pequenas movem-se com maior velocidade, de modo tal que suas energias cinéticas médias (k) determinadas pela equação

$$k = \frac{mv^2}{2}$$

são as mesmas para cada pequena partícula, bem como para cada partícula maior. Consequentemente, o fator que determina a pressão osmótica de uma solução é a concentração da solução em termos de número de partículas (que é o mesmo que a *concentração molar,* no caso de molécula não dissociada), e não em termos de massa do soluto.

"Osmolalidade" — O Osmol. Para expressar a concentração da solução em termos do número de partículas, a unidade chamada *osmol* é usada no lugar de gramas.

Um osmol é o peso de 1 molécula grama de soluto osmoticamente ativo. Desse modo, 180 gramas de glicose, que correspondem a 1 molécula grama de glicose, equivalem a 1 osmol de glicose porque a glicose não se dissocia em íons. Caso um soluto se dissocie em dois íons, 1 molécula grama desse soluto vai corresponder a 2 osmóis, porque o número de partículas osmoticamente ativas é agora duas vezes maior do que para o soluto não dissociado. Assim, quando totalmente dissociado, 1 molécula grama de cloreto de sódio, 58,5 gramas, é igual a 2 osmóis.

Nesse caso, a solução que contém *1 osmol de soluto, dissolvido em cada quilograma de água*, é conhecida por ter *osmolalidade de 1 osmol por quilograma*, e a solução com 1/1.000 osmol dissolvido por quilograma tem osmolalidade de 1 miliosmol por quilograma. A osmolalidade normal dos líquidos extra e intracelular é de cerca de *300 miliosmois por quilograma de água*.

Relação entre a Osmolalidade e a Pressão Osmótica. Na temperatura normal do corpo, 37 ºC, a concentração de 1 osmol por litro vai causar *19.300 mm Hg* de pressão osmótica da solução. Da mesma maneira, a concentração de *1 miliosmol* por litro é equivalente a *19,3 mm Hg* de pressão osmótica. Ao se multiplicar esse valor pela concentração de 300 miliosmois dos líquidos do corpo, obtém-se a pressão osmótica total dos líquidos corporais, calculada como sendo de 5.790 mm Hg. O valor medido é, no entanto, em média de cerca de 5.500 mm Hg. A razão para essa diferença é que muitos dos íons nos líquidos do corpo, como os íons sódio e cloreto, são muito atraídos uns pelos outros; consequentemente, eles não podem se mover de forma totalmente livre nesses líquidos e gerar sua pressão osmótica potencial total. Por essa razão, em média, a pressão osmótica real dos líquidos corporais fica em cerca de 0,93 vez o valor calculado.

O Termo "Osmolaridade". *Osmolaridade* é a concentração osmolar expressa em *osmóis por litro de solução*, em vez de osmóis por quilograma de água. Apesar de, em termos precisos, serem os osmóis por quilograma de água (osmolalidade) que determinam a pressão osmótica para soluções diluídas, como as existentes no corpo, a diferença quantitativa entre a osmolalidade e a osmolaridade é de menos de 1%. Em razão de ser bem mais prático medir a osmolaridade do que a osmolalidade, ela é mais utilizada na maioria dos estudos fisiológicos.

"TRANSPORTE ATIVO" DE SUBSTÂNCIAS ATRAVÉS DAS MEMBRANAS

Às vezes, é necessária grande concentração de uma substância no líquido intracelular, embora o líquido extracelular só a contenha em baixa concentração. Essa situação é verdadeira, por exemplo, para os íons potássio. De modo contrário, é importante manter baixas concentrações de outros íons dentro das células, mesmo que sua concentração no líquido extracelular seja alta. Essa situação é especialmente verdadeira para os íons sódio. Nenhum desses dois efeitos pode ocorrer por difusão simples, porque a difusão simples com o passar do tempo equilibra a concentração nos dois lados da

membrana. Assim, alguma fonte de energia deve causar maior deslocamento dos íons potássio para o interior da célula e deslocamento mais intenso dos íons sódio para fora das células. Quando a membrana celular transporta as moléculas ou íons "para cima", contra um gradiente de concentração (ou "para cima", contra um gradiente elétrico ou de pressão), o processo é chamado de *transporte ativo*.

As diversas substâncias que são ativamente transportadas através das membranas de pelo menos algumas células incluem muitos íons (sódio, potássio, cálcio, ferro, hidrogênio, cloreto, urato), vários açúcares diferentes e a maioria dos aminoácidos.

Transporte Ativo Primário e Transporte Ativo Secundário. O transporte ativo é dividido em dois tipos, de acordo com a fonte de energia usada para facilitar o transporte: o *transporte ativo primário* e o *transporte ativo secundário*. No transporte ativo primário, a energia é derivada diretamente da degradação do trifosfato de adenosina (ATP) ou de qualquer outro composto de fosfato com alta energia. No transporte ativo secundário, a energia é derivada secundariamente da energia armazenada na forma de diferentes concentrações iônicas de substâncias moleculares secundárias ou iônicas entre os dois lados da membrana da célula, gerada originariamente por transporte ativo primário. Nos dois casos, o transporte depende de *proteínas carreadoras* que penetram por toda a membrana celular, como ocorre na difusão facilitada. Entretanto, no transporte ativo, as proteínas carreadoras funcionam de modo distinto das da difusão facilitada, pois são capazes de transferir energia para a substância transportada para movê-la contra o gradiente eletroquímico. Nas seções seguintes, apresentam-se alguns exemplos de transporte ativo primário e transporte ativo secundário, com explanações mais detalhadas dos seus princípios de funcionamento.

TRANSPORTE ATIVO PRIMÁRIO

A Bomba de Sódio-Potássio Transporta Íons Sódio para Fora das Células e Íons Potássio para o Interior das Células

Entre as substâncias que são transportadas por transporte ativo primário estão o sódio, o potássio, o cálcio, o hidrogênio, o cloreto e alguns outros íons.

O mecanismo de transporte ativo mais estudado em seus detalhes é a *bomba de sódio-potássio* (Na^+-K^+), processo de transporte que bombeia íons sódio para fora, através da membrana celular de todas as células, e ao mesmo tempo bombeia íons potássio de fora para dentro. Essa bomba é a responsável pela manutenção das diferenças de concentração entre o sódio e o potássio através da membrana celular, bem como pelo estabelecimento da voltagem elétrica negativa dentro das células. De fato, oCapítulo 5 mostra que essa bomba é também a base para a função nervosa, transmitindo

sinais nervosos por todo o sistema nervoso.

A Figura 4-12 mostra os componentes físicos básicos da bomba de Na^+−K^+. A *proteína carreadora* é complexo de duas proteínas globulares distintas: a maior é chamada subunidade α, com peso molecular em torno de 100.000, e a menor é chamada subunidade β, com peso molecular em torno de 55.000. Apesar de a função da proteína menor não ser conhecida (a não ser que talvez fixe esse complexo proteico à membrana lipídica), a maior proteína (subunidade α) apresenta três características específicas, importantes para o funcionamento da bomba:

1. Ela contém três *locais receptores para a ligação de íons sódio* na porção da proteína que se projeta para dentro da célula.

2. Ela contém dois *locais receptores para os íons potássio* na sua porção externa.

3. A porção interna dessa proteína, perto do local de ligação do sódio, tem atividade adenosina trifosfatase (ATPase).

Quando dois íons potássio se ligam à parte externa da proteína carreadora e três íons sódio se ligam à parte interna, a função de ATPase da proteína é ativada. A ativação da função ATPase leva à clivagem de uma molécula de ATP, que se divide em difosfato de adenosina (ADP) e libera uma ligação fosfato de alta energia. Acredita-se que essa energia liberada cause alteração química e conformacional da molécula da proteína carreadora, expulsando os três íons sódio para fora e os dois íons potássio para dentro.

Assim como outras enzimas, a bomba de Na^+−K^+ ATPase pode funcionar de forma inversa. Caso os gradientes eletroquímicos para o Na^+ e o K^+ sejam experimentalmente aumentados em grau suficiente, de forma tal que a energia armazenada em seus gradientes seja maior que a energia química da hidrólise da ATP, esses íons vão reduzir seus gradientes de concentrações e a bomba de Na^+−K^+ vai sintetizar o ATP a partir do ADP e do fosfato. A forma fosforilada da bomba de Na^+−K^+, por conseguinte, pode tanto doar seu fosfato ao ADP para produzir ATP quanto usar a energia para mudar sua estrutura e bombear o Na^+ para fora da célula e o K^+ para dentro da célula. As concentrações relativas de ATP, ADP e fosfato, assim como os gradientes eletroquímicos de Na^+ e K^+, determinam a direção da reação das enzimas. Para algumas células, como as células nervosas eletricamente ativas, 60% a 70% das necessidades de energia das células talvez sejam direcionados para bombear o Na^+ para fora da célula, e o K^+ para dentro.

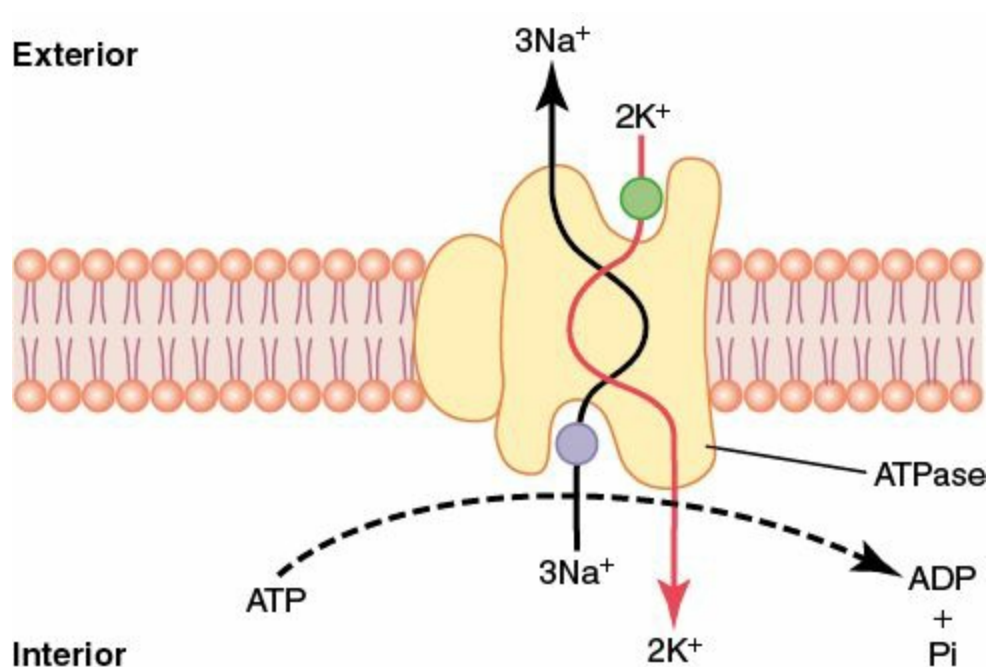



Figura 4-12. Mecanismo postulado para a bomba de sódio-potássio. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Pi, íon fosfato.

A Bomba de Na^+–K^+ é Importante para o Controle do Volume Celular. Uma das mais importantes funções da bomba de Na^+–K^+ é controlar o volume de cada célula. Sem a função dessa bomba, a maioria das células do corpo incharia até estourar. O mecanismo para controlar o volume celular é o seguinte: dentro da célula, existe grande número de proteínas e de outras moléculas orgânicas que não podem sair das células. Em sua maioria, essas proteínas e outras moléculas orgânicas têm carga negativa, atraindo grande número de potássio, sódio e outros íons positivos. Todas essas moléculas e íons vão provocar a osmose de água para o interior da célula. A menos que esse processo seja interrompido, a célula vai inchar até estourar. O mecanismo normal para impedir esse resultado é o da bomba de Na^+–K^+. Note de novo que esse mecanismo bombeia três íons Na^+ para fora da célula a cada dois íons de K^+ que são bombeados para o interior da célula. A membrana também é bem menos permeável aos íons e sódio do que aos íons potássio; desse modo, uma vez que os íons sódio estão do lado de fora, eles apresentam forte tendência a permanecerem ali. Portanto, esse processo representa perda real de íons para fora da célula, o que inicia a osmose da água para fora da célula.

Caso uma célula comece a inchar por alguma razão, a bomba de Na^+–K^+ é automaticamente ativada, transferindo ainda mais íons para fora da célula e, consequentemente, carregando mais água com eles. Por essa razão, a bomba de Na^+–K^+ exerce o papel de vigilância contínua para manter o volume normal da célula.

Natureza Eletrogênica da Bomba de Na^+–K^+. O fato de a bomba de Na^+–K^+ transferir três íons Na^+ para o exterior da célula e ao mesmo tempo dois íons K^+ para o seu interior significa que na realidade apenas uma carga positiva é transportada do interior da célula para o exterior, a cada ciclo

da bomba. Essa ação resulta em positividade do lado externo da célula, mas produz um déficit intracelular de íons positivos. Consequentemente, diz-se que o bombeamento de Na^+−K^+ é *eletrogênico* por produzir potencial elétrico através da membrana celular. Como discutido no Capítulo 5, esse potencial elétrico é requisito básico nas fibras musculares e nervosas para a transmissão dos sinais musculares e nervosos.

Transporte Ativo Primário dos Íons Cálcio

Outro mecanismo importante de transporte ativo primário é o da *bomba de cálcio*. Os íons cálcio são nas condições normais mantidos em concentração extremamente baixa no citosol intracelular de virtualmente todas as células do corpo, concentração essa que é cerca de 10.000 vezes menor do que existe no líquido extracelular. Esse nível de manutenção resulta em grande parte do transporte ativo primário por duas bombas de cálcio. Uma, que está na membrana celular, transportando cálcio para o exterior da célula. A outra bombeia os íons cálcio para dentro de uma ou mais organelas vesiculares intracelulares da célula, como o retículo sarcoplasmático das células musculares e as mitocôndrias de todas as células. Em cada um desses casos, a proteína carreadora atravessa a membrana e atua como enzima ATPase, com a mesma capacidade de clivar o ATP como a ATPase da proteína carreadora do sódio. A diferença é que essa proteína contém local de ligação extremamente específico para o cálcio, em vez de para o sódio.

Transporte Ativo Primário dos Íons Hidrogênio

O transporte ativo primário dos íons hidrogênio é importante em duas localizações do corpo: (1) nas glândulas gástricas do estômago; e (2) nos túbulos distais finais e nos ductos coletores corticais dos rins.

Nas glândulas gástricas, as *células parietais* das camadas mais profundas apresentam o mecanismo ativo primário mais potente para transportar os íons hidrogênio de qualquer parte do corpo. Esse mecanismo é a base para a secreção de ácido clorídrico das secreções digestivas do estômago. Nas extremidades secretoras das células parietais da glândula gástrica, a concentração de íons hidrogênio aumenta por até um milhão de vezes, sendo, então, liberada no estômago, junto com íons cloreto, para formar o ácido clorídrico.

Nos túbulos renais existem *células intercaladas* especiais, nos túbulos distais finais e nos ductos coletores corticais que também transportam íons hidrogênio por transporte ativo primário. Nesse caso, grandes quantidades de íons hidrogênio são secretadas do sangue para a urina, para promover a eliminação do excesso de íons hidrogênio dos líquidos corporais. Os íons hidrogênio podem ser secretados na urina contra gradiente de concentração de cerca de 900 vezes.

Energética do Transporte Ativo Primário

A quantidade de energia necessária para transportar ativamente a substância através da membrana é determinada pela concentração da substância durante o transporte. Comparada à energia necessária para concentrar a substância por 10 vezes, para poder concentrá-la em 100 vezes será preciso duas vezes mais energia, e para concentrá-la 1.000 vezes será preciso três vezes mais energia. Em outras palavras, a energia necessária é proporcional ao *logaritmo* do grau de concentração da substância, como expresso pela seguinte fórmula:

$$\text{Energia (em calorias por osmol)} = 1.400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Desse modo, em termos de calorias, a quantidade de energia necessária para concentrar 1 osmol de uma substância por 10 vezes é de cerca de 1.400 calorias, ao passo que para concentrá-la por 100 vezes são necessárias 2.800 calorias. Pode-se notar que o consumo de energia para concentrar substâncias no interior das células ou para remover substâncias das células contra o gradiente de concentração pode ser muito grande. Algumas células, como as que revestem os túbulos renais e várias outras células glandulares, consomem, apenas para essas atividades, cerca de 90% de sua energia.

TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO — COTRANSPORTE E CONTRATRANSPORTE

Quando o sódio é transportado para fora da célula, por transporte ativo primário, em geral cria-se grande gradiente de concentração dos íons sódio, através da membrana celular — alta concentração fora da célula e concentração interna muito baixa. Esse gradiente representa reservatório de energia porque o excesso de sódio, do lado de fora da membrana celular, está sempre tentando se difundir para o interior. Sob condições apropriadas, essa energia da difusão do sódio pode empurrar outras substâncias, junto com o sódio, através da membrana celular. Esse fenômeno é referido como *cotransporte*; é forma de *transporte ativo secundário*.

Para o sódio levar consigo outras substâncias, é necessário um mecanismo de ligação, que é realizado por meio de outra proteína carreadora na membrana celular. O carreador, nesse caso, atua como local de ligação para o íon sódio e para a substância a ser cotransportada. Uma vez que ambos estejam ligados, o gradiente de energia do íon sódio faz com que o íon sódio e a outra substância a ser transportada entrem para o interior da célula.

No *contratransporte*, os íons sódio tentam outra vez se difundir para o interior da célula devido a seu grande gradiente de concentração. Entretanto, dessa vez a substância a ser transportada está na parte interna da célula e deve ser transportada para o lado externo. Por essa razão, o íon sódio se

liga à proteína carreadora onde se projeta para o exterior da membrana, enquanto a substância a ser contratransportada se liga à projeção da proteína carreadora no interior da célula. Uma vez que ambos já se ligaram, ocorre alteração conformacional, e a energia liberada pela ação do íon sódio, em sua difusão para dentro da célula, faz com que a outra substância seja transportada para o exterior.

Cotransporte de Glicose e Aminoácidos junto com os Íons Sódio

A glicose e muitos aminoácidos são transportados para dentro das células contra grandes gradientes de concentração; o mecanismo para essa ação é, em sua totalidade, o de cotransporte, como mostra a Figura 4-13. Note que a proteína carreadora tem dois locais de ligação em seu lado externo, um para o sódio e outro para a glicose. Além disso, a concentração dos íons sódio é muito alta no lado externo e muito baixa no lado interno da membrana, o que fornece energia para o transporte. Uma propriedade especial da proteína transportadora é que a alteração conformacional, para permitir que o sódio se movimente para o interior, não ocorre até que a molécula da glicose também se ligue. Quando ambos estão ligados, há a alteração conformacional, com o sódio e a glicose sendo transportados para o interior da célula ao mesmo tempo. Por isso, esse é o mecanismo de *cotransporte sódio-glicose*. Cotransportadores de sódio-glicose são mecanismos especialmente importantes no transporte da glicose através do epitélio de células renais e intestinais, como discutido nos Capítulos 28 e 66.

O *cotransporte de sódio dos aminoácidos* ocorre da mesma maneira que para a glicose, exceto pelo fato de que dele participa conjunto diferente de proteínas transportadoras. Até agora, já foram identificadas ao menos cinco *proteínas transportadoras de aminoácidos*, cada uma delas sendo responsável pelo transporte de subgrupo de aminoácidos com características moleculares específicas.

O cotransporte do sódio da glicose e dos aminoácidos ocorre, de modo especial, nas células epiteliais do trato intestinal e dos túbulos renais, para promover a absorção dessas substâncias pelo sangue. Esse processo será discutido em Capítulos posteriores.

Outro importante mecanismo de cotransporte, em pelo menos algumas células, inclui o cotransporte dos íons cloreto, íons iodo, íons ferro e íons urato.

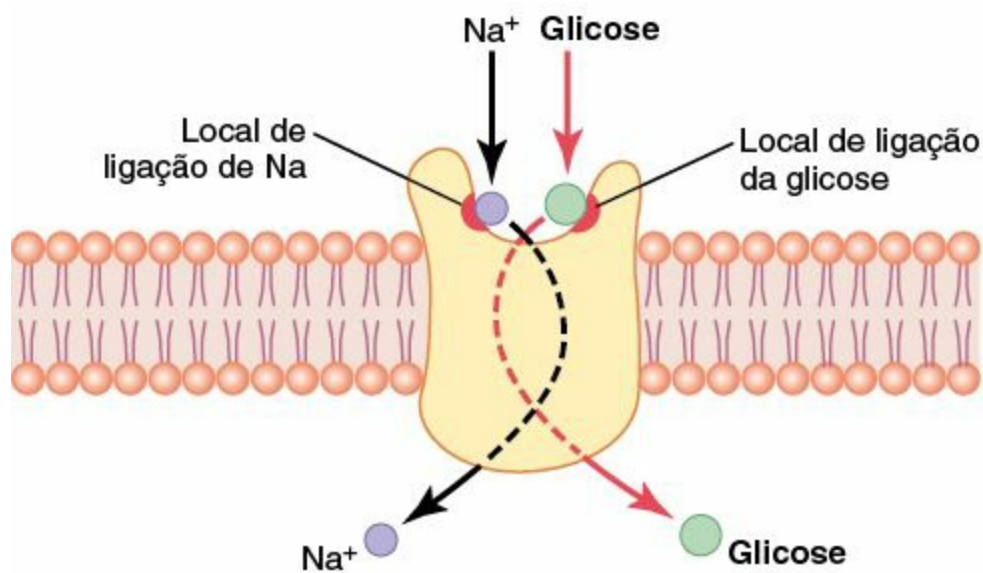



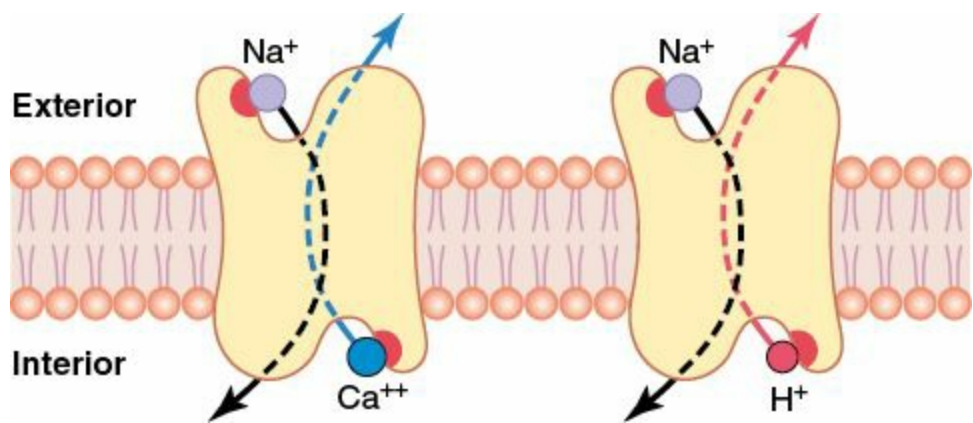
Figura 4-13. Mecanismo postulado para o cotransporte de sódio-glicose.

Contratransporte de Sódio e dos Íons Cálcio e Hidrogênio

Dois importantes mecanismos de contratransporte (p. ex., transporte na direção oposta à do íon primário) são os *contratransportes de sódio-cálcio* e *de sódio-hidrogênio* (Fig. 4-14).

O contratransporte de sódio-cálcio ocorre através de todas ou quase todas as membranas celulares, com os íons sódio se movendo para o interior e os íons cálcio para o exterior, ambos ligados à mesma proteína transportadora no modo de contratransporte. Esse mecanismo acontece em adição ao transporte ativo primário de cálcio que ocorre em algumas células.

O contratransporte de sódio-hidrogênio ocorre em vários tecidos. Exemplo especialmente importante é o que acontece nos *túbulos proximais* dos rins, onde os íons sódio se movem do lúmen dos túbulos para o interior da célula tubular, enquanto os íons hidrogênio são contratransportados para o lúmen dos túbulos. Como mecanismo para concentrar os íons hidrogênio, o contratransporte sódio-hidrogênio é bem menos potente que o transporte ativo primário dos íons hidrogênio pelos túbulos renais mais distais que é extremamente potente, mas pode transportar *quantidade muito grande de íons hidrogênio*, sendo assim etapa importante no controle dos íons hidrogênio nos líquidos corporais, como discutido em detalhes no Capítulo 31.

Figura 4-14. Contratransporte dependente de sódio de íons de cálcio e hidrogênio.

TRANSPORTE ATIVO ATRAVÉS DAS CAMADAS CELULARES

Em vários locais do corpo, as substâncias devem ser transportadas através de toda a espessura das camadas de células, em vez de simplesmente através da membrana celular. Esse tipo de transporte ocorre através dos epitélios (1) intestinal; (2) tubular renal; (3) de todas as glândulas exócrinas; (4) da vesícula biliar; e (5) da membrana do plexo coroide do cérebro, juntamente com outras membranas.

O mecanismo básico de transporte de uma substância através da camada celular é (1) *transporte ativo* através da membrana celular *de um lado* das células transportadoras nas camadas; e, então, (2) *difusão simples* ou *difusão facilitada* através da membrana *no lado oposto* da célula.

A Figura 4-15 mostra o mecanismo para o transporte dos íons sódio através da camada epitelial dos intestinos, da vesícula biliar e dos túbulos renais. Essa figura mostra que as células epiteliais são fortemente conectadas perto de seus polos luminais, por meio de junções. A borda em escova da superfície luminal das células é permeável tanto aos íons sódio quanto à água. Assim, o sódio e a água se difundem prontamente do lúmen para o interior da célula. Então, nas membranas basais e laterais da célula, os íons sódio são ativamente transportados para o líquido extracelular do tecido conjuntivo circundante e para os vasos sanguíneos. Essa ação cria um forte gradiente de concentração para os íons sódio através dessas membranas, que, por sua vez, provoca osmose da água. Desse modo, o transporte ativo dos íons sódio, pelas superfícies basolaterais das células epiteliais, resulta em transporte não apenas dos íons sódio, mas também da água.

É através desses mecanismos que a maioria dos nutrientes, dos íons e de outras substâncias é absorvida para o sangue pelo intestino. Esses mecanismos constituem também o modo como as mesmas substâncias são reabsorvidas do filtrado glomerular pelos túbulos renais.

Ao longo deste texto, são oferecidos vários exemplos dos diferentes tipos de transporte discutidos neste Capítulo.

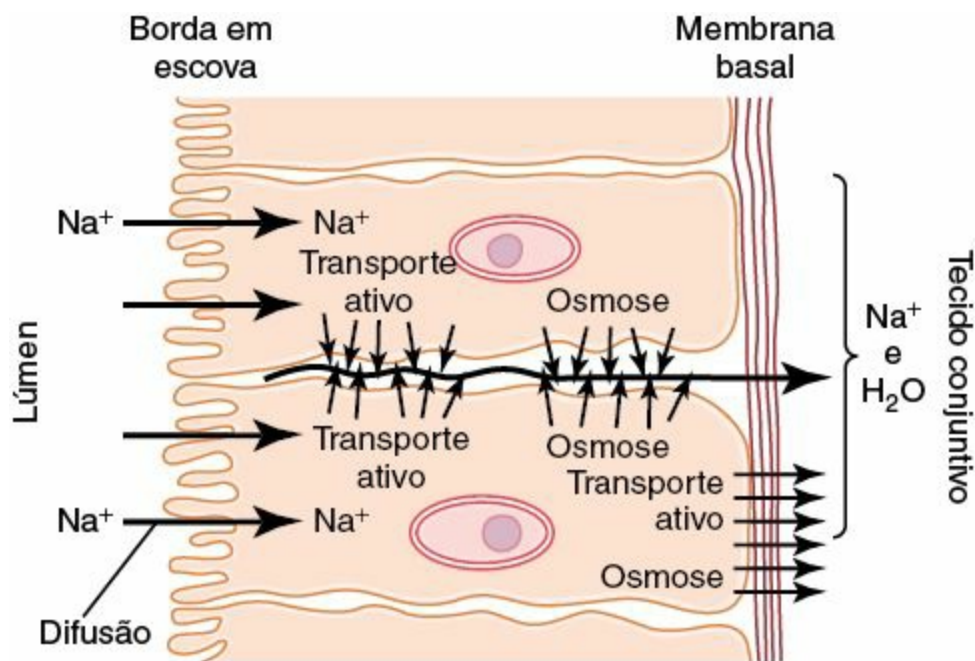



Figura 4-15. Mecanismo básico do transporte ativo através de camadas celulares.

Bibliografia

Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555:72, 2003.

Blaustein MP, Zhang J, Chen L, et al: The pump, the exchanger, and endogenous ouabain: signaling mechanisms that link salt retention to hypertension. Hypertension 53:291, 2009.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

DeCoursey TE: Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

DiPolo R, Beaugé L: Sodium/calcium exchanger: influence of metabolic regulation on ion carrier interactions. Physiol Rev 86:155, 2006.

Drummond HA, Jernigan NL, Grifoni SC: Sensing tension: epithelial sodium channel/acid-sensing ion channel proteins in cardiovascular homeostasis. Hypertension 51:1265, 2008.

Eastwood AL, Goodman MB: Insight into DEG/ENaC channel gating from genetics and structure. Physiology (Bethesda) 27:282, 2012.

Fischbarg J: Fluid transport across leaky epithelia: central role of the tight junction and supporting role of aquaporins. Physiol Rev 90:1271, 2010.

Gadsby DC: Ion channels versus ion pumps: the principal difference, in principle. Nat Rev Mol Cell Biol 10:344, 2009.

Hilge M: Ca^{2+} regulation of ion transport in the Na^+/Ca^{2+} exchanger. J Biol Chem 287:31641, 2012.

Jentsch TJ, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA: Molecular structure and physiological function of chloride channels. Physiol Rev 82:503, 2002.

Mueckler M, Thorens B: The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters. Mol Aspects Med 34:121, 2013.

Orlov SN, Platonova AA, Hamet P, Grygorczyk R: Cell volume and monovalent ion transporters: their role in cell death machinery triggering and progression. Am J Physiol Cell Physiol 305:C361, 2013.

Papadopoulos MC, Verkman AS: Aquaporin water channels in the nervous system. Nat Rev Neurosci 14:265, 2013.

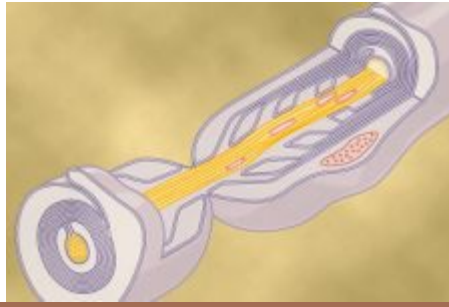
Sachs F: Stretch-activated ion channels: what are they? Physiology 25:50, 2010.

Schiöth HB, Roshanbin S, Hägglund MG, Fredriksson R: Evolutionary origin of amino acid transporter families SLC32, SLC36 and SLC38 and physiological, pathological and therapeutic aspects. Mol Aspects Med 34:571, 2013.

Schwab A, Fabian A, Hanley PJ, Stock C: Role of ion channels and transporters in cell migration. Physiol Rev 92:1865, 2012.

Sherwood TW, Frey EN, Askwith CC: Structure and activity of the acid-sensing ion channels. Am J Physiol Cell Physiol 303:C699, 2012.

Tian J, Xie ZJ: The Na-K-ATPase and calcium-signaling microdomains. Physiology (Bethesda) 23:205, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. FEBS Lett 555:72, 2003.

CAPÍTULO 5

Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação

Existem potenciais elétricos através das membranas de praticamente todas as células do corpo. Algumas células, como as células nervosas e as dos músculos, geram impulsos eletroquímicos que se modificam, com grande rapidez, em suas membranas, e esses impulsos são usados para transmitir sinais por toda a membrana dos nervos e músculos. Ainda, em outros tipos de células, por exemplo, as células glandulares, os macrófagos e as células ciliadas, alterações locais dos potenciais de membrana também ativam muitas funções celulares. Este Capítulo revisa os mecanismos básicos, pelos quais são gerados os potenciais de membrana tanto durante o repouso quanto durante a atividade das células nervosas e musculares.

FÍSICA BÁSICA DOS POTENCIAIS DE MEMBRANA

POTENCIAIS DE MEMBRANA CAUSADOS PELA CONCENTRAÇÃO DE ÍONS

Diferenças através de uma Membrana Permeável Seletivamente

Na Figura 5-1A, a concentração de potássio é maior na *face interna* da membrana da fibra nervosa, mas bastante baixa na sua *face externa*. Vamos então assumir que a membrana, nesse instante, é permeável aos íons potássio e a mais nenhum outro íon. Por causa do alto gradiente de concentração do potássio, de dentro para fora, existe forte tendência para que um maior número de íons potássio se

difunda para fora através da membrana. Quando o fazem, eles levam cargas elétricas positivas para o exterior, criando assim eletropositividade da face externa da membrana e eletronegatividade na interna, por causa dos ânions negativos que permanecem no interior, não se difundindo para fora com o potássio. Em cerca de um milissegundo, a diferença de potencial entre as partes interna e externa, chamada *potencial de difusão*, passa a ser suficientemente grande para bloquear a difusão efetiva do potássio para o exterior, apesar do alto gradiente de concentração dos íons potássio. Nas fibras nervosas normais de mamíferos, *a diferença de potencial é cerca de 94 milivolts, com negatividade na face interna da membrana*.

A Figura 5-1B mostra o mesmo fenômeno que a Figura 5-1A, só que dessa vez com alta concentração de íons sódio *fora* da membrana e baixa quantidade de íons sódio *dentro*. Esses íons têm também carga positiva. Nesse instante, a membrana é muito permeável aos íons sódio, mas impermeável a todos os outros íons. A difusão dos íons sódio, positivamente carregados, para a parte interna cria potencial de membrana com polaridade oposta à da Figura 5-1A, com negatividade externa e positividade interna. Novamente, o potencial de membrana aumenta o suficiente, dentro de milissegundos, para bloquear a difusão efetiva dos íons sódio para dentro; entretanto a esse tempo nas fibras nervosas de mamíferos, *o potencial fica em torno de 61 milivolts, positivo dentro da -fibra*.

Desse modo, nas duas partes da Figura 5-1, vê-se que as diferenças entre as concentrações iônicas nos dois lados de membrana seletivamente permeável podem, sob condições apropriadas, criar potencial de membrana. Nas seções seguintes deste Capítulo, mostraremos que muitas variações rápidas dos potenciais de membrana, durante a transmissão dos impulsos nervosos e musculares, resultam da ocorrência dessas rápidas variações dos potenciais de difusão.

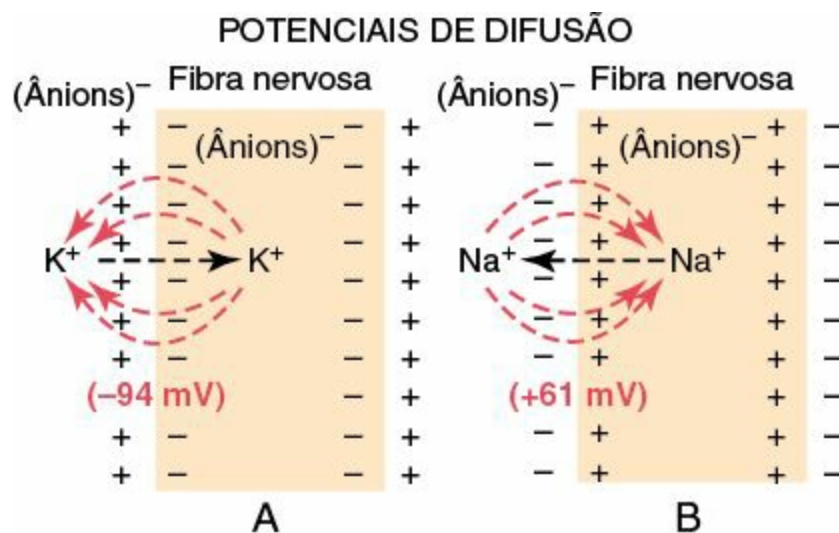



Figura 5-1. A, O estabelecimento do potencial de "difusão" através da membrana da fibra nervosa causado pela difusão dos íons potássio de dentro da célula para fora, através da membrana que só é seletivamente permeável ao potássio. **B,** O estabelecimento do "potencial de difusão" quando a membrana da fibra nervosa só é permeável aos íons sódio. Note que o potencial de membrana interno é negativo quando os íons potássio se difundem e positivo quando os íons sódio se difundem, em razão dos gradientes de concentração opostos desses dois íons.

A Equação de Nernst Descreve a Relação do Potencial de Difusão com a Diferença de Concentração de Íons através de uma Membrana. O valor do potencial de difusão, em toda a membrana, que se opõe exatamente ao da difusão efetiva de um íon em particular através da membrana é conhecido como *potencial de Nernst* para esse íon, termo já introduzido no Capítulo 4. A grandeza do potencial de Nernst é determinada pela *proporção* entre as concentrações desse íon específico nos dois lados da membrana. Quanto maior essa proporção, maior será a tendência para que o íon se difunda em uma direção, e, por conseguinte, maior o potencial de Nernst necessário para evitar difusão efetiva adicional. A equação a seguir, chamada *equação de Nernst,* pode ser usada para o cálculo do potencial de Nernst para qualquer íon univalente na temperatura normal do corpo de 98,6 ºF (37 ºC):

$$\text{FEM (milivolts)} = \pm\frac{61}{z}\times\log\frac{\text{Concentração interior}}{\text{Concentração exterior}}$$

em que FEM é a força eletromotriz e *z* é a carga elétrica do íon (p. ex., $^{+}1$ para K^+).

Quando se usa essa fórmula, assume-se, em geral, que o potencial no líquido extracelular, por fora da membrana, permanece no potencial zero, e o potencial de Nernst é o potencial no lado interno da membrana. Também o sinal do potencial é positivo ($^{+}$) se o íon, difundindo-se de dentro para fora, for íon negativo, e negativo (−) se o íon for positivo. Dessa maneira, quando a concentração dos íons positivos de potássio na parte interna for 10 vezes maior que na parte externa, o log de 10 é 1, de modo que o potencial de Nernst é calculado como –61 milivolts no lado interno da membrana.

A Equação de Goldman Utiliza-se para Calcular o Potencial de Difusão quando a Membrana é Permeável a Vários Íons Diferentes. Quando a membrana é permeável a vários íons diferentes, o potencial de difusão que se desenvolve depende de três fatores: (1) a polaridade das cargas elétricas de cada íon; (2) a permeabilidade da membrana (*P*) para cada íon; e (3) as concentrações (*C*) dos respectivos íons no lado interno (*i*) e no lado externo (*e*) da membrana. Assim, a seguinte fórmula, referida como *equação de Goldman*, ou como *equação de Goldman-Hodgkin-Katz,* dá o potencial calculado do lado interno da membrana quando dois íons positivos univalentes, sódio (Na^+) e potássio (K^+), e um íon univalente negativo, cloreto (Cl^-), estão envolvidos.

$$\text{FEM (milivolts)} = -61\times\log\frac{C_{Na_i^+}P_{Na^+} + C_{K_i^+}P_{K^+} + C_{Cl_o^-}P_{Cl^-}}{C_{Na_o^+}P_{Na^+} + C_{K_o^+}P_{K^+} + C_{Cl_i^-}P_{Cl^-}}$$

A partir da equação de Goldman vários pontos-chave tornam-se evidentes. Primeiro, os íons sódio, potássio e cloreto são os íons mais importantes envolvidos no desenvolvimento dos potenciais de membrana nas fibras musculares e nervosas, bem como nas células neuronais do sistema nervoso. O

gradiente de concentração de cada um desses íons, através da membrana, ajuda a determinar a voltagem do potencial de membrana.

Segundo, o grau de importância de cada um desses íons na determinação da voltagem é proporcional à permeabilidade da membrana para cada íon em particular. Isto é, se a membrana tiver permeabilidade zero para os íons potássio e cloreto, o potencial de membrana passa a ser totalmente dominado pelo gradiente de concentração dos íons sódio, e o potencial resultante será igual ao potencial de Nernst para o sódio. O mesmo acontece para cada um dos outros dois íons, se a membrana só for seletivamente permeável para um ou para outro.

Terceiro, gradiente positivo de concentração iônica de *dentro* para *fora* da membrana causa eletronegatividade no lado de dentro da membrana. A razão para esse fenômeno é que o excesso de íons positivos se difunde de fora quando sua concentração é maior dentro do que fora. Essa difusão leva cargas positivas para fora, mas deixa os ânions negativos não difusíveis na parte interna, criando, assim, eletronegatividade na parte interna. O efeito oposto ocorre quando existe gradiente para íon negativo. Isto é, o gradiente de íon cloreto, da parte *externa para a parte interna*, causa eletronegatividade dentro da célula porque o íon cloreto, com cargas negativas, se difunde para dentro, deixando os íons positivos não difusíveis do lado de fora.

Quarto, como explicado adiante, a permeabilidade dos canais de sódio e potássio passa por rápidas alterações durante a transmissão dos impulsos nervosos, enquanto a permeabilidade dos canais de cloreto não tem grandes alterações durante esse processo. Dessa forma, rápidas alterações da permeabilidade do sódio e do potássio são primariamente responsáveis pela transmissão de sinais nos neurônios, o que é o objeto do restante deste Capítulo.

MEDIDA DO POTENCIAL DE MEMBRANA

O método para medir o potencial de membrana é simples na teoria, mas, em geral, complicado na prática, em razão das pequenas dimensões da maioria das fibras. A Figura 5-2 mostra pequena pipeta cheia com solução eletrolítica. A pipeta é introduzida através da membrana celular para o interior da fibra. Então, outro eletródio, chamado "eletródio indiferente", é colocado no líquido extracelular, e a diferença potencial entre as partes interna e externa da fibra é medida usando-se voltímetro apropriado. Esse voltímetro é um aparelho eletrônico altamente sofisticado capaz de medir voltagens muito pequenas, apesar da resistência extremamente alta ao fluxo elétrico da ponta da micropipeta, com um lúmen de diâmetro geralmente menor que 1 micrômetro e resistência maior que 1 milhão de ohms. Para registrar as rápidas *alterações* do potencial de membrana durante a transmissão dos impulsos nervosos, o microeletródio é conectado a um osciloscópio, como explicado adiante neste Capítulo.

A parte inferior da Figura 5-3 mostra o potencial elétrico que é medido em cada ponto ou próximo

da membrana da fibra nervosa, começando do lado esquerdo da figura e passando para o direito. Enquanto o eletródio está na face externa da membrana, o registro do potencial é zero, que é o potencial do líquido extracelular. Então, conforme o eletródio registrador passa através da área de variação da voltagem na membrana celular (chamada de *camada do dipolo elétrico*), o potencial diminui abruptamente para –90 milivolts. Ao se mover o microeletródio para o centro da fibra, o potencial permanece no nível constante de –90 milivolts, mas volta de novo a zero no instante em que passa através da membrana para o lado oposto da fibra.

Para criar um potencial negativo no lado interno da membrana, só devem ser transportados para o exterior suficientes íons positivos para desenvolver a camada do dipolo elétrico na própria membrana. Todos os íons que permanecem dentro da fibra nervosa podem ser positivos ou negativos, como mostra o painel superior da Figura 5-3. Por essa razão, a transferência de um número inacreditavelmente pequeno de íons através da membrana pode estabelecer o "potencial de repouso" normal de –90 milivolts dentro da fibra nervosa, o que significa que somente 1/3.000.000 a 1/100.000.000 da carga positiva total dentro da fibra precisa ser transferido. Também, número igualmente pequeno de íons positivos, movendo-se de fora para dentro da fibra pode inverter o potencial de –90 milivolts para o máximo de +35 milivolts, dentro de apenas 1/10.000 de segundo. A rápida alternância de íons, dessa maneira, causa os sinais nervosos discutidos nas seções seguintes deste Capítulo.

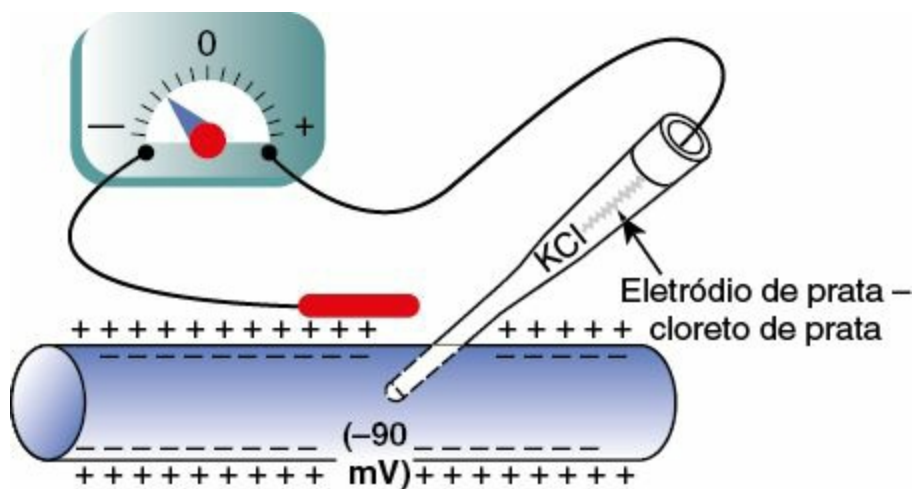



Figura 5-2. Medida do potencial de membrana da fibra nervosa usando um microeletródio.

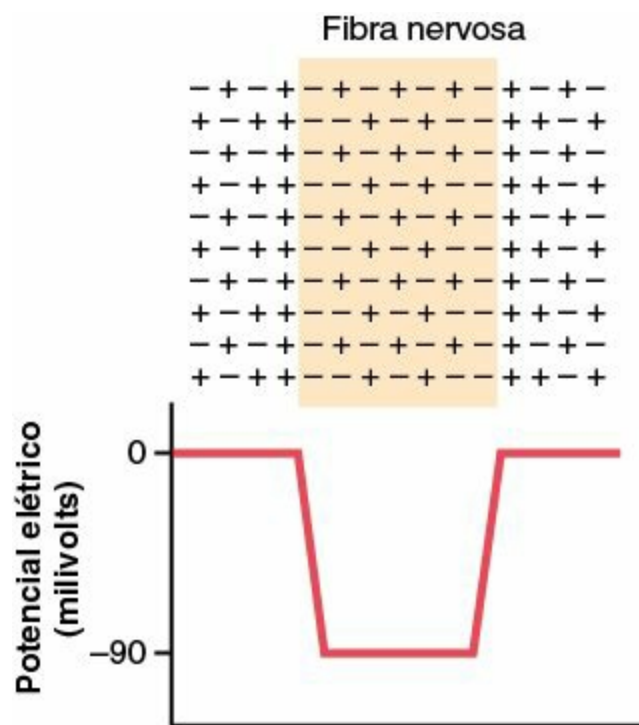



Figura 5-3. A distribuição dos íons com cargas positivas e negativas no líquido extracelular, em volta da fibra nervosa, e no líquido dentro da fibra; observe o alinhamento das cargas negativas ao longo da superfície interna da membrana e das cargas positivas pela superfície externa. O painel inferior mostra as alterações abruptas no potencial de membrana que ocorrem nas membranas nos dois lados da fibra.

POTENCIAL DE REPOUSO DE MEMBRANA DOS NEURÔNIOS

O potencial de repouso das membranas das fibras nervosas mais calibrosas, quando não estão transmitindo sinais nervosos, é de cerca de –90 milivolts. Isto é, o potencial *dentro da fibra* é 90 milivolts mais negativo do que o potencial no líquido extracelular, do lado de fora da fibra. Nos próximos parágrafos, iremos explicar todos os fatores que determinam esse nível do potencial de repouso, mas, antes disso, precisamos descrever as propriedades de transporte da membrana nervosa em repouso para o sódio e para o potássio e explicar os fatores que determinam o valor do potencial de repouso.

Transporte Ativo dos Íons Sódio e Potássio Através da Membrana — A Bomba de Sódio-Potássio (Na+-K+). Tal como referido no Capítulo 4 todas as membranas celulares do corpo contêm uma bomba de Na^+-K^+ potente, que transporta continuamente íons sódio para fora da célula, e íons potássio para dentro da célula, como ilustrado no lado esquerdo na Figura 5-4. Deve ser notado que essa é uma *bomba eletrogênica*, porque mais cargas positivas são bombeadas para fora que para dentro (três íons Na^+ para fora, a cada dois íons K^+ para dentro), deixando déficit real de íons positivos na parte de dentro; isso gera o potencial negativo, no lado de dentro das membranas celulares.

A bomba de Na^+-K^+ produz também grande gradiente de concentração para o sódio e para o potássio, através da membrana nervosa em repouso. Esses gradientes são os seguintes:

Na^+ (externo): 142 mEq/L

Na^+ (interno): 14 mEq/L

K^+ (externo): 4 mEq/L

K^+ (interno): 140 mEq/L

As proporções entre esses dois íons respectivos, de dentro para fora, são:

$$Na^+_{interno}/Na^+_{externo} = 0,1$$

$$K^+_{interno}/K^+_{externo} = 35,0$$

Vazamento do Potássio e do Sódio, através da Membrana da Célula Nervosa. A parte direita da Figura 5-4 mostra a proteína de canal, algumas vezes conhecida por *"domínio de duplo poro", canal de potássio* ou *canal de "vazamento" de potássio (K^+)*, na fibra nervosa, por onde o -potássio pode vazar mesmo na célula em repouso. A estrutura básica dos canais de potássio foi descrita no Capítulo 4 (Fig. 4-4). Esses canais de vazamento de K^+ podem também vazar quantidades mínimas de íons sódio, porém são muito mais permeáveis aos íons potássio que aos íons sódio, em geral, cerca de 100 vezes mais permeáveis. Como discutido adiante, esse diferencial na permeabilidade é um fator-chave na determinação do nível do potencial de repouso normal da membrana.

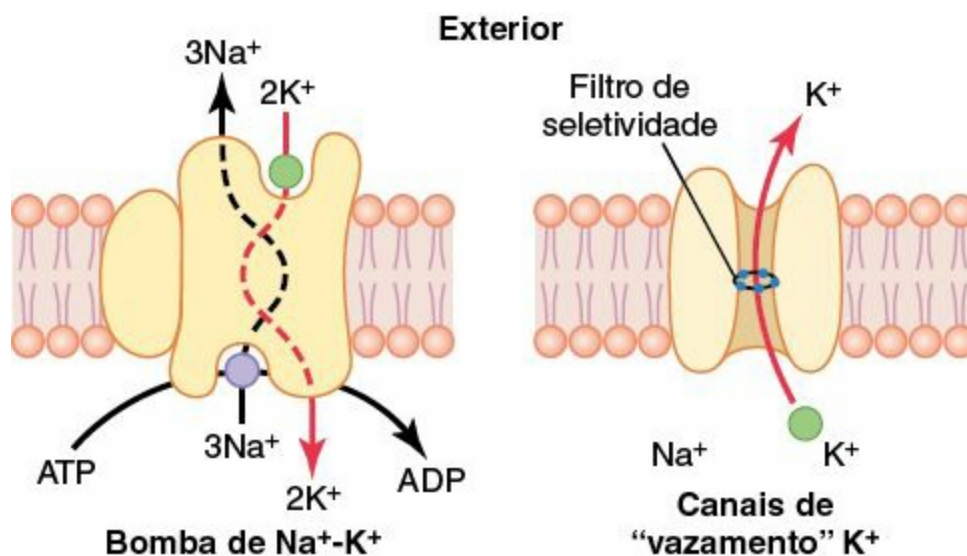



Figura 5-4. Características funcionais da bomba de Na^+-K^+ e os canais de "vazamento" de K^+. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina. Os canais de "vazamento" de K^+ também se ligam aos canais de vazamento de Na^+.

ORIGEM DO POTENCIAL DE REPOUSO NORMAL DA MEMBRANA

A Figura 5-5 mostra os fatores importantes para o estabelecimento do potencial de repouso normal da membrana em –90 milivolts. Eles são descritos a seguir.

Contribuição do Potencial de Difusão do Potássio. Na Figura 5-5A, admite-se que o único movimento iônico através da membrana é o de difusão dos íons potássio, como demonstrado pelos canais abertos entre os símbolos de potássio (K^+) dentro e fora da membrana. Devido à alta proporção dos íons potássio dentro e fora, 35:1, o potencial de Nernst correspondente a essa proporção é de –94 milivolts, porque o logaritmo de 35 é 1,54 que, multiplicado por –61 milivolts, resulta em –94 milivolts. Portanto, se os íons potássio fossem os únicos fatores causadores do potencial de repouso, o potencial de repouso, *dentro da fibra*, seria igual a –94 milivolts, como mostra a figura.

Contribuição da Difusão do Sódio através da Membrana Nervosa. A Figura 5-5B mostra a adição da pequena permeabilidade da membrana nervosa aos íons sódio, causada pela difusão diminuta dos íons sódio, pelos canais de extravasamento de Na^+-K^+. A proporção entre os íons sódio através da membrana, de dentro para fora, é de 0,1, o que corresponde ao potencial calculado de Nernst no lado de dentro da membrana de $^+$61 milivolts. Também mostrado na Figura 5-5B é o potencial de Nernst para a difusão do potássio, que é de –94 milivolts. Como eles interagem entre si, qual será o potencial resultante? Essa pergunta pode ser respondida pela equação de Goldman descrita anteriormente. Intuitivamente, pode-se observar que se a membrana for muito permeável ao potássio, mas apenas levemente permeável ao sódio, é lógico que a difusão do potássio contribuirá muito mais para o potencial de membrana do que para a difusão do sódio. Na fibra nervosa normal, a permeabilidade da membrana ao potássio é cerca de 100 vezes maior do que a permeabilidade ao sódio. Ao usar esse valor na equação de Goldman, será obtido o potencial do lado de dentro da membrana de –86 milivolts que se aproxima do potencial de potássio mostrado na figura.

Contribuição da Bomba de Na^+-K^+. Na Figura 5-5C, a bomba Na^+-K^+ é mostrada contribuindo adicionalmente para o potencial de repouso. Nessa figura ocorre um bombeamento contínuo de três íons sódio para o exterior para cada dois íons potássio bombeados para o lado interno da membrana. O bombeamento de mais íons sódio para fora do que íons potássio para dentro produz perda contínua de cargas positivas pelo lado interno da membrana, criando um grau adicional de negatividade (em torno de –4 milivolts adicionais) no lado interno, além da produzida pela difusão. Por essa razão, como mostra a Figura 5-5C, o potencial de membrana efetivo, com todos esses fatores atuantes ao mesmo tempo, é de cerca de –90 milivolts.

Em resumo, os potenciais de difusão causados pela difusão do sódio e do potássio atuando isoladamente produziriam potencial de membrana de cerca de –86 milivolts, quase todo determinado pela difusão do potássio. Então, –4 milivolts adicionais são somados ao potencial de membrana pela bomba eletrogênica contínua de Na^+-K^+, resultando no potencial de membrana efetivo de –90 milivolts.

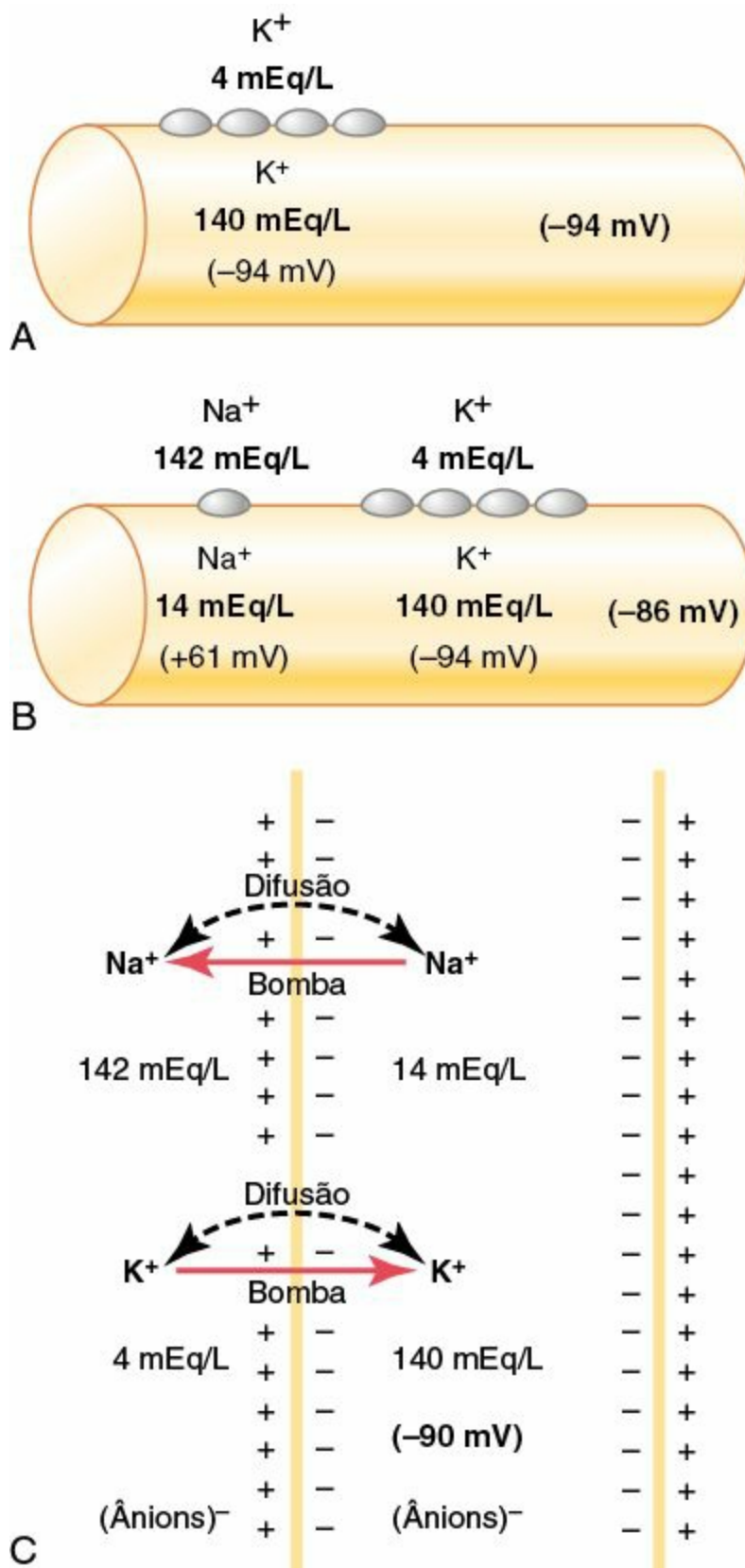



Figura 5-5. O estabelecimento do potencial de repouso da membrana nas fibras nervosas sob três condições: **A,** quando o potencial de membrana é causado somente pela difusão do potássio; **B,** quando o potencial de membrana é causado pela difusão de ambos os íons, potássio e sódio; e **C**, quando o potencial de membrana é causado tanto pela difusão dos íons potássio e sódio mais o bombeamento desses dois íons pela bomba de Na^+-K^+.

POTENCIAL DE AÇÃO DOS NEURÔNIOS

Os sinais nervosos são transmitidos por *potenciais de ação*, que são rápidas alterações do potencial

de membrana que se propagam com grande velocidade por toda a membrana da fibra nervosa. Cada potencial de ação começa por uma alteração súbita do potencial de membrana normal negativo para um potencial positivo, terminando com retorno quase tão rápido para o potencial negativo. Para conduzir o sinal nervoso, o potencial de ação se desloca ao longo da fibra nervosa até sua extremidade final.

O painel superior da Figura 5-6 mostra as alterações que ocorrem na membrana durante o potencial de ação, com a transferência de cargas positivas para o interior da fibra, no seu início, e o retorno das cargas positivas para o exterior, a seu término. O painel inferior mostra graficamente as sucessivas alterações do potencial de membrana por poucos décimos de milésimos de segundo, ilustrando o início explosivo do potencial de ação e sua quase idêntica recuperação.

Os estágios sucessivos do potencial de ação são descritos a seguir.

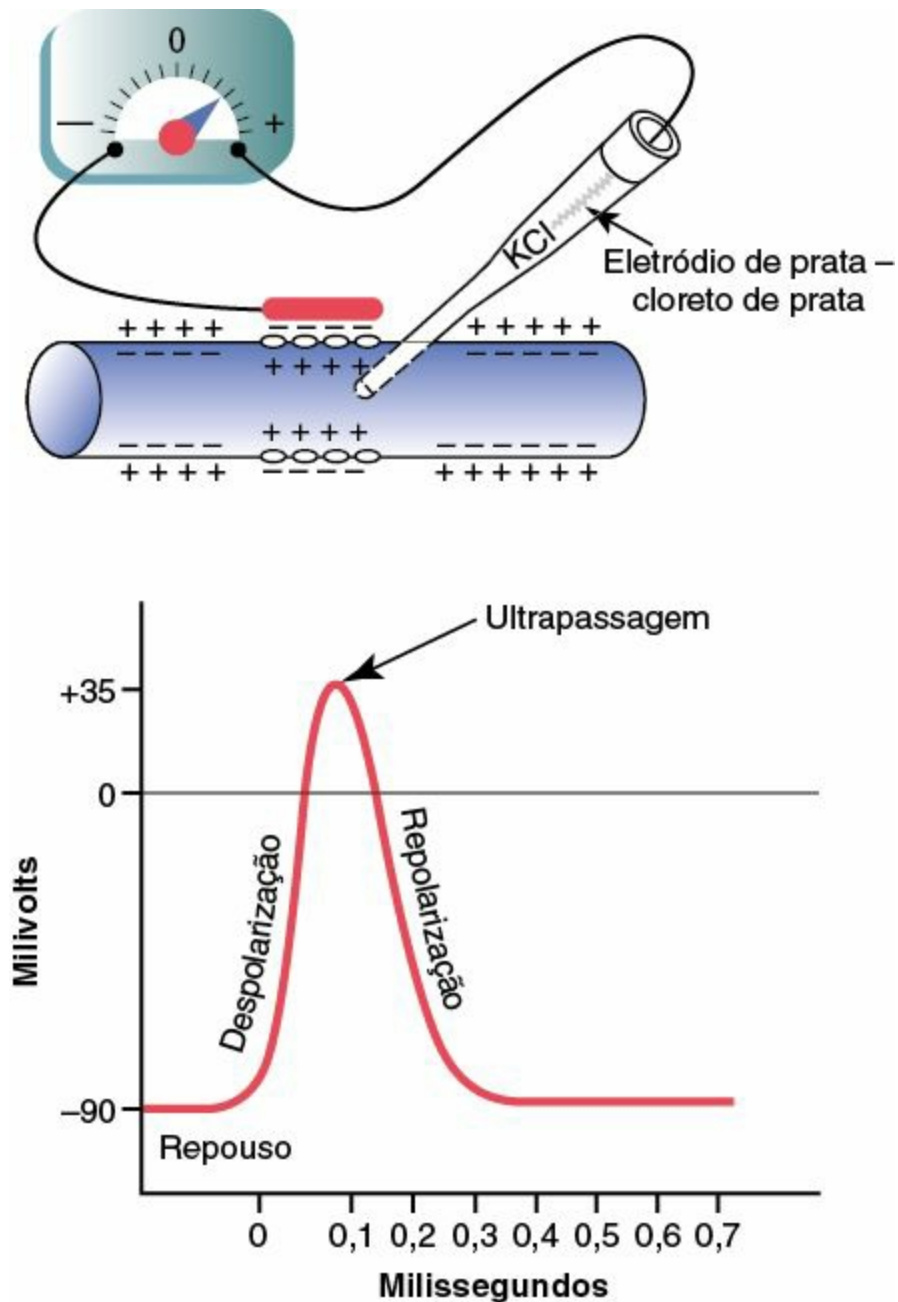



Figura 5-6. Potencial de ação típico registrado pelo método mostrado no painel superior da figura.

Estágio de Repouso. O estágio de repouso é o potencial de repouso da membrana, antes do início do potencial de ação. Diz-se que a membrana está "polarizada" durante esse estágio, em razão do potencial de membrana de −90 milivolts negativo existente.

Estágio de Despolarização. A esse tempo, a membrana fica subitamente muito permeável aos íons sódio, permitindo que grande número de íons sódio, positivamente carregados, se difunda para o interior do axônio. O estado normal de "polarização" de –90 milivolts é, de imediato, neutralizado pelo influxo dos íons sódio com carga positiva, com o potencial aumentando rapidamente para valor positivo, um processo chamado *despolarização*. Nas fibras nervosas de maior calibre, o grande excesso dos íons sódio positivos que se deslocam para o interior da fibra faz com que o potencial de membrana "ultrapasse" (*overshoot*) rapidamente o nível zero e torne-se positivo. Em algumas fibras delgadas, bem como em muitos neurônios do sistema central, o potencial de membrana simplesmente se aproxima do nível zero, não o ultrapassando para chegar ao estado positivo.

Estágio de Repolarização. Em alguns décimos de milésimos de segundo após a membrana ter ficado muito permeável aos íons sódio, os canais de sódio começam a se fechar, e os canais de potássio se abrem mais que o normal. Então, a rápida difusão dos íons potássio para o exterior restabelece o potencial de repouso negativo da membrana que é referido como *repolarização* da membrana.

Para explicar, com mais detalhes, os fatores causadores da depolarização e da repolarização, descreveremos as características especiais dos dois outros tipos de canais de transporte através das membranas nervosas: os canais de sódio e potássio regulados pela voltagem.

OS CANAIS DE SÓDIO E POTÁSSIO REGULADOS PELA VOLTAGEM

O agente necessário para provocar a depolarização e a repolarização da membrana nervosa durante o potencial de ação é o *canal de sódio regulado pela voltagem*. O *canal de potássio regulado pela voltagem* também tem participação importante por aumentar a rapidez da repolarização da membrana. *Esses dois canais regulados pela voltagem atuam de forma adicional com a bomba de* Na^+*-*K^+ *e com os canais de vazamento de* K^+*-*Na^+*.*

Ativação e Inativação do Canal de Sódio Regulado pela Voltagem

O painel superior da Figura 5-7 mostra o canal de sódio regulado pela voltagem em três estados distintos. Esse canal tem duas *comportas* — uma perto da abertura externa do canal, referida como *comporta de ativação,* e a outra perto da abertura interna do canal, referida como *comporta de inativação.* A parte superior esquerda da figura mostra o estado dessas duas comportas na membrana

normal em repouso, quando o potencial de membrana é –90 milivolts. Nessa condição, a comporta de ativação está fechada, impedindo a entrada, por menor que seja, de íons sódio para o interior da fibra, por esses canais de sódio.

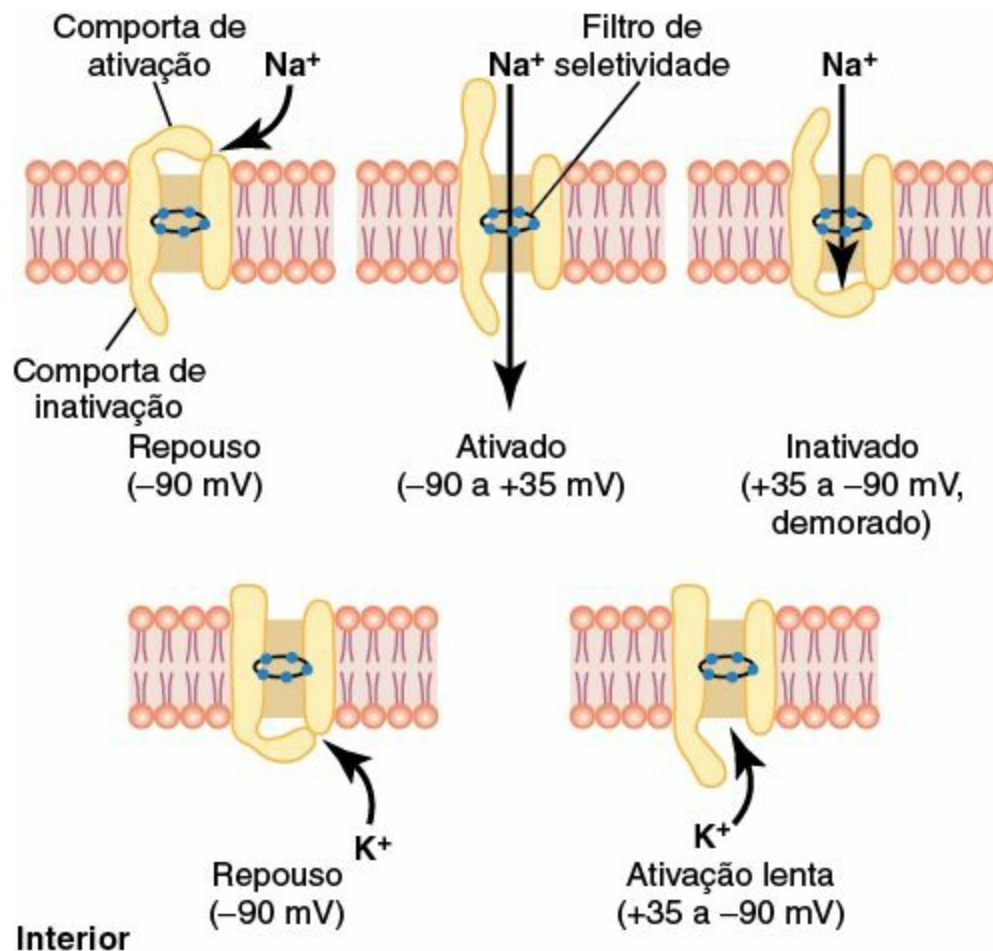



Figura 5-7. Características dos canais regulados pela voltagem de sódio (*acima*) e potássio (*abaixo*), mostrando sucessivas ativações e inativações dos canais de sódio e a ativação demorada dos canais de potássio, quando o potencial de membrana foi alterado do valor normal negativo de repouso para um valor positivo.

Ativação do Canal de Sódio. Quando o potencial de membrana se torna menos negativo que durante o estado de repouso, aumentando de –90 milivolts até zero, ele atinge a voltagem — em geral, de cerca de −70 a −50 milivolts —, o que provoca alteração conformacional abrupta da comporta de ativação, fazendo com que o canal fique totalmente aberto. Durante esse *estado ativado*, os íons sódio podem entrar pelo canal, aumentando a permeabilidade da membrana ao sódio por 500 a 5.000 vezes.

Inativação do Canal de Sódio. A parte superior direita da Figura 5-7 mostra o terceiro estado do canal de sódio. O mesmo aumento da voltagem que faz com que a comporta seja ativada também faz com que essa comporta seja inativada. A comporta é desativada em poucos décimos de milésimos de segundo após ter sido ativada. Isto é, a alteração conformacional que provoca o fechamento da comporta de ativação é um processo mais lento que a alteração conformacional que abre a comporta

de ativação. Assim, após o canal de sódio ter permanecido aberto por alguns décimos de milésimos de segundo, o canal é inativado e se fecha, e os íons sódio não podem atravessar a membrana. Nesse momento, o potencial de membrana começa a retornar ou se aproximar de seu estado normal de repouso, que é o processo de repolarização.

Outra característica importante do processo de inativação do canal de sódio é que a comporta inativada só vai reabrir quando o potencial de membrana retornar ou se aproximar do potencial de repouso na condição original. Por essa razão, usualmente não é possível para o canal de sódio voltar a abrir sem que a fibra nervosa seja primeiro repolarizada.

O Canal de Potássio Regulado pela Voltagem e sua Ativação

O painel inferior da Figura 5-7 mostra o canal de potássio regulado pela voltagem em dois estados: durante o estado de repouso (à esquerda), e durante o final de um potencial de ação (à direita). Ao longo do estado de repouso, a comporta do canal de potássio está fechada, e os íons potássio são impedidos de passar por esse canal para o exterior. Quando o potencial de membrana aumenta de −90 milivolts para zero essa variação da voltagem provoca a abertura conformacional da comporta, permitindo aumento da difusão de potássio para fora, por meio desses canais. Entretanto, devido ao pequeno retardo na abertura dos canais de potássio, em sua maioria eles só abrem exatamente no mesmo momento em que os canais de sódio estão começando a se fechar em função de sua inativação. Assim, a redução da entrada de sódio na célula e o aumento simultâneo da saída de potássio da célula fazem com que o processo de repolarização seja acelerado, levando à completa recuperação do potencial de repouso da membrana em poucos décimos de milésimos de segundo.

O Método de "Fixação de Voltagem" para Medir o Efeito da Voltagem sobre a Abertura e o Fechamento dos Canais Controlados por Voltagem. A pesquisa original que levou ao entendimento quantitativo dos canais de potássio e de sódio foi tão engenhosa que os cientistas responsáveis, Hodgkin e Huxley, ganharam o Prêmio Nobel. A essência desses estudos é mostrada nas **Figuras** 5-8 e 5-9.

A Figura 5-8 apresenta o método de *fixação de voltagem*, utilizada para medir os fluxos iônicos pelos diferentes canais. Para se usar essa montagem, dois eletródios são inseridos na fibra nervosa. Um desses eletródios é para medir a voltagem do potencial de membrana, e o outro é para conduzir a corrente elétrica para dentro ou para fora da fibra nervosa. Essa montagem é utilizada da seguinte maneira: o pesquisador decide qual a voltagem que se estabelecerá dentro da fibra nervosa. O componente eletrônico da montagem é então ajustado para a voltagem desejada e automaticamente se injeta eletricidade positiva ou negativa por meio do eletródio de corrente, na intensidade que seja necessária para fixar a voltagem, como medida pelo eletródio de voltagem, no nível estabelecido pelo operador. Quando o potencial de membrana é repentinamente alterado por esse grampo de voltagem, de –90 milivolts para zero, os canais de potássio e sódio regulados pela voltagem se abrem, e os íons sódio e potássio começam a fluir por esses canais. Para contrabalançar os efeitos desses fluxos iônicos sobre os valores fixados da voltagem intracelular, uma corrente elétrica é injetada automaticamente por meio dos eletródios do grampo de voltagem, para manter a voltagem intracelular constante no nível zero que é necessário. Para conseguir esse nível, a corrente injetada deve ser igual, só que com polaridade oposta ao fluxo efetivo de corrente que flui pelos canais. Para se medir a intensidade do fluxo que está ocorrendo a cada instante, o eletródio de

corrente é conectado a um osciloscópio que registra o fluxo de corrente, como mostra a tela do osciloscópio na Figura 5-8. Por fim, o pesquisador altera as concentrações iônicas intra e extracelulares para valores diferentes dos normais e repete a medida. Esse experimento pode ser feito facilmente quando se usam fibras nervosas bastante calibrosas, obtidas de alguns invertebrados, de modo especial o axônio gigante da lula, que em alguns desses animais pode ter 1 milímetro de diâmetro. Quando o sódio é o único íon permeante nas soluções intra e extracelular do axônio da lula, o grampo de voltagem só mede o fluxo de corrente pelos canais de sódio. Quando o potássio é o único íon permeante, só é medido o fluxo de corrente pelos canais de potássio.

Outra maneira de se estudar o fluxo iônico por meio de tipo individual de canal é pelo bloqueio de um tipo de canal por vez. Por exemplo, os canais de sódio podem ser bloqueados pela toxina chamada *tetrodotoxina*, quando essa droga é aplicada na parte externa da membrana celular, onde a comporta de ativação do sódio está situada. Alternativamente, o íon *tetraetilamônio* bloqueia os canais de potássio quando aplicado no interior da fibra nervosa.

A Figura 5-9 mostra as variações típicas da condutância dos canais de sódio e potássio regulados pela voltagem, quando o potencial de membrana é repentinamente alterado pelo uso do grampo de voltagem, de –90 milivolts para +10 milivolts, e, então, 2 milissegundos depois, de volta para –90 milivolts. Note a abertura abrupta dos canais de sódio (o estágio de ativação) em pequena fração de milissegundo, após o potencial de membrana ser elevado para o valor positivo. Entretanto, durante os próximos milissegundos, os canais de sódio automaticamente se fecham (o estágio de inativação).

Note a abertura (ativação) dos canais de potássio, que se abrem lentamente, atingindo seu estado de abertura total somente depois que os canais de sódio se tenham fechado quase completamente. Além disso, uma vez tendo ocorrido a abertura dos canais de potássio, eles permanecem abertos durante todo potencial positivo de membrana e não se fecham de novo até que o potencial de membrana retorne a valor negativo.

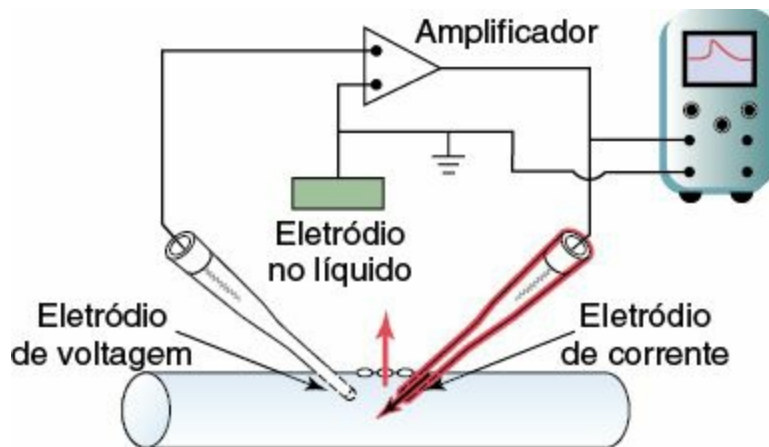



Figura 5-8. O método “fixação de voltagem” para estudar o fluxo dos íons através de um canal específico.

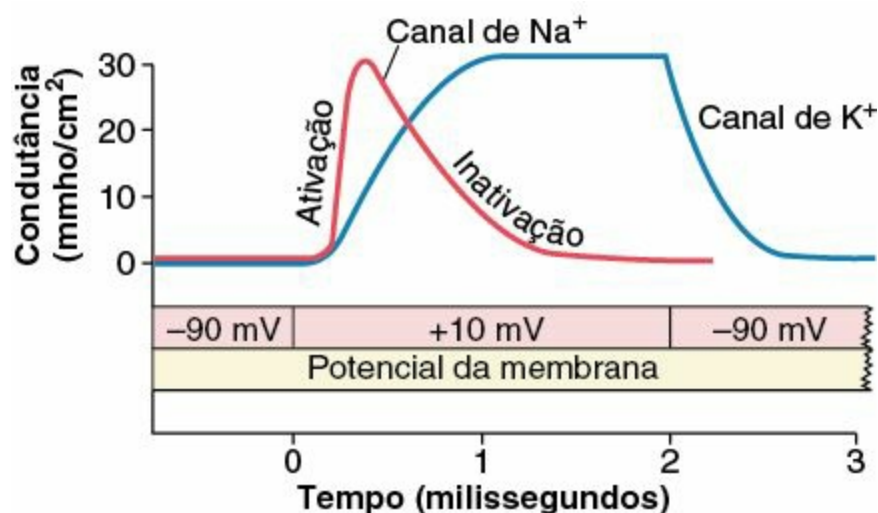



Figura 5-9. Alterações típicas da condutância dos canais dos íons e de sódio e potássio, quando o potencial de membrana aumenta, abruptamente, do valor de repouso normal de –90 milivolts para o valor positivo de +10 milivolts por 2 milissegundos. Esta figura mostra que os canais de sódio abrem (ativados) e em seguida fecham (inativados), antes do final desses 2 milissegundos, enquanto os canais de potássio só abrem (ativados) com velocidade bem mais lenta do que a da abertura dos canais de sódio.

RESUMO DOS EVENTOS CAUSADORES DO POTENCIAL DE AÇÃO

A Figura 5-10 resume os eventos sequenciais que ocorrem durante e logo após o potencial de ação. A parte de baixo da figura mostra as alterações na condutância da membrana para os íons sódio e potássio. Durante o período de repouso, antes que o potencial de ação se inicie, a condutância para os íons potássio é cerca de 50 a 100 vezes maior que a condutância para os íons sódio. Essa disparidade é causada pelo maior vazamento dos íons potássio que dos íons sódio pelos canais de vazamento. Todavia, com o desencadeamento do potencial de ação, o canal de sódio instantaneamente é ativado, permitindo aumento de até 5.000 vezes da condutância do sódio. Então, o processo de inativação fecha os canais de sódio em fração de milissegundo. O desencadeamento do potencial de ação causa também a regulação pela voltagem da abertura dos canais de potássio, fazendo com que ela ocorra mais lentamente, em fração de milissegundo após a abertura dos canais de sódio. Ao final do potencial de ação, o retorno do potencial de membrana ao estado negativo faz com que os canais de potássio se fechem novamente, voltando a seu estado original, mas, de novo, somente após retardo adicional de um milissegundo ou mais.

A parte do meio da Figura 5-10 mostra a proporção entre as condutâncias do sódio e do potássio a cada instante, durante o potencial de ação, e logo acima dessa representação é exibido o potencial de ação propriamente dito. Durante a parte inicial do potencial de ação, a proporção entre as condutâncias do sódio e potássio aumenta por mais de 1.000 vezes. Por isso, muito mais íons sódio fluem para o interior da fibra do que os íons potássio para o exterior. Essa é a causa de o potencial de membrana ficar positivo no início do potencial de ação. Em seguida, os canais de sódio começam a se fechar, e os canais de potássio a se abrir, de modo que a proporção entre as condutâncias varia para o predomínio da condutância do potássio, aumentando em muito a condutância do potássio e reduzindo a condutância do sódio. Esse deslocamento permite uma perda muito rápida dos íons potássio para o exterior, mas, praticamente, fluxo nulo de íons sódio para o interior. Em consequência, o potencial de ação rapidamente retorna ao seu nível basal.

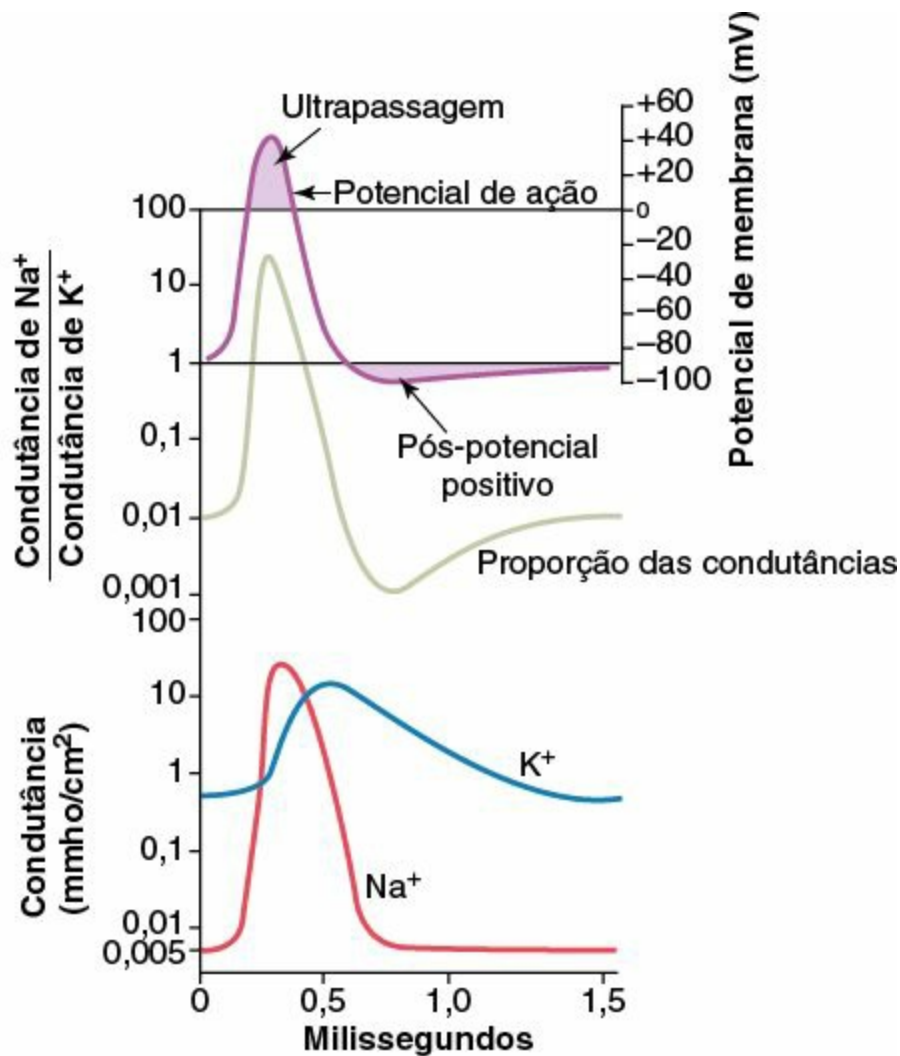



Figura 5-10. Alterações da condutância de sódio e potássio durante o curso do potencial de ação. A condutância do sódio aumenta por vários milhares de vezes ao longo dos estágios iniciais do potencial de ação, enquanto a condutância do potássio só aumenta cerca de 30 vezes durante os estágios finais do potencial de ação e por um pequeno período após. (Essas curvas foram construídas da teoria apresentada em artigos por Hodgkin e Huxley, mas transpostas do axônio da lula para se aplicar ao potencial de membrana das fibras nervosas mais grossas dos mamíferos.)

Os Papéis de Outros Íons no Potencial de Ação

Até este ponto, consideramos apenas a participação dos íons sódio e potássio na geração do potencial de ação. Pelo menos dois outros tipos de íons devem ser considerados: os ânions negativos e os íons cálcio.

Íons (Ânions) Impermeantes com Carga Negativa no Interior do Axônio. Nos axônios existem muitos íons com carga negativa, que não podem passar pelos canais da membrana. Entre eles estão os ânions das proteínas moleculares e de muitos compostos orgânicos de fosfato, compostos de sulfato e assim por diante. Como esses íons não podem sair do axônio, qualquer déficit de íons positivos, no lado de dentro da membrana, cria excesso desses ânions impermeantes negativos. Por conseguinte, esses íons impermeantes negativos são responsáveis pela carga negativa dentro da fibra, quando existe déficit efetivo de íons potássio com carga positiva e outros íons positivos.

Íons Cálcio. A membrana de quase todas as células do corpo contém a bomba de cálcio semelhante à bomba de sódio, e o cálcio, em algumas células, junto com (ou no lugar do) sódio, causa a maior parte do potencial de ação. Como a bomba de sódio, a bomba de cálcio transporta os íons cálcio do interior da membrana celular para o exterior (ou para o retículo endoplasmático da célula), criando gradiente iônico de cálcio de cerca de 10.000 vezes. Esse processo deixa concentração celular de íons cálcio em torno de 10^{-7} molar, em contraste com a concentração externa de cerca de 10^{-3} molar.

Além disso, existem *canais de cálcio regulados pela voltagem*. Visto que a concentração do íon cálcio é mais de 10.000 vezes maior no líquido extracelular que no líquido intracelular, existe imenso gradiente de difusão para o fluxo passivo de cálcio para a célula. Esses canais são ligeiramente permeáveis aos íons sódio e aos íons cálcio, mas sua permeabilidade para os íons cálcio é cerca de 1.000 vezes maior que para os íons sódio, nas condições fisiológicas normais. Quando o canal se abre, em resposta a estímulo que despolariza a membrana celular, os íons cálcio fluem para o interior da célula.

A principal função dos canais de cálcio regulados pela voltagem é a de contribuir para a fase de despolarização do potencial de ação, em algumas células. Todavia, a regulação dos canais de cálcio é lenta, levando 10 a 20 vezes mais tempo que a ativação dos canais de sódio. Por essa razão, eles com frequência são chamados *canais lentos*, em contraste com os canais de sódio, chamados *canais rápidos*. Por isso, a abertura dos canais de sódio produz despolarização mais prolongada, enquanto a dos canais de sódio promove o início dos potenciais de ação.

Os canais de cálcio são muito numerosos no músculo cardíaco e no músculo liso. Na verdade, em alguns tipos de músculo liso, os canais rápidos de sódio são bastante raros, de modo que o potencial de ação ocorre quase exclusivamente pela ativação dos lentos canais de cálcio.

Permeabilidade Aumentada dos Canais de Sódio quando Ocorre Déficit de Íons Cálcio. A concentração dos íons cálcio, no líquido extracelular, também exerce intenso efeito sobre o valor da voltagem em que os canais de sódio são ativados. Quando ocorre déficit de íons cálcio, os canais de sódio são ativados (abertos) por pequeno aumento do potencial de membrana de seu valor normal, valor ainda muito negativo. Por conseguinte, a fibra nervosa fica muito excitável, algumas vezes descarregando repetitivamente sem qualquer estímulo, em vez de permanecer no estado de repouso. Na realidade, a concentração de íons cálcio precisa diminuir apenas por 50% abaixo do normal antes que ocorra descarga espontânea em alguns nervos periféricos, causando geralmente "*tetania*" muscular. Essa tetania muscular por vezes pode ser letal, devido à contração tetânica dos músculos respiratórios.

O modo provável pelo qual os íons cálcio afetam os canais de sódio é o seguinte: esses íons parecem se ligar à superfície externa dos canais de sódio das moléculas de proteína. A carga positiva dos íons cálcio, por sua vez, altera o estado elétrico da própria proteína do canal de sódio, e desse modo altera o nível da voltagem necessário para abrir o canal de sódio.

INÍCIO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Até este ponto, explicamos a alteração da permeabilidade da membrana ao sódio e ao potássio, bem como o desenvolvimento do potencial de ação, mas ainda não explicamos como se origina esse potencial de ação. A resposta é bastante simples.

Ciclo Vicioso de Feedback Positivo Abre os Canais de Sódio. Primeiro, contanto que a membrana da fibra nervosa permaneça sem ser perturbada, nenhum potencial de ação ocorre no nervo normal. Entretanto, caso ocorra qualquer evento capaz de provocar o aumento inicial do potencial de membrana de –90 milivolts para o nível zero, a própria voltagem crescente causa a abertura de vários canais de sódio regulados pela voltagem. Essa ocorrência permite o influxo rápido de íons sódio, resultando em maior aumento do potencial de membrana e, consequentemente, abrindo mais canais regulados pela voltagem e permitindo fluxo mais intenso de íons sódio para o interior da fibra. Esse processo é ciclo vicioso de *feedback* positivo que, uma vez que esse *feedback*

seja suficientemente intenso, continua até que todos os canais de sódio regulados pela voltagem tenham sido ativados (abertos). Então, em outra fração de milissegundo, o aumento do potencial de membrana causa o fechamento dos canais de sódio e a abertura dos canais de potássio, e o potencial de ação termina.

O Limiar para o Início do Potencial de Ação. O potencial de ação só vai ocorrer se o aumento inicial do potencial de membrana for suficientemente intenso para gerar o *feedback* positivo descrito no parágrafo anterior. Isso acontece quando o número de íons sódio, que entram na fibra, fica maior que o número de íons potássio que sai dela. O aumento repentino do potencial de membrana, entre 15 e 30 milivolts em geral, é necessário. Assim, qualquer aumento abrupto do potencial de membrana de fibra nervosa calibrosa de –90 milivolts para cerca de –65 milivolts usualmente provoca o explosivo desenvolvimento do potencial de ação. Esse nível de –65 milivolts é referido como o *limiar* para a estimulação.

PROPAGAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Nos parágrafos precedentes, discutimos o potencial de ação como ocorre em um ponto da membrana. Contudo, um potencial de ação, provocado em qualquer parte da membrana excitável, em geral, excita as porções adjacentes da membrana, resultando na propagação do potencial de ação por toda a membrana. Esse mecanismo é demonstrado na Figura 5-11.

A Figura 5-11A mostra fibra nervosa em repouso normal, e a Figura 5-11B mostra a fibra nervosa que foi estimulada na sua porção central — isto é, essa região repentinamente desenvolve permeabilidade aumentada para o sódio. As setas mostram o "circuito local" do fluxo de corrente das áreas despolarizadas da membrana para as áreas adjacentes da membrana em repouso. Isto é, cargas elétricas positivas são levadas pelos íons sódio que se difundem para o interior, através das membranas despolarizadas e, então, por muitos milímetros em ambas as direções, ao longo do interior do axônio. Essas cargas positivas aumentam a voltagem por cerca de 1 a 3 milímetros pelo interior das grandes fibras mielinizadas até valor maior que o da voltagem limiar para o desencadeamento do potencial de ação. Como consequência, os canais de sódio nessas novas áreas imediatamente se abrem, como mostra a Figura 5-11C e D, e o explosivo potencial de ação se propaga. Essas novas áreas despolarizadas produzem, por sua vez, outros circuitos locais de fluxo de corrente, nas áreas adjacentes da membrana, causando, progressivamente, mais e mais despolarização. Assim, o processo de despolarização percorre todo o comprimento da fibra. Essa transmissão do processo de despolarização, por fibra nervosa ou muscular, é referida como *impulso nervoso* ou *muscular*.

Direção da Propagação. Como demonstrado na Figura 5-11, a membrana excitável não tem

direção única de propagação, mas o potencial de ação trafega em todas as direções, afastando-se da região estimulada — mesmo por todas as ramificações da fibra nervosa — até que toda a membrana tenha sido despolarizada.

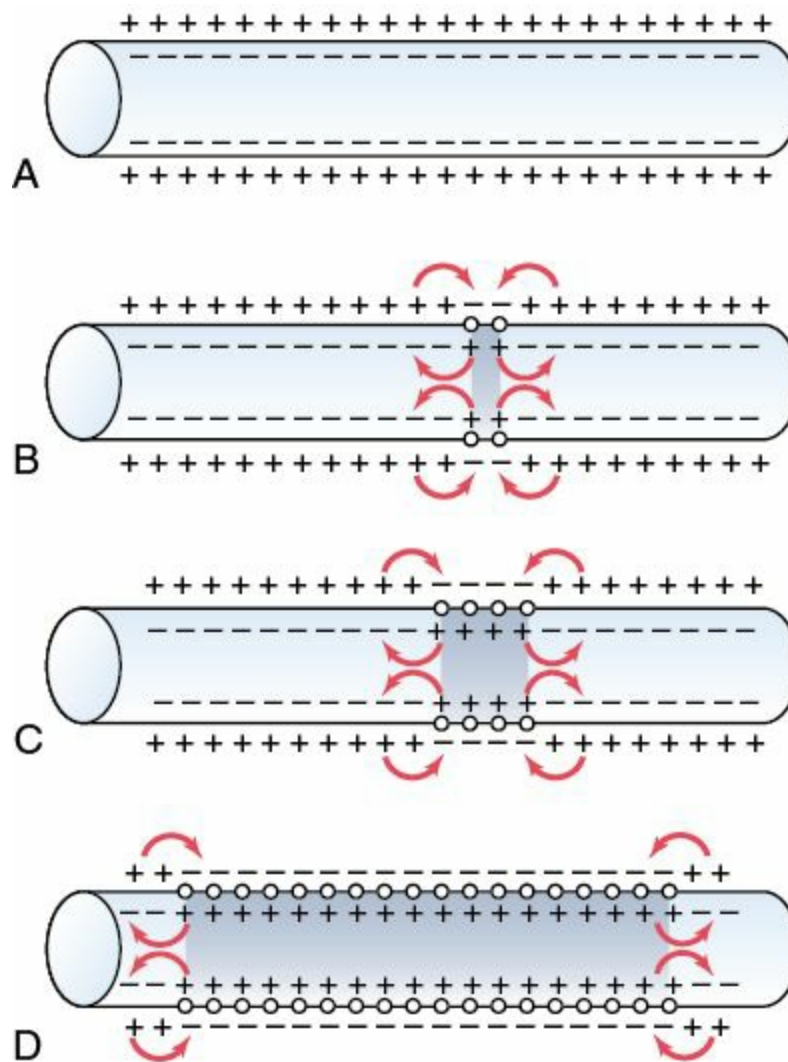



Figura 5-11. Propagação do potencial de ação em ambas as direções pela fibra condutora.

Princípio do Tudo ou Nada. Uma vez em que o potencial de ação foi gerado em algum lugar da membrana da fibra normal, o processo de despolarização trafega por toda a membrana, se as condições forem adequadas, ou não se propaga de qualquer modo, se as condições não forem adequadas. Esse princípio é conhecido como *princípio do tudo ou nada*, e se aplica a todos os tecidos excitáveis normais. Ocasionalmente, o potencial de ação atinge uma região da membrana que não gera voltagem suficiente para estimular a área seguinte da membrana. Quando essa situação ocorre, a propagação da despolarização é interrompida. Por conseguinte, para que ocorra propagação contínua do impulso, a proporção entre o potencial de ação e o limiar de excitação deve ser sempre maior que 1. Esse requisito “maior que 1” é referido como *fator de segurança* para a propagação.

RESTABELECIMENTO DOS GRADIENTES IÔNICOS DO SÓDIO E DO POTÁSSIO APÓS O TÉRMINO DO POTENCIAL DE AÇÃO — A IMPORTÂNCIA DO METABOLISMO ENERGÉTICO

A transmissão de cada potencial de ação ao longo da fibra nervosa reduz muito pouco a diferença de concentração de sódio e potássio dentro e fora da membrana, devido à difusão para o interior dos íons sódio durante a despolarização, e pela difusão para o exterior dos íons potássio durante a repolarização. Para um só potencial de ação, esse efeito é tão pequeno que não pode ser medido. Na verdade, 100.000 a 50 milhões de impulsos podem ser transmitidos por fibras nervosas calibrosas antes que as diferenças de concentração atinjam o ponto em que cessa a condução dos potenciais de ação. Ainda assim, com o passar do tempo, é necessário o restabelecimento das diferenças de concentração entre o sódio e o potássio, o que se consegue pela ação da bomba de Na^+-K^+, da mesma maneira como descrito anteriormente para o estabelecimento original do potencial de repouso. Ou seja, os íons sódio que se difundiram para o interior da célula, durante o potencial de ação, e os íons potássio que se difundiram para o exterior devem retornar aos seus estados originais pela bomba de Na^+-K^+. Como essa bomba requer energia para seu funcionamento, essa "recarga" da fibra nervosa é um processo metabólico ativo, usando energia derivada do trifosfato de adenosina do sistema de energia da célula. A Figura 5-12 mostra que a fibra nervosa produz um aumento de calor durante a recarga que é uma medida do consumo de energia, quando a frequência dos impulsos nervosos aumenta.

Característica especial da bomba da Na^+-K^+-adenosina trifosfatase é que o grau de sua atividade é intensamente estimulado quando ocorre acúmulo excessivo de íons sódio no interior da membrana celular. Na verdade, a atividade da bomba aumenta aproximadamente em proporção à terceira potência da concentração intracelular do sódio. A medida em que a concentração interna de sódio aumenta por 10 a 20 mEq/L, a atividade da bomba não apenas duplica, mas aumenta por cerca de oito vezes. Portanto, é fácil de entender como o processo de "recarga" da fibra nervosa pode ser posto rapidamente em ação, toda vez que as diferenças de concentrações dos íons sódio e potássio, através da membrana, comecem a "diminuir".

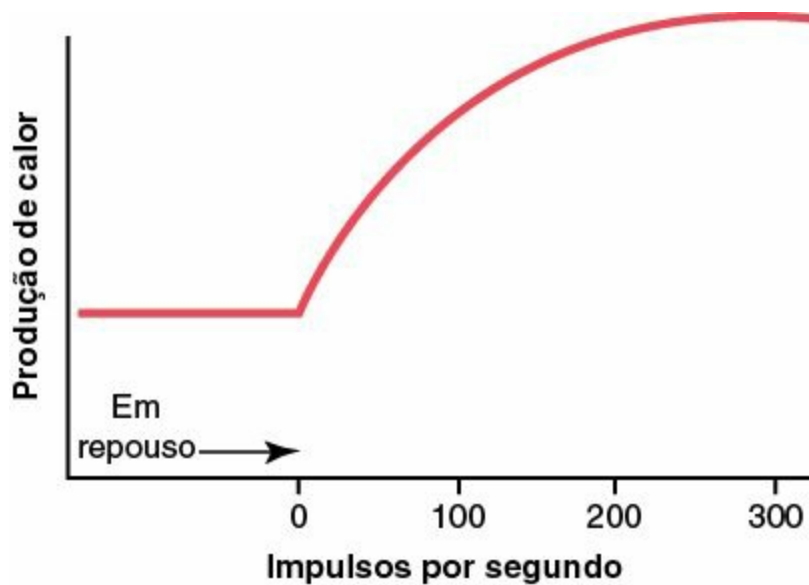



Figura 5-12. Produção de calor pela fibra nervosa em repouso e com aumento progressivo da frequência de estimulação.

O PLATÔ EM ALGUNS POTENCIAIS DE AÇÃO

Em alguns casos, a membrana estimulada não se repolariza imediatamente após a despolarização; ao contrário, o potencial permanece como platô perto do pico do potencial em ponta, por vários milissegundos e somente então é que se inicia a repolarização. Esse platô é mostrado na Figura 5-13; pode-se ver facilmente que o platô prolonga muito o período de despolarização. Esse tipo de potencial de ação se dá nas fibras musculares do coração, onde o platô dura por período de 0,2 a 0,3 segundo e faz com que a contração dos músculos do coração dure por esse mesmo período de tempo.

A causa do platô é combinação de vários fatores. Primeiro, no músculo do coração, dois tipos de canais participam do processo de despolarização: (1) os canais usuais de sódio, regulados pela voltagem, conhecidos como *canais rápidos*; e (2) os canais de cálcio-sódio regulados pela voltagem (*canais de cálcio de tipo L*), conhecidos como *canais lentos*. A abertura dos canais rápidos causa a parte em ponta (*spike*) do potencial de ação, enquanto a morosa e prolongada abertura dos canais lentos de cálcio-sódio permite, principalmente, o influxo de íons cálcio para a fibra, sendo responsável, em grande parte, pelo platô do potencial de ação.

O segundo fator, que pode ser parcialmente responsável pelo platô, é que a abertura dos canais de potássio regulados pela voltagem é mais lenta do que a usual, em geral só se abrindo de modo completo até o final do platô. Isso retarda o retorno do potencial de membrana a seu valor negativo normal de −80 a −90 milivolts. O platô termina quando se fecham os canais de cálcio-sódio e aumenta a permeabilidade aos íons potássio.

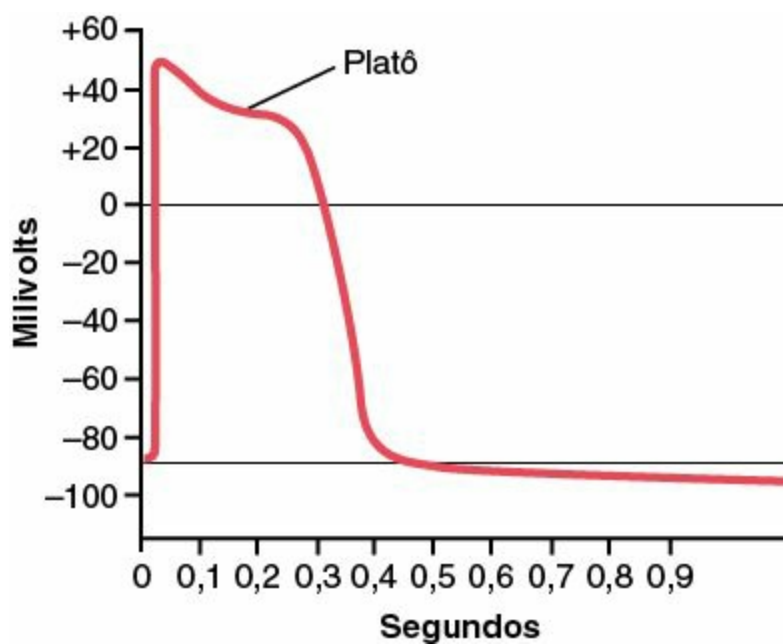



Figura 5-13. Potencial de ação (em milivolts) de fibra de Purkinje do coração, mostrando um "platô".

RITMICIDADE DE ALGUNS TECIDOS EXCITÁVEIS — DESCARGA REPETITIVA

Descargas repetitivas espontâneas ocorrem normalmente no coração, na maior parte dos músculos lisos, e em muitos neurônios do sistema nervoso central. Essas descargas rítmicas causam (1) o batimento ritmado do coração; (2) o peristaltismo rítmico dos intestinos; e (3) alguns eventos neuronais, como o controle ritmado da respiração.

Quase todos os outros tecidos excitáveis podem descarregar repetitivamente se o limiar de excitabilidade dos tecidos celulares for suficientemente reduzido. Por exemplo, mesmo as fibras nervosas mais calibrosas e as fibras dos músculos esqueléticos que são normalmente muito estáveis descarregam de forma repetitiva quando colocadas em solução contendo a substância *veratridina*, que ativa os canais do íon sódio ou quando a concentração dos íons cálcio cai abaixo de valor crítico, o que aumenta a permeabilidade da membrana ao sódio.

O Processo de Reexcitação Necessário para a Ritmicidade Espontânea. Para que ocorra a ritmicidade espontânea, a membrana, mesmo em seu estado natural, deve ser suficientemente permeável aos íons sódio (ou aos íons cálcio e sódio, pelos canais lentos de cálcio-sódio), para permitir a despolarização automática da membrana. Assim, a Figura 5-14 mostra que o potencial de "repouso" da membrana no centro de controle do ritmo cardíaco é de somente −60 a −70 milivolts que não é uma voltagem negativa suficiente para manter os canais de sódio e cálcio totalmente fechados. Por essa razão, a seguinte sequência ocorre: (1) alguns íons sódio e cálcio fluem para o interior; (2) essa atividade aumenta a voltagem da membrana na direção positiva, o que aumenta ainda mais a permeabilidade da membrana; (3) ainda mais íons fluem para dentro; e (4) a

permeabilidade aumenta mais e mais, até que o potencial de ação é gerado. Então, ao final do potencial de ação, a membrana se repolariza. Após outro retardo de alguns milissegundos ou segundos, a excitabilidade espontânea causa nova despolarização, e novo potencial de ação ocorre espontaneamente. Esse ciclo continua ininterruptamente, causando a excitação rítmica autoinduzida dos tecidos excitáveis.

Por que a membrana do centro de controle do coração não se despolariza logo após ter se repolarizado, em vez de retardar, por quase um segundo, antes do início do próximo potencial de ação? A resposta pode ser encontrada pela observação da curva rotulada como "condutância do potássio" na Figura 5-14. Essa curva mostra que, perto do término de cada potencial de ação e persistindo por um breve período após, a membrana torna-se mais permeável aos íons potássio. O aumento do efluxo dos íons potássio transfere um número enorme de cargas positivas para fora da membrana, deixando o interior da fibra muito mais negativo do que deveria acontecer. Essa condição continua por cerca de 1 segundo, após o término do potencial de ação antecedente, e, desse modo, desloca o potencial de membrana para valor mais próximo do potencial de Nernst para o potássio. Esse é o estado referido como *hiperpolarização,* mostrado também na Figura 5-14. Enquanto persistir esse estado, a autorreexcitação não vai ocorrer. Entretanto, a condutância excessiva de potássio (e o estado de hiperpolarização) desaparece gradualmente, como mostrado na figura, depois que cada potencial de ação termina, permitindo de novo que o potencial de membrana aumente de novo até seu *limiar* de excitação. Então, de repente ocorre novo potencial de ação e o processo acontece outra vez e assim por diante.

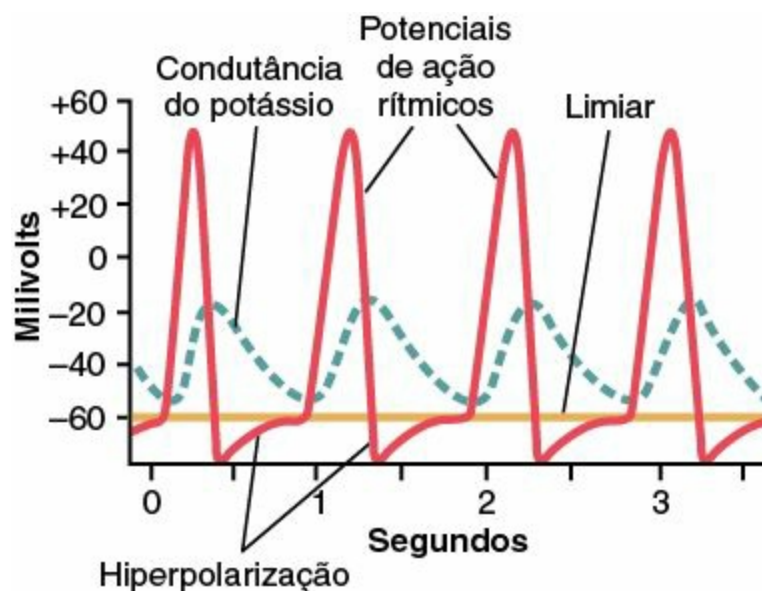



Figura 5-14. Potenciais de ação rítmicos (em milivolts) semelhantes aos registrados no centro de controle rítmico do coração. Note suas relações com a condutância do potássio e com o estado de hiperpolarização.

CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DA TRANSMISSÃO DOS SINAIS NOS TRONCOS NERVOSOS

Fibras Nervosas Mielinizadas e Amielinizadas. A Figura 5-15 mostra um corte transversal de típico nervo pequeno, revelando muitas fibras nervosas calibrosas que constituem a maior parte da área desse corte transversal. No entanto, olhar mais cuidadoso revela grande número de fibras muito delgadas localizadas entre as fibras mais grossas. As fibras calibrosas são *mielinizadas*, e as mais delgadas são *amielinizadas*. A maioria dos troncos nervosos contém cerca de duas vezes mais fibras amielinizadas do que fibras mielinizadas.

A Figura 5-16 mostra uma fibra mielinizada típica. A parte central da fibra é o *axônio*, e a membrana do axônio é a membrana que, de fato, conduz o potencial de ação. O axônio é cheio em sua parte central por *axoplasma*, que é um líquido intracelular víscido. Em volta do axônio existe a *bainha de mielina*, que é frequentemente mais espessa que o próprio axônio. A cada 1 a 3 milímetros da extensão da bainha de mielina existe um *nodo de Ranvier*.

A bainha de mielina é depositada em torno do axônio pelas células de Schwann da seguinte maneira: a membrana das células de Schwann primeiro envolve o axônio. Em seguida, as células de Schwann giram muitas vezes em torno do axônio, formando camadas múltiplas de membrana celular de Schwann, contendo a substância lipídica *esfingomielina*. Essa substância é excelente isolante elétrico, reduzindo o fluxo iônico através da membrana por cerca de 5.000 vezes. Na junção entre duas células de Schwann sucessivas, ao longo do axônio, existe área não isolada, com comprimento de 2 a 3 *micrô*metros, por onde os íons ainda podem passar facilmente através da membrana do axônio, do líquido extracelular para o intracelular, dentro do axônio. Essa área forma o *nodo de Ranvier*.

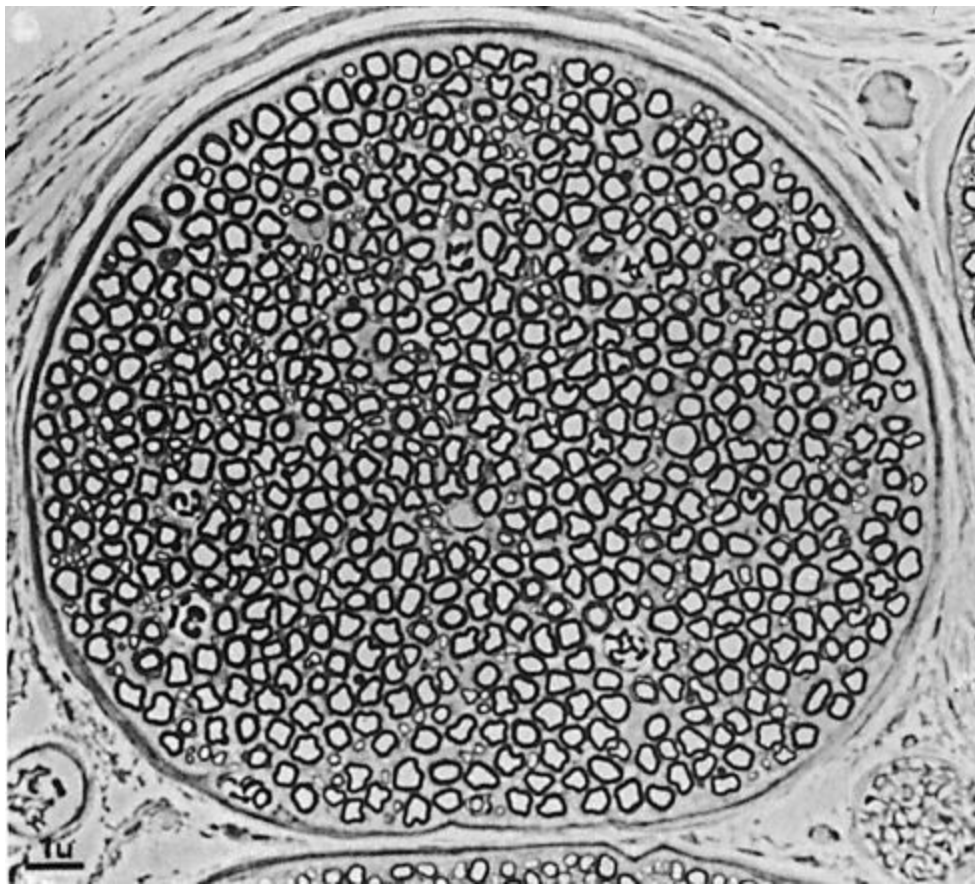



Figura 5-15. Corte transversal de pequeno tronco nervoso contendo fibras mielinizadas e amielinizadas.

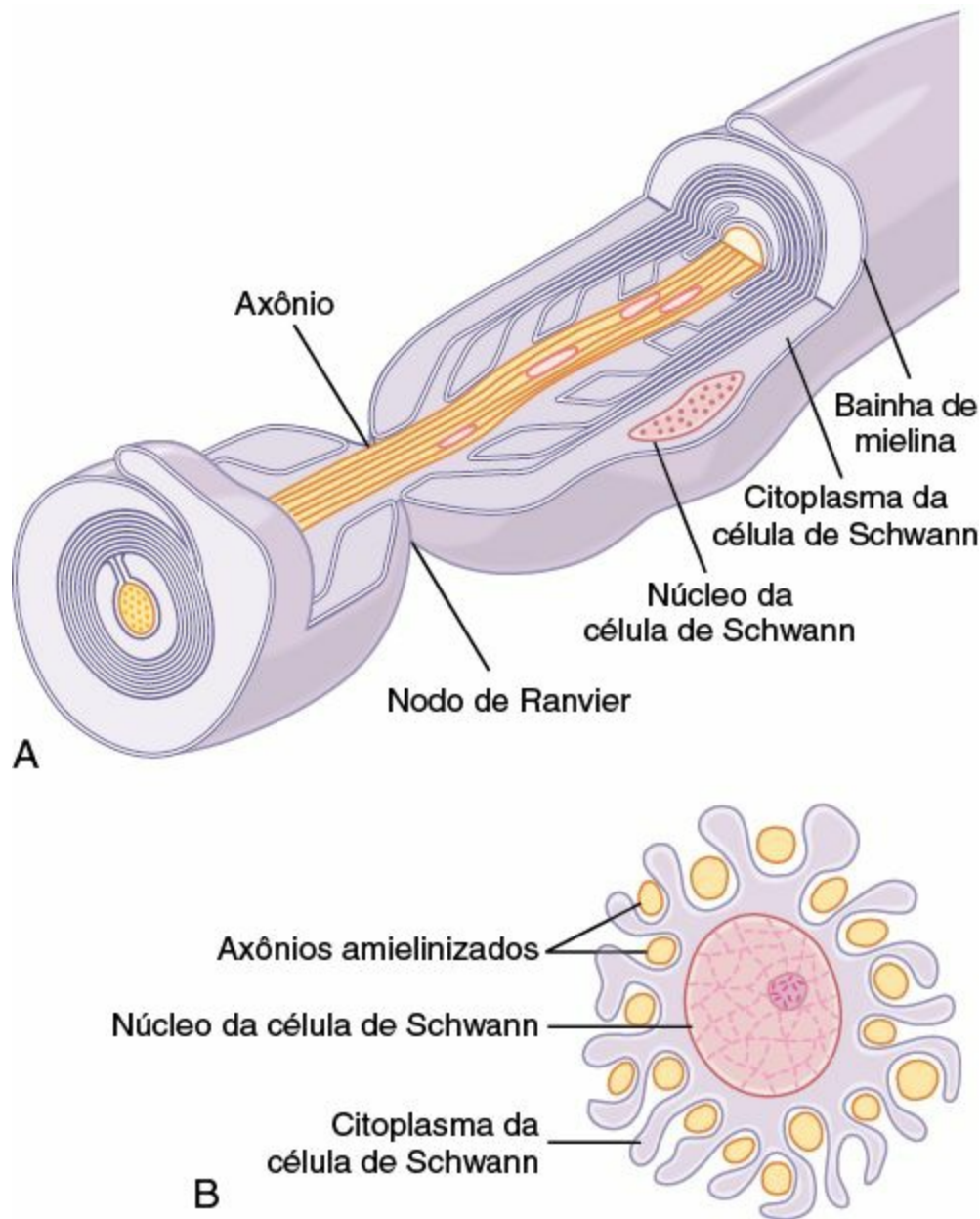



Figura 5-16. Função da célula de Schwann no isolamento das fibras nervosas. **A,** Revestimento da membrana da célula de Schwann, em torno de um axônio calibroso para formar a bainha de mielina da fibra nervosa mielinizada. **B,** Revestimento parcial da membrana e do citoplasma da célula de Schwann em torno de várias fibras nervosas amielinizadas (mostrado em corte transversal). *(A, Modificada de Leeson TS, Leeson R: Histology. Philadelphia: WB Saunders,1979.)*

Condução "Saltatória" de Nodo a Nodo nas Fibras Mielinizadas. Mesmo que quase nenhum íon possa fluir através das grossas bainhas de mielina dos nervos mielinizados, eles podem passar com facilidade através dos nodos de Ranvier. Assim, potenciais de ação *só ocorrem nos nodos de Ranvier*. Os potenciais de ação são, então, conduzidos de nodo para nodo, como mostra a Figura 5-17; esse tipo de condução é chamado *condução saltatória*. Ou seja, a corrente elétrica flui pelo líquido extracelular que circunda a parte externa da bainha de mielina, assim como pelo axoplasma dentro do axônio, de nodo a nodo, excitando os nodos sucessivos, um após o outro. Desse modo, os impulsos nervosos saltam ao longo da fibra nervosa, o que dá origem ao termo "saltatória".

A condução saltatória é de grande valor por duas razões. Primeira, ao fazer com que o processo de despolarização pule longos trechos ao longo do eixo da fibra nervosa, esse mecanismo aumenta a

velocidade da transmissão nervosa nas fibras mielinizadas por 5 a 50 vezes. Segunda, a condução saltatória conserva energia para o axônio porque somente os nodos se despolarizam, permitindo talvez perda apenas de íons até 100 vezes menor da que seria necessária e, por conseguinte, requerendo menos gasto de energia para restabelecer as diferenças de concentração de sódio e potássio através da membrana, após série de impulsos nervosos.

O excelente isolamento produzido pela membrana de mielina e a redução de 50 vezes da capacitância dessa membrana também permitem que a repolarização ocorra com transferência muito pequena de íons.

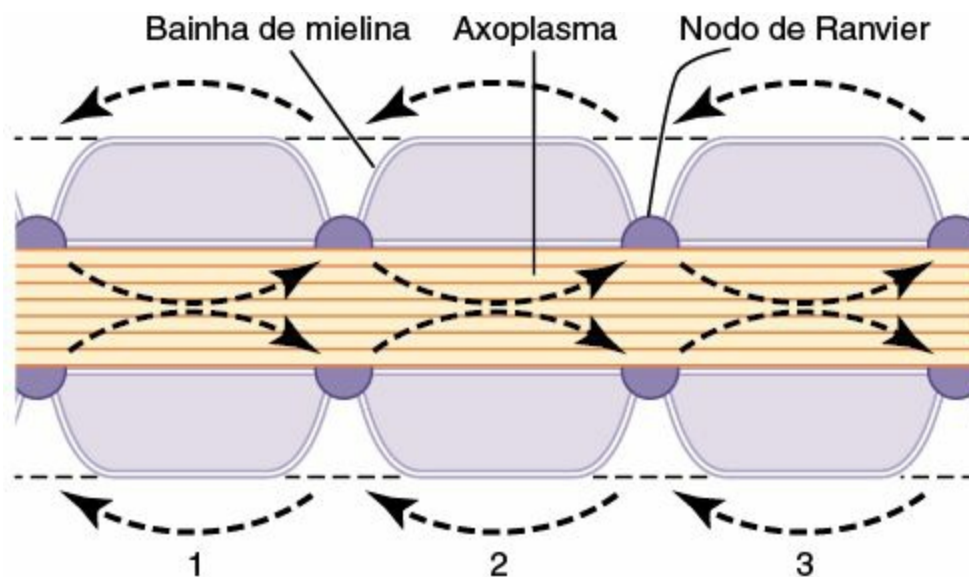



Figura 5-17. Condução saltatória pelo axônio mielinizado. O fluxo de corrente elétrica de nodo a nodo é indicado pelas setas.

Velocidade de Condução nas Fibras Nervosas. A velocidade de condução dos potenciais de ação nas fibras nervosas varia do mínimo de 0,25 m/s nas fibras amielínicas mais delgadas, até o máximo de 100 m/s (um valor superior ao comprimento de um campo de futebol em um segundo) nas fibras mielinizadas mais calibrosas.

EXCITAÇÃO — O PROCESSO DE GERAÇÃO DO POTENCIAL DE AÇÃO

Basicamente, qualquer fator que promova a difusão de grande número de íons sódio para o interior da célula pode desencadear a abertura regenerativa automática dos canais de sódio. Essa abertura regenerativa automática pode resultar de distúrbio *mecânico* da membrana, de efeitos *químicos* na membrana, ou da passagem de *eletricidade* através da membrana. Todas essas abordagens são utilizadas, em pontos distintos do corpo, para fazer surgir o potencial de ação muscular ou nervoso: a pressão mecânica para excitar as terminações sensoriais nervosas na pele, os neurotransmissores químicos para transmitir sinais de um neurônio para o próximo no cérebro, e a corrente elétrica para transmitir sinais entre as sucessivas células musculares no coração e no intestino. Para o propósito

de compreender o processo da excitação, começaremos discutindo os princípios da estimulação elétrica.

Excitação da Fibra Nervosa por um Eletródio Metálico com Carga Negativa. O meio usual para excitar um nervo ou músculo nos laboratórios experimentais é aplicar eletricidade à superfície do nervo ou do músculo, por meio de dois pequenos eletródios, um dos quais tem carga negativa e o outro carga positiva. Quando se aplica eletricidade dessa maneira, a membrana excitável é estimulada no eletródio negativo.

Esse efeito ocorre pelo seguinte motivo: lembre-se de que o potencial de ação é iniciado pela abertura dos canais de sódio regulados pela voltagem. Posteriormente, um maior número desses canais é aberto pela redução da voltagem elétrica normal de repouso através da membrana. Isto é, a corrente negativa do eletródio diminui a voltagem do lado de fora da membrana até valor negativo próximo à voltagem do potencial negativo dentro da fibra. Esse efeito reduz a voltagem elétrica através da membrana, permitindo que os canais de sódio se abram, resultando no potencial de ação. De modo contrário, no eletródio positivo, a injeção de cargas positivas no lado externo da membrana nervosa aumenta a diferença de voltagem através da membrana em vez de reduzi-la. Esse efeito causa o estado de hiperpolarização que na verdade diminui a excitabilidade da fibra, em vez de causar o potencial de ação.

O Limiar para a Excitação e o "Potencial Local Agudo". Estímulo negativo fraco pode não ser suficiente para excitar a fibra. Todavia, quando a voltagem do estímulo é aumentada, atinge-se valor no qual ocorre excitação. A Figura 5-18 mostra o efeito de estímulos aplicados sucessivamente, de intensidade progressivamente crescente. Um estímulo muito fraco no ponto A faz com que o potencial de membrana varie de –90 para –85 milivolts, mas essa não é a alteração suficiente para que o processo regenerativo automático do potencial de ação se desenvolva. No ponto B, o estímulo é maior, mas de novo a intensidade ainda não é suficiente. Contudo, esse estímulo modifica o potencial de membrana local, por período de 1 milissegundo ou mais após esses dois estímulos fracos. Essas alterações dos potenciais locais são referidas como *potenciais locais agudos*, e quando deixam de desencadear o potencial de ação, elas são designadas como *potenciais subliminares agudos*.

No ponto C da Figura 5-18, o estímulo é ainda mais intenso. Agora o potencial local atingiu nitidamente o nível necessário para a produção do potencial de ação, conhecido por *nível limiar*, mas o potencial de ação só ocorre após pequeno "período latente". No ponto D, o estímulo é ainda mais forte, o potencial agudo local é também mais intenso, e o potencial de ação acontece em menos tempo do que o período latente.

Assim, essa figura mostra que até mesmo estímulos muito fracos causam alteração local do potencial da membrana, mas a amplitude do potencial local deve aumentar até o nível limiar para que seja produzido o potencial de ação.

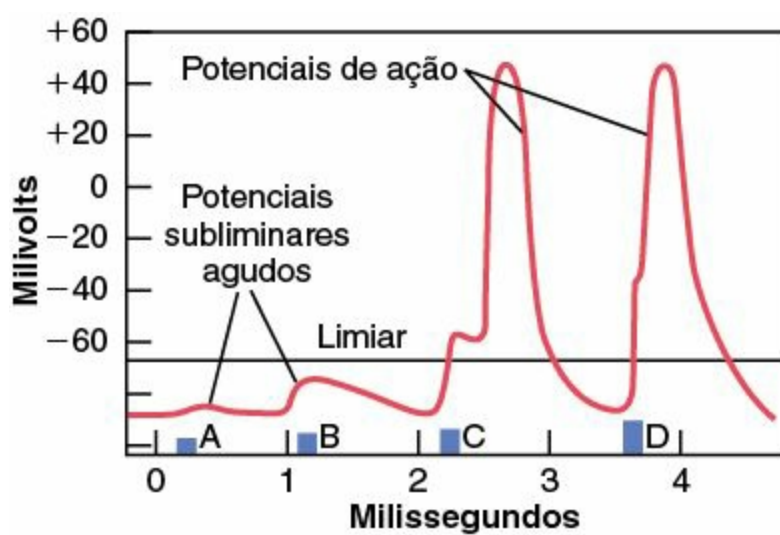



Figura 5-18. Efeito de voltagens crescentes do estímulo para produzir um potencial de ação. Note o desenvolvimento de "potenciais sublimiares agudos", quando os estímulos estão abaixo do valor limiar necessário para produzir um potencial de ação.

"PERÍODO REFRATÁRIO" APÓS O POTENCIAL DE AÇÃO, DURANTE O QUAL UM NOVO ESTÍMULO NÃO PODE SER EVOCADO

Novo potencial de ação não pode ocorrer na fibra excitável enquanto a membrana ainda estiver despolarizada pelo potencial de ação precedente. A razão para essa restrição é que logo após o potencial de ação ser desencadeado, os canais de sódio (ou canais de cálcio, ou ambos) ficam inativos, e qualquer quantidade de sinal excitatório aplicado a esses canais, nesse momento, não vai abrir as comportas de inativação. A única condição que permitirá sua reabertura é o retorno do potencial de membrana ao valor original, ou próximo disso, do potencial de repouso da membrana. Então, em pequena fração de segundo, as comportas de inativação dos canais se abrem, e novo potencial de ação pode ser iniciado.

O período durante o qual o segundo potencial de ação não pode ser produzido mesmo com estímulo muito intenso é designado como *período refratário absoluto*. Esse período para as fibras nervosas mielinizadas mais calibrosas é cerca de 1/2.500 segundo. Portanto, pode-se prontamente calcular que esse tipo de fibra pode transmitir cerca de no máximo 2.500 impulsos por segundo.

Inibição da Excitabilidade — "Estabilizadores" e Anestésicos Locais

Em contraste com os fatores que aumentam a excitabilidade nervosa, ainda outros, conhecidos como *fatores estabilizadores da membrana*, *podem diminuir a excitabilidade*. Por exemplo, uma *alta concentração de íons cálcio no líquido extracelular* diminui a permeabilidade para os íons sódio, ao mesmo tempo reduzindo a excitabilidade. Por essa razão, os íons cálcio são ditos serem "estabilizadores".

Anestésicos Locais. Entre os estabilizadores mais importantes estão as muitassubstâncias usadas clinicamente como anestésicos locais, incluindo a *procaína* e a *tetracaína*. A maioria dessas substâncias atua diretamente sobre as comportas de ativação dos canais de sódio, dificultando, de forma muito acentuada, a abertura dessas comportas, e, desse modo, reduzindo a excitabilidade da membrana. Quando a excitabilidade tiver diminuído, de modo que a proporção entre a *intensidade do potencial de ação e o limiar da excitabilidade* (conhecida como o "fator de segurança") fique reduzida para menos de 1,0, os impulsos nervosos deixam de

passar pelos nervos anestesiados.

Bibliografia

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Bean BP: The action potential in mammalian central neurons. Nat Rev Neurosci 8:451, 2007.

Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. Physiol Rev 89:847, 2009.

Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function. Neuron 61:820, 2009.

Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. Physiol Rev 89:411, 2009.

Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon physiology. Physiol Rev 91:555, 2011.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. Nat Rev Neurosci 14:49, 2013.

Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. J Physiol (Lond) 117:500, 1952.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels. Nat Rev Neurosci 10:475, 2009.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

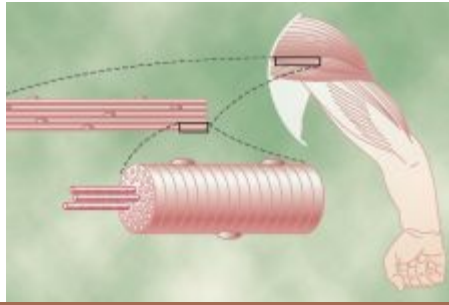
Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. Physiol Rev 83:117, 2003.

Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. Nat Rev Neurosci 12:968, 2003.

Rasband MN: The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. Nat Rev Neurosci 11:552, 2010.

Ross WN: Understanding calcium waves and sparks in central neurons. Nat Rev Neurosci 13:157, 2012.

Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. Curr Opin Neurobiol 16:508, 2006.

Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. Physiol Rev 88:1407, 2008.

CAPÍTULO 6

Contração do Músculo Esquelético

Cerca de 40% do corpo são compostos por músculo esquelético, e talvez outros 10% por músculo liso e cardíaco. Alguns dos princípios básicos da contração se aplicam a todos esses diferentes tipos de músculos. Neste Capítulo, a função do músculo esquelético é considerada como tema principal; as funções específicas do músculo liso são discutidas no Capítulo 8, e as do músculo cardíaco, no Capítulo 9.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

FIBRA DO MÚSCULO ESQUELÉTICO

A Figura 6-1 apresenta a organização do músculo esquelético, demonstrando que todos esses músculos são compostos por inúmeras fibras, com diâmetro de 10 a 80 micrômetros. Cada uma dessas fibras é formada por subunidades sucessivamente ainda menores, também mostradas na Figura 6-1 e descritas nos parágrafos seguintes.

Na maioria dos músculos esqueléticos, cada fibra se prolonga por todo o comprimento do músculo. Exceto por 2% das fibras, cada uma, em geral, é inervada por apenas uma terminação nervosa, situada perto do meio da fibra.

O Sarcolema é a Membrana Delgada que Reveste a Fibra Muscular Esquelética. O sarcolema é a membrana celular da fibra muscular. Ele consiste em verdadeira membrana celular, chamada *membrana plasmática*, e com revestimento de fina camada de material polissacarídeo

contendo muitas fibrilas colágenas delgadas. Em cada extremidade da fibra muscular, essa camada superficial do sarcolema funde-se com uma fibra do tendão. As fibras do tendão, por sua vez, se agrupam em feixes para formar os tendões dos músculos que depois ligam os músculos aos ossos.

Miofibrilas são Compostas por Filamentos de Actina e de Miosina. Cada fibra muscular contém centenas a milhares de *miofibrilas*, demonstradas na vista de corte transversal da Figura 6-1C. Cada miofibrila (Fig. 6-1D e E) é composta por cerca de 1.500 *filamentos de miosina* adjacentes e por 3.000 *filamentos de actina*, longas moléculas de proteínas polimerizadas responsáveis pelas contrações reais musculares. Isso pode ser visto no corte longitudinal da micrografia eletrônica da Figura 6-2 e representado diagramaticamente na Figura 6-1, partes E a L. Os filamentos mais espessos nesse diagrama são *miosina*, e os filamentos mais finos são *actina*.

Note na Figura 6-1E que os filamentos de miosina e actina estão parcialmente interdigitados, fazendo com que a miofibrila alterne faixas escuras e claras, como ilustrado na Figura 6-2. As faixas claras só contêm filamentos de actina, sendo conhecidas como *faixas I*, por serem *isotrópicas* à luz polarizada. As faixas escuras contêm filamentos de miosina, assim como as extremidades dos filamentos de actina, onde se superpõem aos de miosina, sendo chamadas *faixas A*, por serem *anisotrópicas* à luz polarizada. Note, também, as pequenas projeções laterais dos filamentos de miosina na Figura 6-1E e L. Essas projeções são as *pontes cruzadas*. E são as interações entre os filamentos de actina e as pontes cruzadas que causam as contrações.

A Figura 6-1E mostra também que as extremidades dos filamentos de actina estão ligadas ao *disco Z*. Desse disco, esses filamentos se estendem em ambas as direções para se interdigitarem com os filamentos de miosina. O disco *Z*, composto por proteína filamentosa diferente dos filamentos de actina e miosina cruza transversalmente toda a miofibrila e igualmente de forma transversa de miofibrila para miofibrila, conectando as miofibrilas umas às outras, por toda fibra muscular. Por essa razão, a fibra muscular, em sua espessura, apresenta faixas claras e escuras, como o fazem as miofibrilas individuais. Essas faixas dão aos músculos esqueléticos e cardíacos sua aparência estriada.

O segmento da miofibrila (ou de toda a fibra muscular) situado entre dois discos *Z* sucessivos é referido como *sarcômero*. Quando a fibra muscular está contraída, como mostra a parte inferior da Figura 6-5, o comprimento do sarcômero é de cerca de 2 micrômetros. Nesse comprimento, os filamentos de actina se sobrepõem completamente aos filamentos de miosina, e as pontas dos filamentos de actina estão quase começando a se sobrepor. Será visto adiante que, nesse comprimento, o músculo é capaz de gerar sua força máxima de contração.

MÚSCULO
ESQUELÉTICO
A
Músculo
B
Fascículo muscular
C
Fibra muscular
Disco
Z
Faixa
A
Faixa
I
Miofibrila
D
Disco
Z
Faixa
A
Faixa
I
Zona H
Zona H
Linha M
Z
Sarcômero
Z
E
H
Miofilamentos
F
G
H
I
Moléculas de actina G
J
Filamentos de actina F
K
L
Filamentos de miosina
Molécula de miosina
M
N
Meromiosina
leve
Meromiosina
pesada

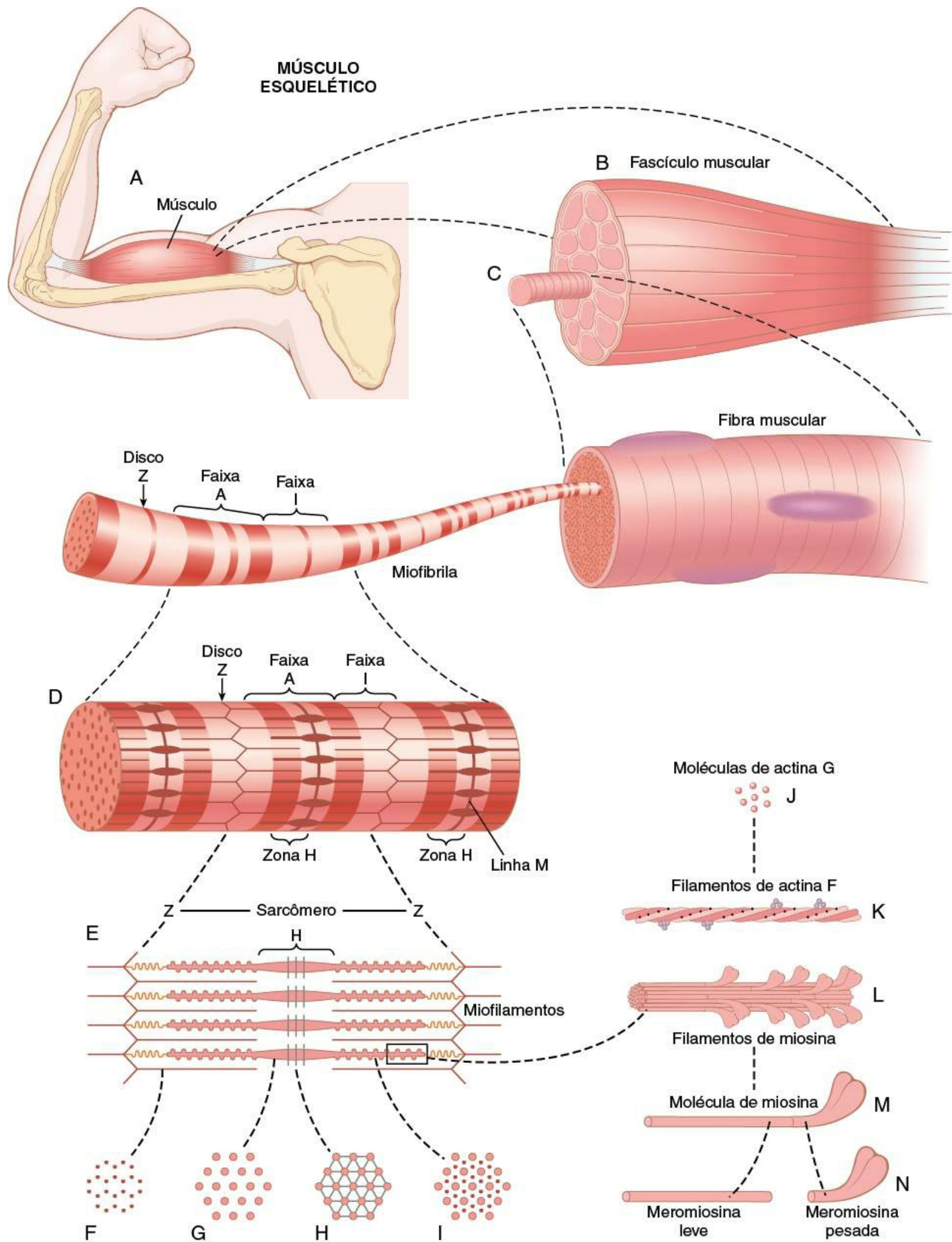



Figura 6-1. Organização do músculo esquelético do nível macroscópico ao molecular. As letras *F*, *G*, *H* e *I* são cortes transversais nos níveis indicados.

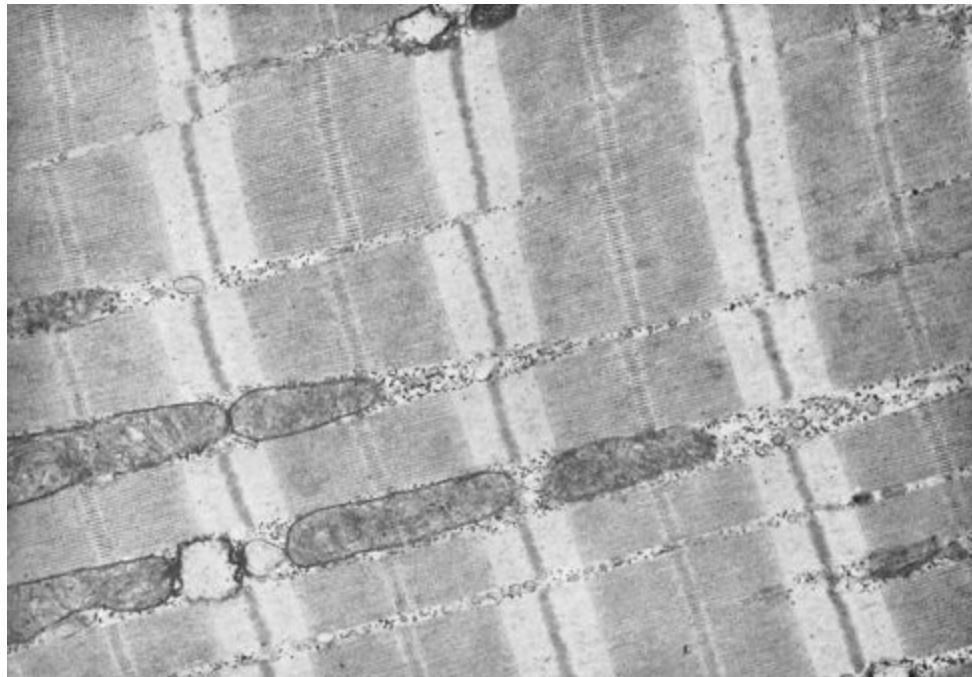



Figura 6-2. Micrografia eletrônica das miofibrilas musculares mostrando detalhadamente a organização dos filamentos de actina e miosina. Note as mitocôndrias situadas entre as miofibrilas. *(De Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)*

Moléculas Filamentosas de Titina mantêm os Filamentos de Miosina em seus Lugares. O posicionamento lado a lado dos filamentos de miosina e actina é mantido por meio de um grande número de moléculas filamentares da proteína chamada *titina* (Fig. 6-3). Cada molécula de titina tem peso molecular de cerca de 3 milhões, o que faz dela a maior molécula de proteína no corpo. Também por ser filamentar é *muito flexível*. Essa flexibilidade das moléculas de titina atua como arcabouço, que mantém os filamentos de miosina e actina em seus lugares, de modo que a maquinaria contrátil possa entrar em ação. Uma extremidade da molécula de titina é elástica, estando fixada ao disco Z, atuando como mola e variando seu comprimento conforme o sarcômero contrai e relaxa. A outra parte da molécula de titina a ancora nos filamentos grossos de miosina. A própria molécula de titina também parece servir como molde para a formação inicial de partes dos filamentos contráteis do sarcômero, em especial para os filamentos de miosina.

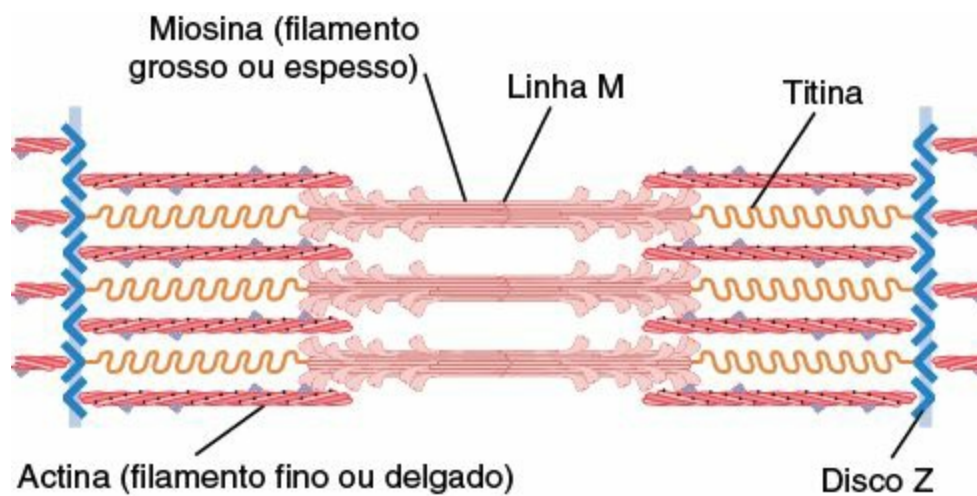



Figura 6-3. Organização das proteínas no sarcômero. Cada molécula de titina se estende do disco *Z* até a linha *M*. Parte da molécula de titina está intimamente associada ao filamento grosso de miosina, enquanto o resto da molécula é flexível e varia seu comprimento com a contração e o relaxamento do sarcômero.

O Sarcoplasma é o Líquido Intracelular entre as Miofibrilas. As inúmeras miofibrilas de cada fibra muscular ficam em suspensão, lado a lado, na fibra muscular. Os espaços entre as miofibrilas são preenchidos pelo líquido intracelular conhecido como *sarcoplasma*, contendo grande quantidade de potássio, magnésio e fosfato, além de múltiplas enzimas proteicas. Também está presente nessa substância um número imenso de *mitocôndrias*, situadas paralelas às miofibrilas. Essas mitocôndrias fornecem às miofibrilas, que se contraem, grande quantidade de energia, na forma de trifosfato de adenosina (ATP), formada pelas mitocôndrias.

O Retículo Sarcoplasmático é o Retículo Endoplasmático Especializado do Músculo Esquelético. Também no sarcoplasma, circundando as miofibrilas de cada fibra muscular, existe retículo extenso (Fig. 6-4), referido como *retículo sarcoplasmático*. Esse retículo tem organização especial que é extremamente importante para regular o armazenamento, a liberação e a recaptação de cálcio e, portanto, a contração muscular, como discutido no Capítulo 7. Os tipos de fibras musculares com contração muito rápida apresentam retículos sarcoplasmáticos especialmente muito extensos.

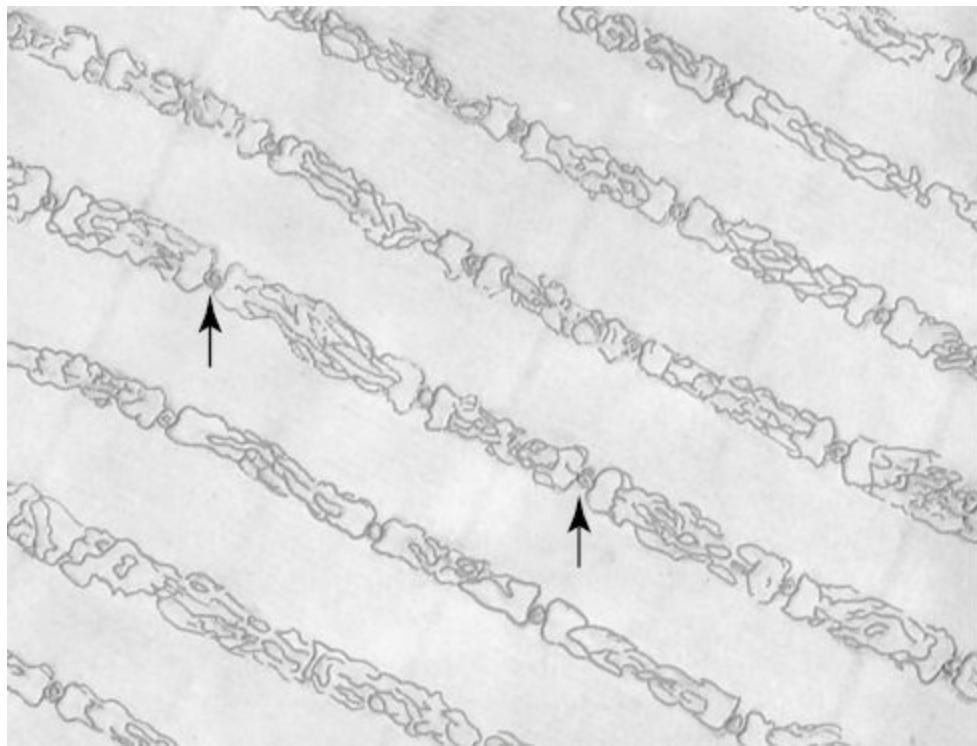



Figura 6-4. Retículo sarcoplasmático nos espaços extracelulares entre as miofibrilas mostrando o sistema longitudinal, paralelo às miofibrilas. São exibidos também em corte transversal os túbulos T (*setas*), que levam ao exterior da membrana das fibras e que são importantes condutores do sinal elétrico para o interior da fibra muscular. *(De Fawcett DW: The Cell. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)*

MECANISMO GERAL DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

O início e a execução da contração muscular ocorrem nas seguintes etapas:

1. Os potenciais de ação cursam pelo nervo motor até suas terminações nas fibras musculares.
2. Em cada terminação, o nervo secreta pequena quantidade da substância neurotransmissora *acetilcolina*.
3. A acetilcolina age em área local da membrana da fibra muscular para abrir múltiplos canais de cátion, "regulados pela acetilcolina", por meio de moléculas de proteína que flutuam na membrana.
4. A abertura dos canais regulados pela acetilcolina permite a difusão de grande quantidade de íons sódio para o lado interno da membrana das fibras musculares. Essa ação causa despolarização local que, por sua vez, produz a abertura de canais de sódio, dependentes da voltagem, que desencadeia o potencial de ação na membrana.
5. O potencial de ação se propaga por toda a membrana da fibra muscular, do mesmo modo como o potencial de ação cursa pela membrana das fibras nervosas.
6. O potencial de ação despolariza a membrana muscular, e grande parte da eletricidade do potencial de ação flui pelo centro da fibra muscular. Aí, ela faz com que o retículo sarcoplasmático libere grande quantidade de íons cálcio armazenados nesse retículo.
7. Os íons cálcio ativam as forças atrativas entre os filamentos de miosina e actina, fazendo com

que deslizem ao lado um do outro, que é o processo contrátil.

8. Após fração de segundo, os íons cálcio são bombeados de volta para o retículo sarcoplasmático pela bomba de Ca^{++} da membrana, onde permanecem armazenados até que novo potencial de ação muscular se inicie; essa remoção dos íons cálcio das miofibrilas faz com que a contração muscular cesse.

Agora será descrito o mecanismo molecular do processo de contração muscular.

MECANISMO MOLECULAR DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

A Contração Muscular ocorre por um Mecanismo de Deslizamento dos Filamentos. A Figura 6-5 demonstra o mecanismo básico da contração muscular. Ela mostra o estado relaxado de um sarcômero (na parte superior) e o estado contraído (na parte inferior). No estado relaxado, as extremidades dos filamentos de actina que se estendem de dois discos Z sucessivos mal se sobrepõem. Inversamente, no estado contraído, esses filamentos de actina são tracionados por entre os filamentos de miosina, de modo que suas extremidades se sobrepõem, umas às outras, em sua extensão máxima. Também os discos Z foram tracionados pelos filamentos de actina até as extremidades dos filamentos de miosina. Desse modo, a contração muscular ocorre por *mecanismo de deslizamento dos filamentos*.

Mas, o que faz com que os filamentos de actina deslizem por entre os filamentos de miosina? Essa ação resulta das forças geradas pela interação das pontes cruzadas dos filamentos de miosina com os filamentos de actina. Em condições de repouso, essas forças estão inativas. Mas quando um potencial de ação passa pela fibra muscular ele faz com que o retículo sarcoplasmático libere grande quantidade de íons cálcio, que rapidamente circulam pelas miofibrilas. Os íons cálcio, por sua vez, ativam as forças entre os filamentos de miosina e de actina, e a contração se inicia. Mas, energia é necessária para que o processo de contração continue. Essa energia deriva das ligações de alta energia da molécula de ATP que é degradada ao difosfato de adenosina (ADP) para liberar energia. Nas próximas seções, descrevemos esses processos moleculares de contração.

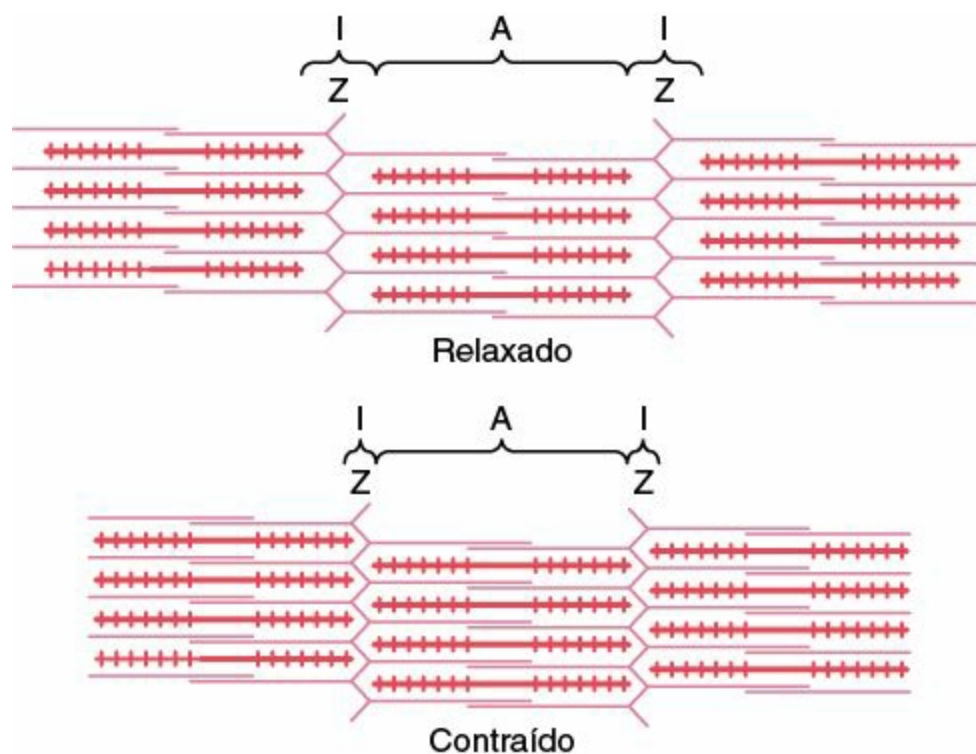



Figura 6-5. Estados contraídos e relaxados da miofibrila mostrando (*acima*) o deslizamento dos filamentos de actina (*rosa*), pelos espaços entre os filamentos de miosina (*vermelho*) e (*abaixo*) puxando as membranas Z umas contra as outras.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES DOS FILAMENTOS CONTRÁTEIS

Os Filamentos de Miosina são Compostos por Múltiplas Moléculas de Miosina. Cada uma das moléculas de miosina, mostradas na Figura 6-6A, tem peso molecular em torno de 480.000. A Figura 6-6B mostra uma molécula isolada; a Figura 6-6Bmostra a disposição de muitas moléculas para formar os filamentos de miosina, bem como a interação desses filamentos com um dos lados das extremidades de dois filamentos de actina.

A *molécula de miosina* (Fig. 6-6A) é composta por seis cadeias polipeptídicas — duas *cadeias pesadas*, cada uma com peso molecular em torno de 200.000, e quatro *cadeias leves*, com peso molecular em torno de 20.000 cada. As duas cadeias pesadas se espiralam uma com a outra, para formar dupla hélice, chamada *cauda* ou *haste* da molécula de miosina. Uma ponta de cada uma dessas cadeias é dobrada para um dos lados, formando a estrutura polipeptídica globular chamada *cabeça* da miosina. Assim, existem duas cabeças livres na extremidade livre da molécula de miosina de dupla hélice. As quatro cadeias leves também fazem parte da cabeça da miosina, duas para cada cabeça. Essas cadeias leves ajudam a regular o funcionamento da cabeça durante a contração muscular.

O *filamento de miosina* é formado por 200 ou mais moléculas individuais de miosina. A região central de um desses filamentos é mostrada na Figura 6-6B, exibindo as caudas das moléculas de miosina se agrupando em feixes para formar o *corpo* do filamento, enquanto muitas cabeças das moléculas se projetam para fora nos lados do corpo. Também partes do corpo de cada molécula de

miosina estão penduradas nas partes laterais, junto com as cabeças, formando, assim, um *braço* que estende a cabeça para fora do corpo, como mostra a figura. As projeções dos braços e das cabeças formam as *pontes cruzadas*. Cada ponte cruzada é flexível em dois locais, designados como *dobradiças* — um na junção entre o braço e o corpo do filamento de miosina, e o outro no ponto de ligação da cabeça ao braço. Os braços móveis permitem que as cabeças sejam estendidas, afastando-se do corpo do filamento de miosina, ou seja, aproximadas do corpo. Já as cabeças móveis participam, sucessivamente, do processo real da contração, discutido nas seções seguintes.

O comprimento total de cada filamento de miosina é uniforme, quase exato 1,6 micrômetro. Note, entretanto, que não existem cabeças com pontes cruzadas bem no centro do filamento de miosina, por distância de cerca de 0,2 micrômetro, porque os braços móveis se estendem para longe do centro.

Agora, para completar o quadro, o filamento de miosina é retorcido de forma que cada par sucessivo de pontes cruzadas é axialmente deslocado do par anterior por 120 graus. Essa torção assegura a extensão das pontes cruzadas em todas as direções em torno de um filamento.

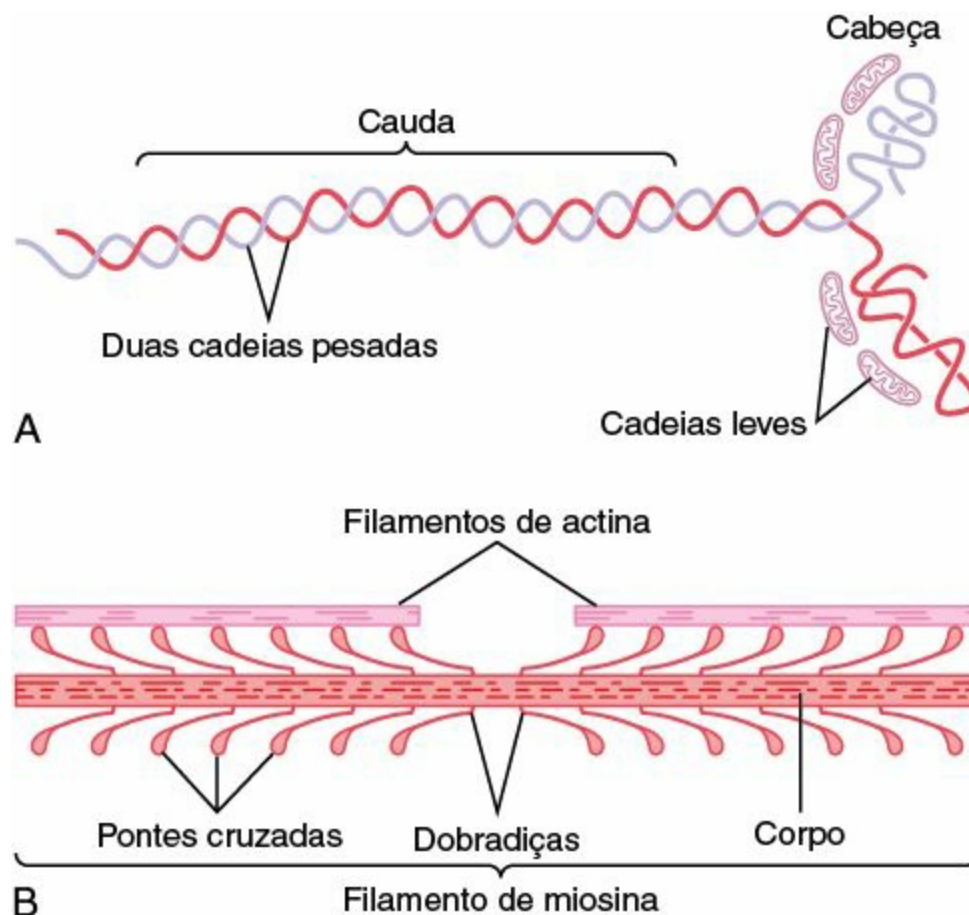



Figura 6-6. A, Molécula de miosina. **B,** Combinação de muitas moléculas de miosina para formar o filamento de miosina. São mostrados também milhares de *pontes cruzadas* de miosina e interações entre as *cabeças* das pontes com os filamentos adjacentes de actina.

Atividade da Adenosina Trifosfatase da Cabeça de Miosina. Outra característica da cabeça da miosina, fundamental para contração muscular, é sua função como uma *enzima adenosina*

trifosfatase (ATPase). Como explicado adiante, essa propriedade permite que a cabeça clive o ATP e utilize a energia derivada das ligações de alta energia do fosfato do ATP para energizar o processo de contração.

Os Filamentos de Actina são Compostos por Actina, Tropomiosina e Troponina. A viga mestra do filamento de actina é o filamento duplo e de duas moléculas de *proteína F actina*, representadas pelos dois filamentos de cor mais clara na Figura 6-7. Esses dois filamentos se enroscam, em forma de hélice, de modo semelhante ao que ocorre com as moléculas de miosina.

Cada filamento em dupla hélice da actina F é composto por *moléculas de actina G* polimerizadas, cada uma com peso molecular em torno de 42.000. Ligada a cada molécula de actina G existe uma molécula de ADP. Acredita-se que essas moléculas de ADP sejam os locais ativos, nos filamentos de actina com as quais interagem as pontes cruzadas dos filamentos de miosina para produzir a contração muscular. Os locais ativos nos dois filamentos na dupla hélice de actina F são alternados, fazendo com que por todo o filamento de actina exista um local ativo a cada 2,7 nanômetros.

Cada filamento de actina tem comprimento em torno de 1 micrômetro. A base dos filamentos de actina está fortemente inserida nos discos Z; as extremidades dos filamentos projetam-se em ambas as direções para ficarem nos espaços entre as moléculas de miosina, como mostrado na Figura 6-5.

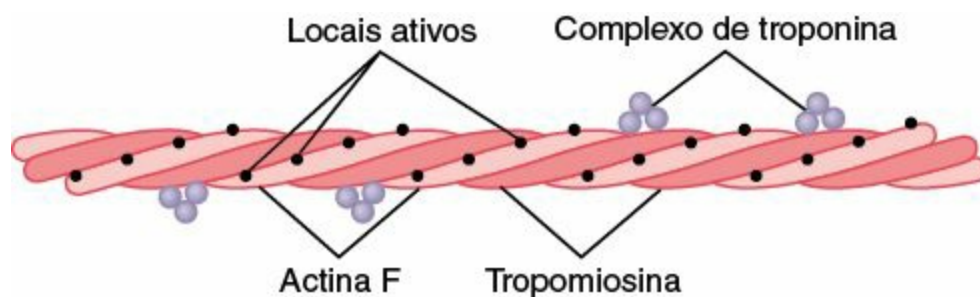



Figura 6-7. Filamento de actina, composto por dois filamentos helicoidais de moléculas de *actina F* e dois filamentos de moléculas de *tropomiosina*, que se encaixam nos sulcos entre os filamentos de actina. Ligado a uma extremidade de cada molécula de tropomiosina está o complexo de *troponina* que inicia a contração.

As Moléculas de Tropomiosina. Os filamentos de actina contêm também outra proteína, a *tropomiosina*. Cada molécula de tropomiosina tem peso molecular de 70.000 e comprimento de 40 nanômetros. Essas moléculas estão espiraladas nos sulcos da dupla hélice da actina F. Durante o período de repouso, as moléculas de tropomiosina recobrem os locais ativos de filamento de actina, de forma a impedir que ocorra atração entre os filamentos de actina e de miosina para produzir contração.

A Troponina e seu Papel na Contração Muscular. Ligado intermitentemente aos lados das moléculas de tropomiosina existe ainda outro tipo de molécula de proteína, referida como *troponina*. Essas moléculas proteicas são, na realidade, complexos de três subunidades proteicas frouxamente

ligadas, cada uma com participação específica na regulação da contração muscular. Uma das subunidades (troponina I) tem forte afinidade com a actina, outra (troponina T) com a tropomiosina e a terceira (troponina C) com os íons cálcio. Admite-se que esse complexo seja responsável pela ligação da tropomiosina com a actina. Acredita-se que a forte afinidade da troponina pelos íons cálcio seja o evento que desencadeia o processo da contração, como explicado na próxima seção.

A Interação de um Filamento de Miosina com Dois Filamentos de Actina e com os Íons Cálcio para Causar a Contração

Inibição do Filamento de Actina pelo Complexo Troponina-Tropomiosina. O filamento puro de actina, na falta do complexo troponina-tropomiosina (mas em presença de íons magnésio e de ATP), se liga instantânea e fortemente às cabeças das moléculas de miosina. Então, se o complexo troponina-tropomiosina for adicionado ao filamento de actina, a união entre a miosina e a actina não ocorre. Por isso, acredita-se que os locais ativos do filamento normal de actina no músculo em repouso sejam inibidos ou fisicamente recobertos pelo complexo troponina-tropomiosina. Assim, esses locais não podem se ligar às cabeças dos filamentos de miosina para produzir a contração. Antes que a contração possa ocorrer, os efeitos inibidores do complexo troponina-tropomiosina devem ser inibidos.

Ativação do Filamento de Actina por Íons de Cálcio. Em presença de grande quantidade de íons cálcio, os efeitos inibidores do complexo troponina-tropomiosina são, por sua vez, inibidos. O mecanismo dessa inibição não é conhecido, mas uma das sugestões é a seguinte: quando os íons cálcio se ligam à troponina C, cada uma dessas moléculas pode se ligar fortemente a até quatro íons cálcio, o complexo de troponina supostamente passa por alteração conformacional que, de algum modo, traciona, com grande intensidade, a molécula de tropomiosina, deslocando-a para o fundo do sulco entre os dois filamentos de actina. Essa ação "descobre" os locais ativos da actina, permitindo, desse modo, que esses sítios ativos atraiam as pontes cruzadas das cabeças da miosina, fazendo com que a contração prossiga. Embora esse mecanismo seja hipotético, ele enfatiza que a relação normal entre o complexo troponina-tropomiosina com a actina é alterada pelos íons cálcio, criando nova condição que leva à contração.

A Interação entre o Filamento de Actina "Ativado" e as Pontes Cruzadas de Miosina — A Teoria de "Ir para Diante" (Walk-Along) da Contração. Tão logo os filamentos de actina são ativados pelos íons cálcio, as pontes cruzadas das cabeças dos filamentos de miosina são atraídas pelos locais ativos do filamento de actina, o que, de alguma maneira, produz a contração. Embora o modo preciso como essa interação entre as pontes cruzadas e a actina produz contração ainda seja em parte teórico, hipótese para a qual existem consideráveis evidências é a teoria do "ir

para diante” (*walk-along*) (ou *teoria* da “*catraca*” [*ratchet*]) da contração.

A Figura 6-8 demonstra esse mecanismo postulado de ir para diante para a contração. A figura mostra as cabeças de duas pontes cruzadas se ligando e se desligando dos locais ativos de filamento de actina. Quando a cabeça se liga ao local ativo, essa ligação provoca, ao mesmo tempo, profundas alterações nas forças intramoleculares entre a cabeça e o braço dessas pontes cruzadas. O novo alinhamento de forças faz com que a cabeça se incline em direção ao braço e leve com ela o filamento de actina. Essa inclinação da cabeça é chamada *força de deslocamento* ou movimento de força (*power stroke*). Então, imediatamente após a inclinação, a cabeça de forma automática se separa do local ativo e, em seguida, retorna para sua direção estendida. Nessa posição, ela se combina com novo local ativo, situado mais adiante no filamento de actina; então a cabeça volta a se inclinar para efetuar novo movimento de força, e o filamento de actina move outro passo. Desse modo, as pontes cruzadas das cabeças se inclinam para frente e para trás, passo a passo, ao longo do filamento de actina, puxando as extremidades livres de dois filamentos sucessivos de actina em direção ao centro do filamento de miosina.

Acredita-se que cada uma das pontes cruzadas atue de forma independente das demais, cada uma se ligando e puxando em ciclo contínuo e repetitivo. Assim, quanto maior o número de pontes cruzadas ligadas ao filamento de actina a qualquer tempo, maior será, teoricamente, a força da contração.

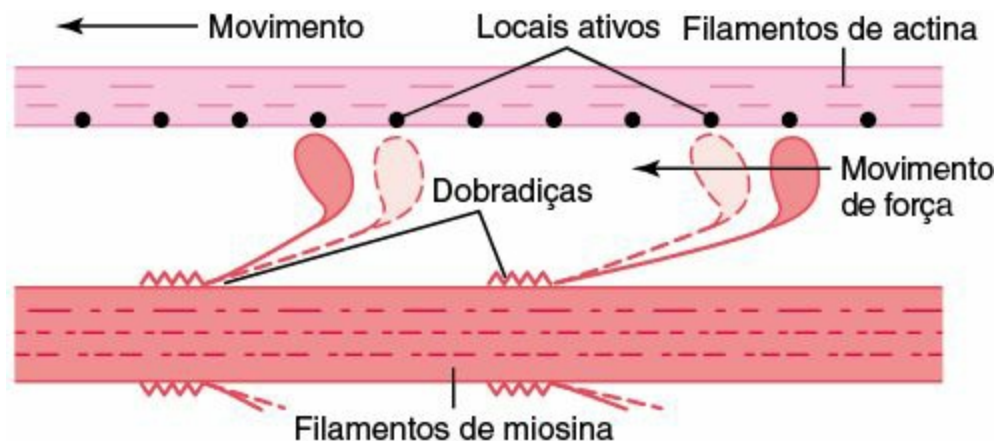



Figura 6-8. Mecanismo de “ir para diante” para contração dos músculos.

ATP como Fonte de Energia para a Contração — Eventos Químicos na Movimentação das Cabeças de Miosina. Quando um músculo se contrai, é realizado trabalho com necessidade de energia. Grandes quantidades de ATP são degradadas, formando ADP durante o processo da contração; quanto maior a quantidade de trabalho realizada pelo músculo, maior a quantidade de ATP degradada, o que é referido como *efeito Fenn*. Acredita-se que esse efeito ocorra na seguinte sequência:

1. Antes do início da contração, as pontes cruzadas das cabeças se ligam ao ATP. A atividade da ATPase das cabeças de miosina imediatamente cliva o ATP, mas deixa o ADP e o íon fosfato

como produtos dessa clivagem ainda ligados à cabeça. Nessa etapa, a conformação da cabeça é tal que se estende, perpendicularmente, em direção ao filamento de actina, só que ainda não está ligada à actina.

2. Quando o complexo troponina-tropomiosina se liga aos íons cálcio, os locais ativos no filamento de actina são descobertos, e as cabeças de miosina, então, se ligam a esses locais, como mostra a Figura 6-8.
3. A ligação entre a ponte cruzada da cabeça e o local ativo no filamento de actina causa alteração conformacional da cabeça, fazendo com que se incline em direção ao braço da ponte cruzada, o que gera um *movimento de força* para puxar o filamento de actina. A energia que ativa o movimento de força é a energia já armazenada, como uma mola "engatilhada", pela alteração conformacional que ocorreu na cabeça quando as moléculas de ATP foram clivadas.
4. Uma vez em que a cabeça da ponte cruzada esteja inclinada, é permitida a liberação do ADP e do íon fosfato que estavam ligados à cabeça. No local onde foi liberado o ADP, nova molécula de ATP se liga. A ligação desse novo ATP causa o desligamento da cabeça pela actina.
5. Após a cabeça ter sido desligada da actina, a nova molécula de ATP é clivada para que seja iniciado novo ciclo, levando a novo movimento de força. Ou seja, a energia volta a "engatilhar" a cabeça em sua posição perpendicular, pronta para começar o novo ciclo do movimento de força.
6. Quando a cabeça engatilhada (com a energia armazenada derivada da clivagem do ATP) se liga a novo local ativo no filamento de actina, ela descarrega e de novo fornece outro movimento de força.

Desse modo, o processo ocorre, sucessivamente, até que os filamentos de actina puxem a membrana Z contra as extremidades dos filamentos de miosina, ou até que a carga sobre os músculos fique demasiadamente forte para que haja mais tração.

O GRAU DE SUPERPOSIÇÃO DOS FILAMENTOS DE ACTINA E DE MIOSINA DETERMINA A TENSÃO QUE É DESENVOLVIDA PELO MÚSCULO QUE SE CONTRAI

A Figura 6-9 mostra o efeito do comprimento do sarcômero e do grau de sobreposição dos filamentos de miosina-actina sobre a tensão ativa desenvolvida pela fibra muscular em contração. À direita são mostrados diferentes graus de sobreposição dos filamentos de miosina e actina em diversos comprimentos do sarcômero. No ponto D do diagrama, os filamentos de actina foram puxados por toda sua extensão até a extremidade do filamento de miosina, sem nenhuma sobreposição de actina-miosina. Nesse ponto, a tensão desenvolvida pelo músculo ativado é zero. Então, à medida que o sarcômero encurta e os filamentos de actina começam a se sobrepor aos filamentos de miosina, a tensão aumenta, progressivamente, até o comprimento de sarcômero

diminuir para cerca de 2,2 micrômetros. Nesse ponto, os filamentos de actina já estão sobrepostos a todas as pontes cruzadas dos filamentos de miosina, mas ainda não atingiram o centro do filamento de miosina. Mesmo com encurtamento adicional, o sarcômero mantém tensão máxima até que o ponto B seja atingido, o que ocorre quando o sarcômero encurta até 2 micrômetros. Nesse ponto, as extremidades dos dois filamentos de actina começam a se sobrepor além da sobreposição dos filamentos de miosina. Como o comprimento do sarcômero cai de 2 micrômetros para 1,65 micrômetro no ponto A, a força da contração é reduzida rapidamente. Nesse ponto, os dois discos Z do sarcômero entram em contato com as extremidades dos filamentos de miosina. Então, como as contrações prosseguem com comprimentos do sarcômero cada vez menores, as extremidades dos filamentos de miosina são enrugadas e, como mostra a figura, a força da contração se aproxima do zero, mas todo o sarcômero está agora contraído até seu menor comprimento.

Efeito do Comprimento Muscular sobre a Força de Contração do Músculo Intacto Total. A curva superior da Figura 6-10 é semelhante à curva da Figura 6-9, mas a curva na Figura 6-10 retrata a tensão do músculo intacto total, e não de apenas a da fibra muscular única. O músculo, em sua totalidade, contém grande quantidade de tecido conjuntivo; também os sarcômeros, em partes diferentes do músculo, nem sempre se contraem do mesmo grau. Por essa razão, a curva tem dimensões algo diferentes das curvas mostradas para a fibra muscular individual, mas exibe a mesma forma geral para a inclinação, na *faixa normal de contração*, como se observa na Figura 6-10.

Note, na Figura 6-10, que quando o músculo está no seu comprimento normal de *repouso*, que corresponde ao comprimento do sarcômero de cerca de 2 micrômetros, o músculo se contrai quando ativado com sua força máxima de contração. Todavia, o *aumento* da tensão que ocorre durante essa contração, chamada de *tensão ativa*, diminui com o estiramento do músculo além de seu comprimento normal — ou seja, até comprimentos do sarcômero maiores do que 2,2 micrômetros. Esse fenômeno é demonstrado pela diminuição do tamanho da seta na figura, nos tamanhos maiores que o normal do músculo.

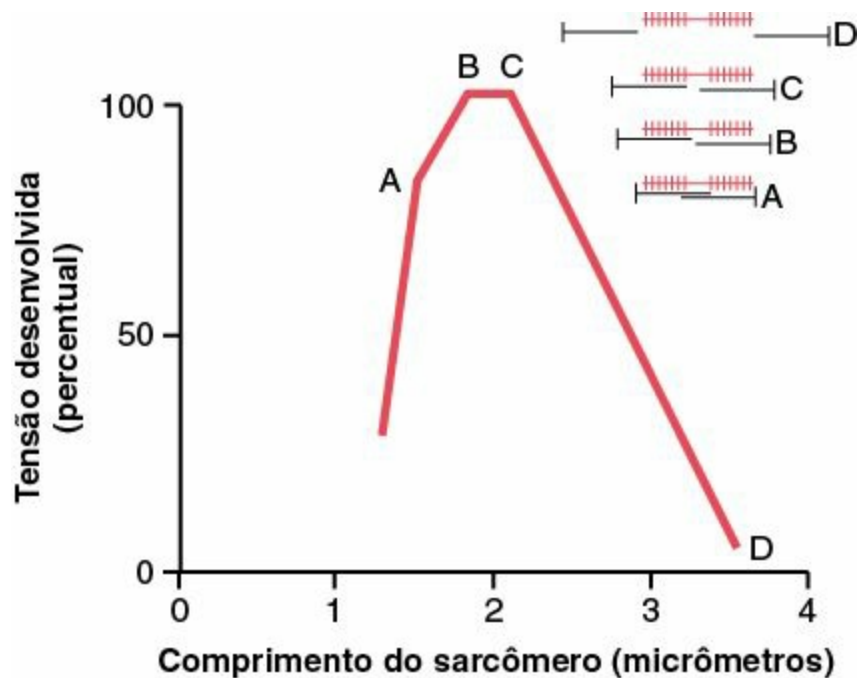



Figura 6-9. Diagrama do comprimento-tensão para sarcômero único totalmente contraído, mostrando a força máxima de contração quando o sarcômero tem 2,0 a 2,2 micrômetros de comprimento. No lado superior direito estão as posições relativas dos filamentos de actina e miosina em diferentes comprimentos do sarcômero do *ponto A* ao *ponto D*. (*Modificada de Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: The length-tension diagram of single vertebrate striated muscle fibers. J Physiol 171:28P, 1964.)*

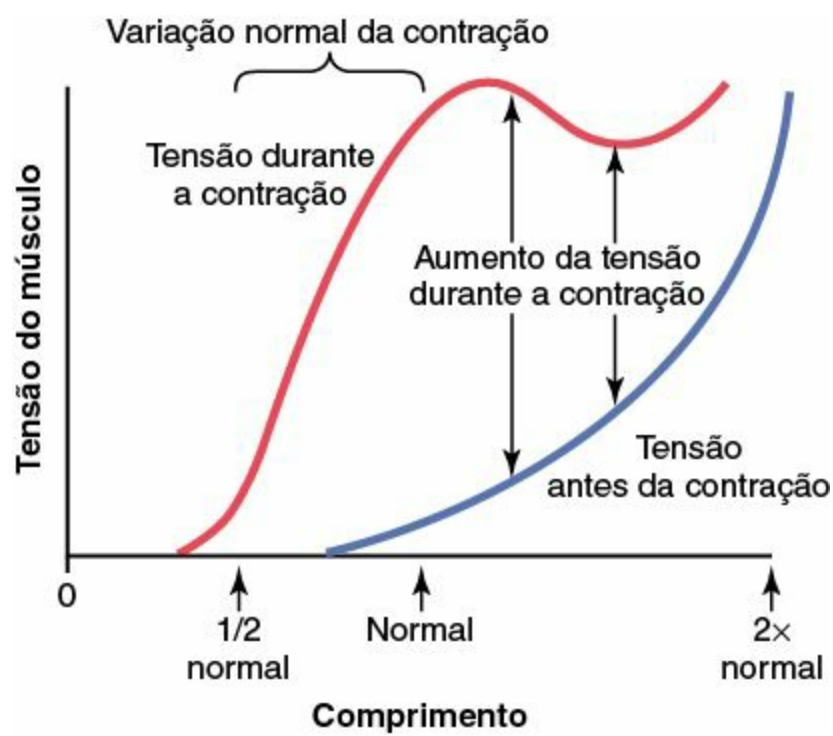



Figura 6-10. Relação do comprimento muscular com a tensão, tanto antes quanto durante a contração muscular.

Relação entre a Velocidade de Contração e a Carga

O músculo esquelético se contrai extremamente rápido quando está contraído sem qualquer carga — para estado de contração total em torno de 0,1 segundo para o músculo médio. Quando é aplicada carga, a velocidade de contração fica progressivamente menor à medida que a carga aumenta, como mostra a Figura 6-11. Ou seja, quando a carga é aumentada até valor igual à força máxima que o músculo pode exercer, a velocidade de contração é zero, não ocorrendo alguma contração, apesar da fibra muscular ter sido ativada.

Essa velocidade decrescente da contração com carga é causada pelo fato de a carga, na contração do

músculo, ser uma força inversa que se opõe à força contrátil, causada pela contração do músculo. Portanto, a força efetiva, disponível para causar a velocidade de encurtamento, é de modo correspondente reduzida.

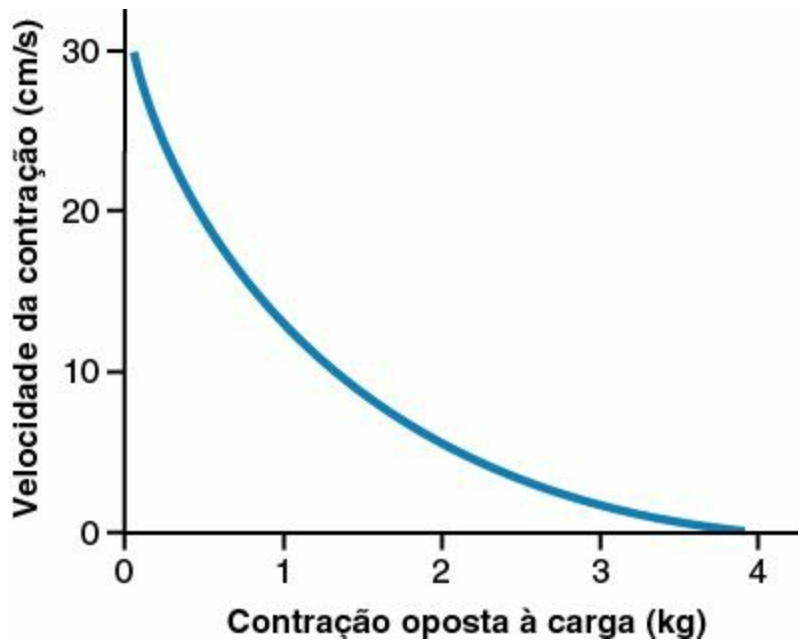



Figura 6-11. Relação entre a carga e a velocidade da contração do músculo esquelético com secção transversa de 1 centímetro quadrado e comprimento de 8 centímetros.

ENERGÉTICA DA CONTRAÇÃO MUSCULAR

RENDIMENTO DO TRABALHO DURANTE A CONTRAÇÃO MUSCULAR

Quando o músculo se contrai contra uma carga, ele realiza *trabalho*. Isso significa que a *energia* é transferida do músculo para a carga externa, para levantar um objeto até a maior altura ou para superar a resistência ao movimento.

Em termos matemáticos, o trabalho é definido pela seguinte equação:

$$T = C \times D$$

na qual T é o rendimento do trabalho, C é a carga, e D é a distância do movimento contra a carga. A energia necessária para se realizar trabalho é derivada de reações químicas nas células musculares durante a contração, conforme descrito nas próximas seções.

TRÊS FONTES DE ENERGIA PARA A CONTRAÇÃO MUSCULAR

A maior parte de energia necessária para a contração muscular é utilizada para ativar o mecanismo de ir para diante (*walk-along*), pelo qual as pontes cruzadas puxam os filamentos de actina, mas pequenas quantidades são necessárias para (1) o bombeamento dos íons cálcio do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático quando cessa a contração; e (2) o bombeamento dos íons sódio e potássio, através da membrana da fibra muscular, para manter o ambiente iônico apropriado para a propagação

do potencial de ação das fibras musculares.

A concentração de ATP na fibra muscular em torno de 4 milimolar é suficiente para manter a contração total por, no máximo, 1 a 2 segundos. O ATP é clivado para formar ADP, o que transfere a energia das moléculas de ATP para o mecanismo da contração da fibra muscular. Então, como descrito no Capítulo 2, o ADP é refosforilado para formar novo ATP, em outra fração de segundo, permitindo que o músculo continue sua contração. Existem muitas fontes de energia para essa refosforilação.

A primeira fonte de energia, que é utilizada para reconstituir o ATP, é a substância *fosfocreatina*, que transporta uma ligação fosfato de alta energia similar às ligações do ATP. As ligações fosfato de alta energia da fosfocreatina têm teor de energia livre pouco maior que cada ligação do ATP, o que é discutido, com mais detalhes, nos Capítulos 68 e 73. Assim, a fosfocreatina é clivada instantaneamente, e sua energia liberada causa a ligação de novo íon fosfato ao ADP, para reconstituir o ATP. Entretanto, a quantidade total de fosfocreatina na fibra muscular é também pequena — apenas cerca de cinco vezes maior que a quantidade de ATP. Por isso, a energia combinada do ATP armazenado e da fosfocreatina, no músculo, é capaz de manter a contração muscular máxima por apenas 5 a 8 segundos.

A segunda fonte importante de energia, que é utilizada para reconstituir o ATP e a fosfocreatina, é a "glicólise" do *glicogênio* previamente armazenado nas células musculares. O rápido desdobramento enzimático do glicogênio a ácidos pirúvico e lático libera energia que é utilizada para converter o ADP em ATP; o ATP pode, então, ser utilizado diretamente para energizar contrações musculares adicionais e também para reconstituir as reservas de fosfocreatina.

A importância desse mecanismo de glicólise é dupla. Primeiro, as reações glicolíticas podem ocorrer mesmo na ausência de oxigênio, de modo que a contração muscular pode ser mantida por muitos segundos e, muitas vezes, por mais do que 1 minuto, mesmo quando o oxigênio liberado pelo sangue não estiver disponível. Segundo, a velocidade de formação do ATP pelo processo glicolítico é cerca de 2,5 vezes mais rápida do que a formação do ATP, em resposta à reação dos nutrientes celulares com o oxigênio. Entretanto, como muitos produtos finais da glicólise se acumulam nas células musculares, a glicólise perde também sua capacidade de sustentar a contração muscular máxima após 1 minuto.

A terceira e última fonte de energia é o *metabolismo oxidativo*, o que significa combinar o oxigênio com os produtos finais da glicólise e com vários outros nutrientes celulares, para liberar ATP. *Mais de 95% de toda a energia, usada pelos músculos para a contração mantida por longo tempo, são derivados do metabolismo oxidativo*. Os nutrientes alimentares consumidos são carboidratos, gorduras e proteínas. Para a atividade muscular máxima extremamente longa — por período de várias horas —, a maior proporção de energia, de longe, vem da gordura, mas, por período de 2 a 4 horas, a metade da energia vem dos carboidratos armazenados.

Os mecanismos detalhados desse processo energético são discutidos nos Capítulos 67 a 72. Além disso, a importância dos diferentes mecanismos de liberação de energia, durante o desempenho de diversos esportes, é discutida no Capítulo 84.

Eficiência da Contração Muscular. A eficiência de uma máquina ou de um motor é calculada conforme o percentual de energia fornecida que é convertida em trabalho, em vez de calor. O percentual da quantidade de energia fornecida ao músculo (a energia química dos nutrientes), que pode ser convertida em trabalho, mesmo sob as melhores condições, é menor que 25%, com o restante se transformando em calor. A razão para essa baixa eficiência é que cerca da metade da energia dos nutrientes é perdida durante a formação do ATP, e mesmo assim somente 40% a 45% da energia do ATP podem ser posteriormente convertidos em trabalho.

A eficiência máxima só pode ser conseguida quando a contração muscular ocorre com velocidade moderada. Se o músculo se contrair lentamente ou sem qualquer movimento, pequenas quantidades do *calor de manutenção* são liberadas durante a contração, mesmo que pouco ou nenhum trabalho seja realizado, fazendo com que a eficiência da conversão diminua a zero. De modo inverso, se a contração for muito rápida, grande quantidade de energia é usada para superar a fricção viscosa no próprio músculo, o que também reduz a eficiência da contração. Geralmente ocorre eficiência máxima quando a velocidade da contração fica em torno de 30% da máxima.

CARACTERÍSTICAS DA CONTRAÇÃO DO MÚSCULO COMO UM TODO

Muitas características da contração muscular podem ser demonstradas pela produção de um *abalo muscular* (*muscle twitch*). Este pode ser produzido por meio da excitação elétrica instantânea do nervo muscular ou por breve estímulo elétrico, originando contração breve e abrupta que dura fração de segundo.

Em uma Tensão Constante as Contrações Isométricas não Encurtam o Músculo, enquanto as Contrações Isotônicas Encurtam o Músculo. A contração muscular é dita *isométrica* quando o músculo não encurta durante contração, e *isotônica* quando encurta, mas sua tensão permanece constante por toda a contração. Sistemas para registrar os dois tipos de contração muscular são mostrados na Figura 6-12.

No sistema isométrico, o músculo se contrai contra um transdutor de força sem que ocorra encurtamento do músculo, como mostrado na parte inferior da Figura 6-12. No sistema isotônico, o músculo se encurta contra carga fixa, que se ilustra na parte superior da figura, onde se pode observar o músculo levantando peso. As características das contrações isotônicas dependem da carga contra a qual o músculo se contrai, além da inércia da carga. Entretanto, o sistema isométrico registra as variações da força da própria contração muscular independentemente da inércia da carga. Por isso, o sistema isométrico é comumente mais utilizado quando se comparam as características funcionais dos diferentes tipos de músculo.

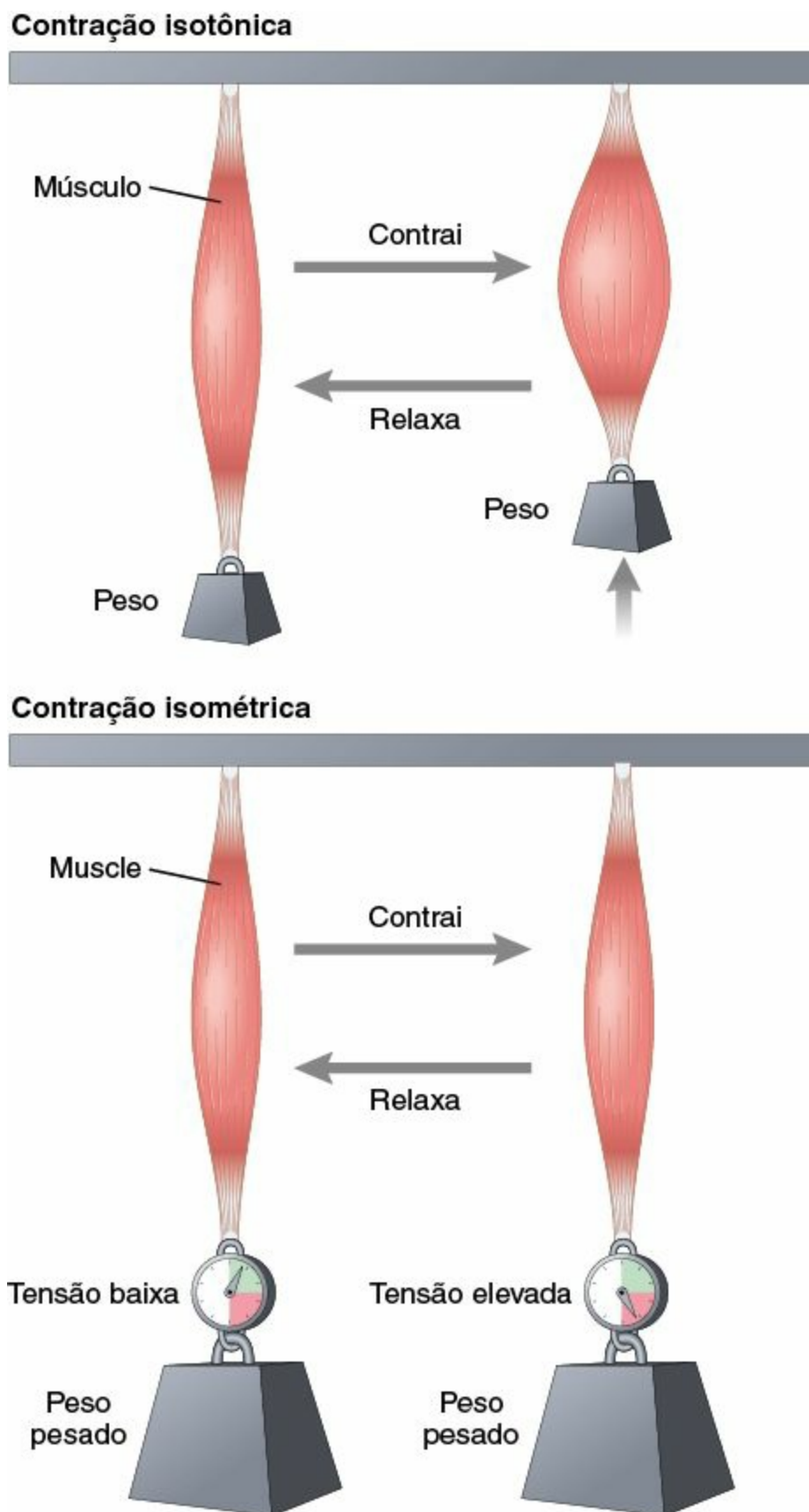



Figura 6-12. Sistemas isotônico e isométrico para registro das contrações musculares. A contração isotônica tem lugar quando a força da contração muscular é superior à carga e a tensão do músculo permanece constante durante a contração; quando o músculo é contraído, se encurta e move a carga. A contração isométrica ocorre quando a carga é maior que a força da contração muscular; o músculo gera tensão ao se contrair, mas o comprimento total do músculo não varia.

Características dos Abalos Isométricos Registrados em Diferentes Músculos. O corpo humano contém músculos esqueléticos com dimensões muito diferentes — desde o músculo

estapédio, muito pequeno no ouvido médio, medindo somente uns poucos milímetros de comprimento e um milímetro ou mais de diâmetro, até o grande músculo quadríceps, meio milhão de vezes maior que o estapédio. Além disso, as fibras podem ser tão delgadas quanto 10 micrômetros de diâmetro, ou tão grossas quanto 80 micrômetros. Por fim, a energética da contração muscular varia, consideravelmente, entre os diferentes músculos. Por isso, não é surpreendente que as características mecânicas da contração muscular sejam diferentes entre os diversos músculos.

A Figura 6-13 mostra o registro das contrações isométricas de três tipos de músculo esquelético: um músculo ocular, com contração *isométrica* de menos que 1/50 segundo; o músculo gastrocnêmio, com duração da contração de cerca de 1/15 segundo; e o músculo sóleo, com duração da contração de cerca de 1/5 segundo. É interessante que essas durações da contração sejam adaptadas para as funções dos respectivos músculos. Os movimentos oculares devem ser extremamente rápidos para que possa ser mantida a fixação dos olhos nos objetos específicos, para garantir a acuidade visual. O músculo gastrocnêmio deve se contrair com velocidade moderadamente alta, para permitir o movimento dos membros com velocidade suficiente para a corrida e para o salto, e o músculo sóleo tem como função principal a contração lenta para o suporte contínuo e por longo período do corpo contra a gravidade.

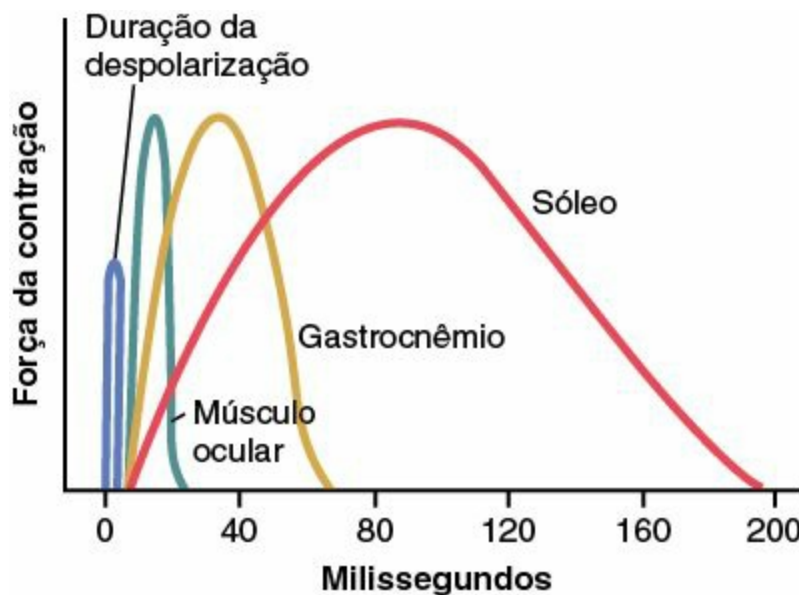



Figura 6-13. Duração das contrações isométricas para diferentes tipos de músculo esquelético de mamíferos, mostrando o período latente entre o potencial de ação (despolarização) e a contração muscular.

Fibras Musculares Rápidas versus Fibras Lentas. Como discutido mais detalhadamente no Capítulo 85, sobre a fisiologia dos esportes, cada músculo do corpo é composto por mistura das chamadas fibras musculares *rápidas* e *lentas*, além das fibras com diferentes gradações entre esses dois extremos. Os músculos que reagem rapidamente, como o tibial anterior, são compostos, em sua maior parte, por fibras "rápidas" com apenas pequeno número da variedade lenta. Inversamente, músculos que respondem lentamente, mas com contração prolongada, como o sóleo, são compostos,

na maior parte, por fibras “lentas”. As diferenças entre esses dois tipos de fibras são descritas nas seções seguintes.

Fibras Lentas (Tipo 1, Músculo Vermelho). As características das fibras lentas são as seguintes:

1. As fibras são menores que as fibras rápidas.
2. As fibras lentas são também inervadas por fibras nervosas menores.
3. Comparadas às fibras rápidas, as fibras lentas têm um sistema de vascularização mais extenso e mais capilares, para suprir quantidades extras de oxigênio.
4. As fibras lentas têm números muito elevados de mitocôndrias, também para dar suporte aos altos níveis de metabolismo oxidativo.
5. As fibras lentas contêm grande quantidade de mioglobina, proteína que contém ferro, semelhante à hemoglobina nas hemácias. A mioglobina se combina com o oxigênio e o armazena até que ele seja necessário, o qual acelera também, notavelmente, o transporte de oxigênio para as mitocôndrias. A mioglobina dá ao músculo lento sua aparência avermelhada e o nome de *músculo vermelho*.

Fibras Rápidas (Tipo 2, Músculo Branco). As características das fibras rápidas são:

1. As fibras rápidas são grandes para obter uma grande força de contração.
2. Existe um retículo sarcoplasmático muito extenso, para a rápida liberação dos íons cálcio com o objetivo de desencadear a contração.
3. Estão presentes grandes quantidades de enzimas glicolíticas, para a rápida liberação de energia pelo processo glicolítico.
4. As fibras rápidas têm um suprimento de sangue menos extenso que as fibras lentas, porque o metabolismo oxidativo tem importância secundária.
5. As fibras rápidas têm menor número de mitocôndrias que as fibras lentas, também porque o metabolismo oxidativo é secundário. Ao déficit de mioglobina vermelha no músculo rápido damos o nome de *músculo branco*.

Mecânica da Contração do Músculo Esquelético

Unidade Motora — Todas as Fibras Musculares são Inervadas por uma Só Fibra Nervosa. Cada motoneurônio que sai da medula espinal inerva múltiplas fibras musculares, sendo o número de fibras inervadas dependente do tipo de músculo. Todas as fibras musculares inervadas por uma só fibra nervosa formam uma *unidade motora* (Fig. 6-14). Em geral, pequenos músculos, que devem reagir rapidamente e nos quais o controle deve ser preciso, têm mais fibras nervosas e menos

fibras musculares (p. ex., apenas duas ou três fibras musculares por unidade motora, em alguns dos músculos da laringe). Inversamente, grandes músculos que não necessitam de controle fino, como o músculo sóleo, podem ter muitas fibras musculares em uma unidade motora. O número médio para todos os músculos do corpo é questionável, mas boa suposição seria em torno de 80 a 100 fibras musculares por unidade motora.

As fibras musculares de cada unidade motora não estão agrupadas no músculo, mas se misturam com outras unidades motoras como microgrupos de 3 a 15 fibras. Essa interpenetração permite que unidades motores distintas se contraiam em suporte às outras, e não como segmentos individuais.

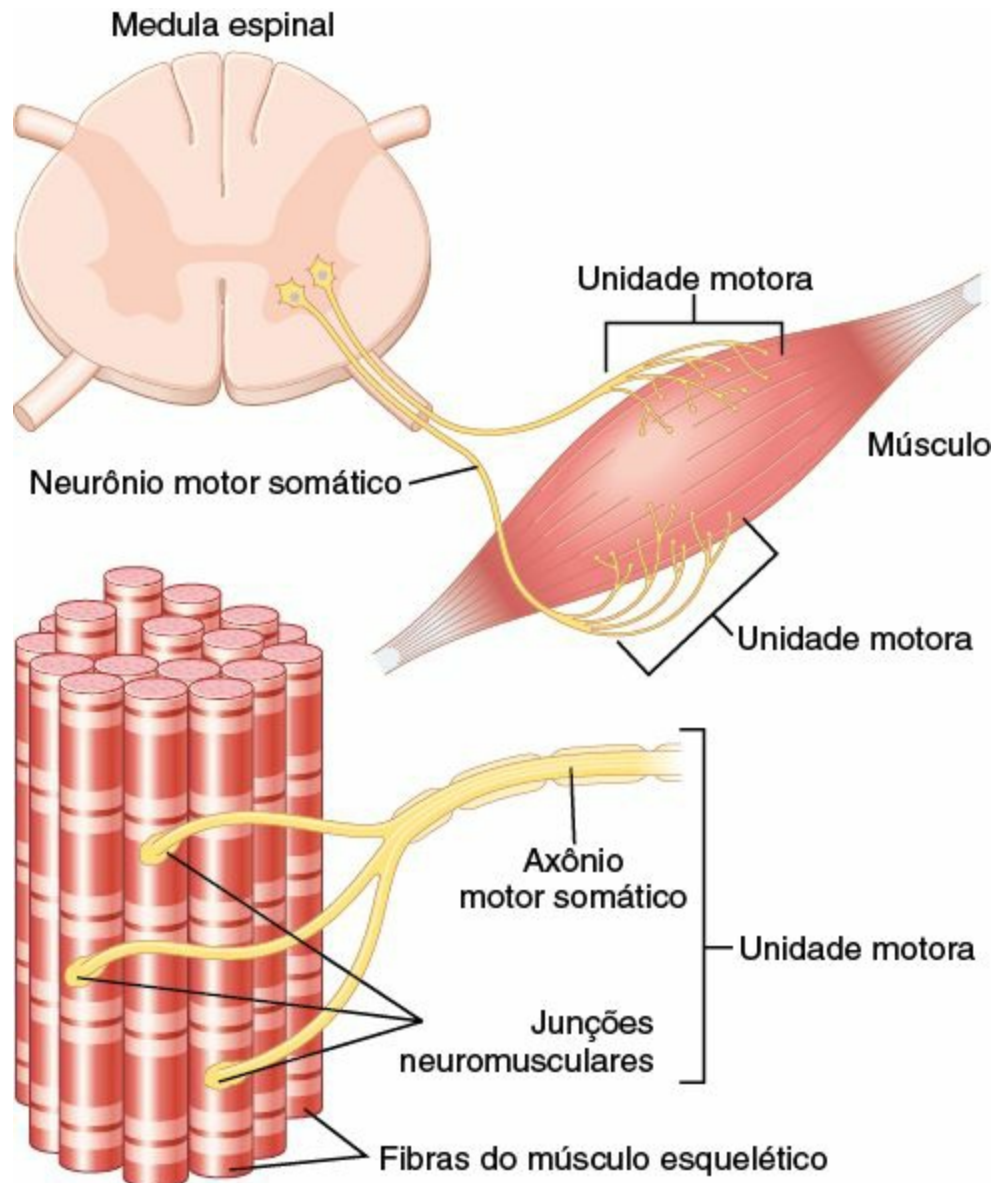



Figura 6-14. Uma unidade motora consiste em um neurônio motor e o grupo de fibras de músculo esquelético que inerva. Um axônio motor individual pode se dividir para inervar várias fibras musculares que atuam em conjunto como um grupo. Embora cada fibra muscular seja inervada por um único neurônio motor, um músculo completo pode receber inervação de várias centenas de neurônios motores diferentes.

Contrações Musculares com Forças Diferentes — Somação das Forças. *Somação* significa a soma de abalos individuais, para aumentar a intensidade da contração total. A somação

ocorre por dois meios: (1) pelo aumento do número de unidades motoras que se contraem ao mesmo tempo, referido como *somação* por *fibras múltiplas*; e (2) pelo aumento da frequência de contração, que é referido como *somação por frequência* e pode levar à *tetanização*.

Somação por Fibras Múltiplas. Quando o sistema nervoso central envia um sinal fraco para que o músculo se contraia, as menores unidades motoras do músculo podem ser estimuladas em preferência às unidades motoras maiores. Então, à medida que a força do sinal aumenta, unidades motoras cada vez maiores começam a ser também excitadas, com as maiores unidades motoras apresentando 50 vezes mais força contrátil que as unidades menores. Esse fenômeno é conhecido como o *princípio do tamanho*, e é importante, pois permite a gradação da força muscular durante uma contração fraca que ocorre em pequenas etapas, uma vez que essas etapas ficam progressivamente maiores quando grande quantidade de força é necessária. Esse princípio do tamanho tem lugar porque as pequenas unidades motoras são inervadas por pequenas fibras nervosas motoras, e os pequenos motoneurônios na medula espinal são mais excitáveis que os maiores, sendo naturalmente excitados primeiro.

Outra importante característica da somação por múltiplas fibras é que as diferentes unidades motoras são ativadas de forma assincrônica pela medula espinal; como resultado, a contração ocorre, alternadamente, entre as diferentes unidades motoras, uma após a outra, e, desse modo, produz contração suave e regular até mesmo sob baixas frequências dos sinais nervosos.

Somação por Frequência e Tetanização. A Figura 6-15 mostra os princípios da somação por frequência e da tetanização. O lado esquerdo mostra contrações musculares individuais sucedendo-se uma após a outra, com baixa frequência de estimulação. Em seguida, à medida que essa frequência vai aumentando, alcança-se um ponto onde cada nova contração ocorre antes que a anterior termine. Como resultado, a segunda contração é parcialmente somada à anterior, de modo que a força total da contração aumenta progressivamente com o aumento da frequência. Quando a frequência atinge um nível crítico, as contrações sucessivas, eventualmente, ficam tão rápidas que se fundem, e a contração total do músculo aparenta ser completamente uniforme e contínua, como mostra a figura. Esse processo é referido como *tetanização*. Com frequência pouco maior, a força da contração atinge sua capacidade máxima, de modo que qualquer aumento adicional da frequência além desse ponto não exerce novos efeitos para aumentar a força contrátil. A tetania ocorre porque quantidades suficientes de íons cálcio são mantidas no sarcoplasma muscular, mesmo entre os potenciais de ação, de modo que o estado contrátil total é mantido, sem que seja permitido nenhum grau de relaxamento entre os potenciais de ação.

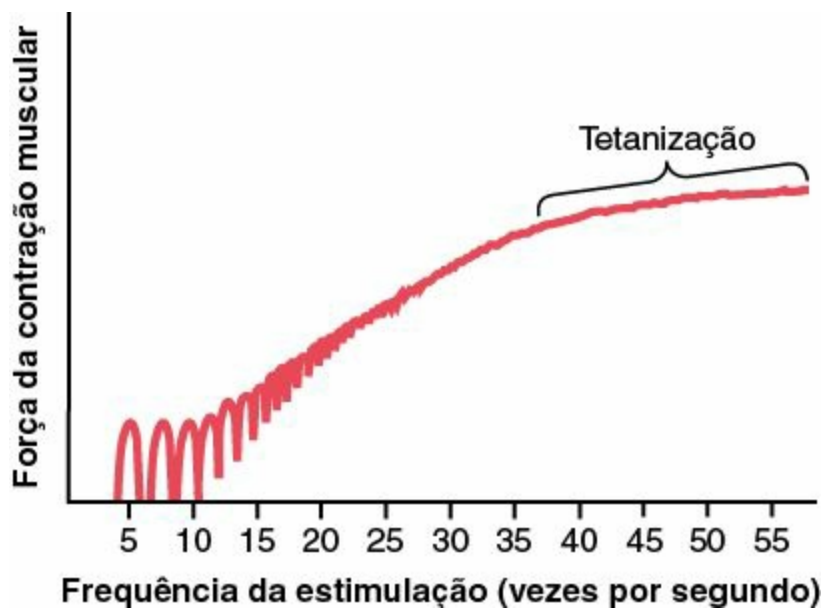



Figura 6-15. Frequência da somação e tetanização.

Força Máxima da Contração. A força máxima da contração tetânica de músculo em atividade em seu comprimento muscular normal é em torno do valor médio de 3 a 4 kg por centímetro quadrado (cm^2) de músculo. Dado que o músculo quadríceps pode ter até 40 cm^2 em seu ventre, até cerca de 363 kg de tensão podem ser aplicados ao tendão patelar. Assim, pode-se facilmente entender como é possível para o músculo arrancar seus tendões de suas inserções ósseas.

Alterações da Força dos Músculos no Início da Contração — O Efeito da Escada (Treppe). Quando um músculo começa a se contrair, após longo período de repouso, sua força inicial de contração pode ser tão pequena quanto a metade de sua força após 10 a 50 contrações musculares seguintes. Isso quer dizer que a força da contração aumenta até atingir um platô, fenômeno conhecido por *efeito da escada* ou *treppe*.

Ainda que todas as possibilidades da causa do efeito da escada não sejam conhecidas, acredita-se que ele seja causado, primariamente, pelo aumento dos íons cálcio no citosol, devido à liberação contínua de mais e mais íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático a cada potencial de ação do músculo e à falha do sarcoplasma de recaptar imediatamente esses íons.

Tônus do Músculo Esquelético. Mesmo quando os músculos estão em repouso, em geral eles ainda apresentam certa tensão. Essa tensão é conhecida como *tônus muscular*. Como normalmente a fibra muscular esquelética não se contrai sem que ocorra um potencial de ação para estimulá-la, o tônus do músculo esquelético resulta inteiramente de baixa frequência de impulsos nervosos vindos da medula espinal. Esses impulsos nervosos, por sua vez, são controlados, em parte, por sinais transmitidos pelo cérebro para o motoneurônio anterior da medula espinal, e, em parte, por sinais originados nos *fusos musculares*, localizados no próprio músculo. Ambos os sinais são discutidos em relação ao funcionamento dos fusos musculares e da medula espinal no Capítulo 55.

Fadiga Muscular. Contrações musculares fortes, perdurando por período prolongado, levam ao bem conhecido estado de fadiga muscular. Estudos em atletas mostraram que a fadiga muscular aumenta em proporção quase direta com a intensidade da depleção do glicogênio muscular. Assim, os efeitos da fadiga surgem, em grande parte, da incapacidade contrátil e do processo metabólico das fibras musculares de continuar a manter a mesma quantidade de trabalho. Entretanto, experimentos mostraram que também a transmissão dos sinais nervosos pela junção neuromuscular, discutida no Capítulo 7, pode diminuir pelo menos por pequena quantidade, após intensa e prolongada atividade muscular e, desse modo, diminuir a contração muscular. A interrupção do fluxo sanguíneo, durante a contração do músculo, leva à fadiga muscular quase total em 1 a 2 minutos, devido à perda do suprimento de nutrientes, especialmente de oxigênio.

Sistemas de Alavancas do Corpo. Os músculos atuam pela aplicação de tensão em seus pontos de inserção nos ossos, e os ossos, por sua vez, formam vários tipos de sistemas de alavancas. A Figura 6-16 mostra o sistema de alavanca, que é ativado pelo músculo bíceps para levantar o antebraço. Se assumirmos que um músculo bíceps grande tenha área de secção transversa de 15 cm^2, a força máxima de sua contração seria cerca de 136 kg. Quando o antebraço está em ângulo reto com o braço, o tendão do bíceps está inserido cerca de 5 cm à frente do fulcro no cotovelo, e o comprimento total da alavanca do antebraço é aproximadamente 35 cm. Nesse caso, a quantidade de potência de levantamento pelo bíceps na mão seria somente um sétimo da força muscular de 136 kg ou, mais precisamente, em torno 19,5 kg. Quando o braço é totalmente estendido, o tendão do bíceps fica a muito menos que os 5 cm à frente do fulcro, e a força para o movimento da mão para diante é muito menor que 19,5 kg.

Em resumo, a análise dos sistemas de alavancas do corpo depende do conhecimento (1) do ponto da inserção muscular; (2) da distância do fulcro da alavanca; (3) do comprimento do braço da alavanca; e (4) da posição da alavanca. Muitos tipos de movimento são requeridos no corpo, alguns deles exigindo grande força, e outros exigindo grandes extensões de movimento. Por essa razão, existem muitos tipos diferentes de músculo; alguns longos e que se contraem por longa distância; alguns curtos, mas com grandes áreas de secção transversa, e capazes de fornecer força extrema de contração por curtas distâncias. O estudo dos diferentes tipos de músculos dos sistemas de alavanca e de seus movimentos é conhecido por *cinesiologia*, sendo um importante componente científico da fisioanatomia humana.

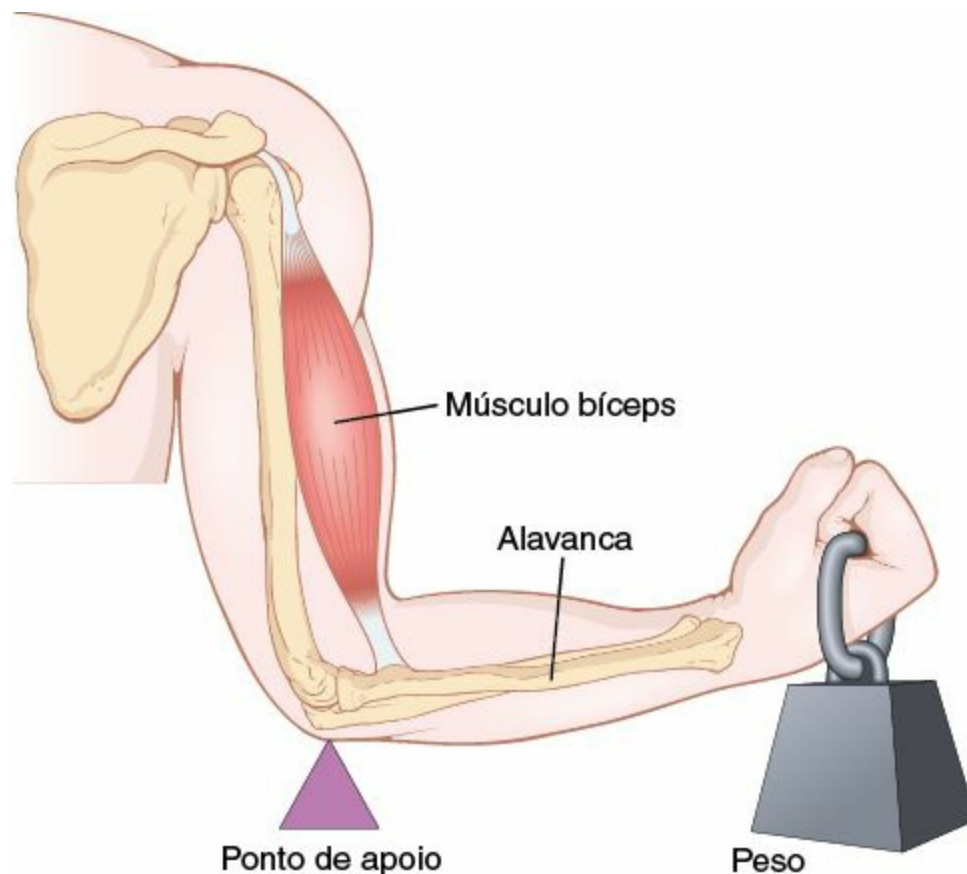



Figura 6-16. Sistema de alavanca ativado pelo músculo bíceps.

"Posicionamento" das Partes do Corpo para a Contração dos Músculos Agonistas e Antagonistas em Lados Opostos de uma Articulação — "Coativação" dos Músculos Antagonistas. Praticamente, todos os movimentos do corpo são causados por contrações simultâneas dos músculos agonistas e antagonistas nos lados opostos da articulação. Esse processo é referido como coativação dos músculos agonistas e antagonistas, sendo regulado pelos centros de controle motor do cérebro e da medula espinal.

A posição de cada parte separada do corpo, como um braço ou uma perna, é determinada pelos graus relativos de contração dos grupos musculares agonistas e antagonistas. Por exemplo, vamos assumir que um braço ou perna deve ser colocado em posição média de seu alcance. Para conseguir essa posição, os músculos agonistas e antagonistas recebem praticamente a mesma intensidade de excitação. Lembre-se de que o músculo estirado se contrai com mais força que um músculo não estirado, como exibido na Figura 6-10, mostrando força máxima para a contração no comprimento funcional total do músculo e quase nenhuma força de contração na metade do comprimento normal. Desse modo, o músculo estirado, em um dos lados da articulação, pode se contrair com muito mais força que o músculo não estirado do lado oposto. À medida que o braço ou a perna se move para a posição média, a força dos músculos mais longos diminui, enquanto nos músculos mais curtos aumenta até que as duas forças fiquem iguais. Nesse momento, o movimento do braço ou da perna cessa. Assim, pela variação da relação entre os diferentes graus de ativação dos músculos agonistas e antagonistas, o sistema nervoso determina o posicionamento do braço ou da perna.

Vamos aprender, no Capítulo 55, que o sistema nervoso motor tem mecanismos adicionais importantes para compensar as diferentes cargas musculares, quando dirige esse processo de posicionamento.

REMODELAÇÃO DO MÚSCULO PARA SE AJUSTAR À SUA FUNÇÃO

Todos os músculos do corpo são continuamente remodelados, para se ajustar às funções que são requeridas deles. Seus diâmetros podem ser alterados, seus comprimentos podem ser alterados, suas

forças podem ser alteradas, seus suprimentos vasculares podem ser alterados e até mesmo suas fibras musculares, mesmo que discretamente, podem ser alteradas. Esse processo de remodelação é em geral bastante rápido, durando, no máximo, poucas semanas. Na verdade, experimentos em animais mostraram que as proteínas contráteis, em alguns dos menores e mais ativos músculos, podem ser substituídas no curto período de duas semanas.

Hipertofria e Atrofia Musculares. O aumento da massa total de um músculo é referido como *hipertrofia muscular*. Quando a massa muscular total diminui, o processo recebe o nome de *atrofia muscular*.

Praticamente, toda hipertrofia muscular resulta do aumento do número dos filamentos de actina e de miosina em cada fibra muscular, produzindo aumento dessa fibra; essa condição é designada simplesmente por *fibra hipertrofiada*. Hipertrofia em grau muito maior ocorre quando o músculo trabalha contra a carga durante o processo contrátil. Apenas poucas e fortes contrações a cada dia são necessárias para causar hipertrofia significativa, em 6 a 10 semanas.

A maneira pela qual as contrações vigorosas levam à hipertrofia não é conhecida. O que é sabido, entretanto, é que a intensidade da síntese das proteínas contráteis no músculo é bem maior quando a hipertrofia está se desenvolvendo, gerando também aumento progressivo dos filamentos de actina e de miosina nas miofibrilas com frequência aumentando por até 50%. Por sua vez, observou-se que algumas miofibrilas de forma independente se dividem nos músculos hipertrofiados para formar novas miofibrilas, mas o quanto isso é importante desse processo na hipertrofia muscular usual ainda não é conhecido.

Junto com o aumento crescente do tamanho das miofibrilas, o sistema enzimático que fornece energia também eleva. Esse aumento é especialmente válido para as enzimas para a glicólise, possibilitando o rápido suprimento de energia durante as curtas e vigorosas contrações musculares.

Quando um músculo fica sem uso por muitas semanas, a intensidade de degradação das proteínas contráteis é muito mais rápida do que a intensidade de sua reposição. Disso resulta a atrofia muscular. A via parece ser responsável pela parte da degradação, ocorrendo em músculo em atrofia, é a via *ubiquitina-proteassomo*, *dependente de ATP*. Proteassomos são grandes complexos de proteínas que degradam outras proteínas, danificadas ou desnecessárias por proteólise, a reação química que desfaz as ligações peptídicas. A ubiquitina é proteína respiratória que basicamente marca as células que serão destinadas à destruição pelos proteassomos.

Ajuste do Comprimento dos Músculos. Outro tipo de hipertrofia ocorre em geral quando os músculos estão mais estirados além do comprimento normal. Esse estiramento faz com que novos sarcômeros sejam adicionados às extremidades das fibras musculares por onde são ligadas aos tendões. De fato, novos sarcômeros podem ser adicionados tão rapidamente quanto vários a cada

minuto nos músculos novos em desenvolvimento, ilustrando, assim, a rapidez desse tipo de hipertrofia.

Inversamente, quando o músculo permanece continuamente mais curto do que seu tamanho normal, os sarcômeros das extremidades das fibras musculares podem desaparecer. É por esse processo que os músculos são continuamente remodelados para que possam ter o tamanho apropriado para a contração muscular adequada.

Hiperplasia das Fibras Musculares. Sob raras circunstâncias de geração de força muscular extrema, observou-se que o número real de fibras musculares aumentou (mas apenas em uma pequena porcentagem), independentemente do processo de hipertrofia. Esse aumento do número de fibras musculares é referido como *hiperplasia da fibra*. Quando ocorre, o mecanismo é a divisão linear das fibras previamente aumentadas.

A Desnervação Muscular Provoca uma Rápida Atrofia. Quando um músculo é privado de seu suprimento nervoso, deixa de receber os sinais contráteis necessários para manter as dimensões normais do músculo. Como resultado, o processo de atrofia se inicia imediatamente. Após 2 meses, mudanças degenerativas começam também a aparecer nas fibras musculares. Caso o suprimento nervoso para o músculo seja restabelecido rapidamente, a recuperação total do músculo pode ocorrer em 3 meses, mas depois desse tempo a capacidade de restabelecimento funcional do músculo até o normal começa a diminuir com o passar do tempo, desaparecendo definitivamente após decorridos 1 a 2 anos.

No estágio final da atrofia de desnervação, a maioria das fibras musculares é destruída e substituída por tecido fibroso e gorduroso. As fibras que ainda persistem são compostas por longas membranas celulares com alinhamento de pequenos núcleos, mas com pouca ou nenhuma propriedade contrátil ou capacidade regenerativa das miofibrilas caso o nervo cresça novamente.

O tecido fibroso que substitui as fibras musculares durante a atrofia causada pela desnervacão tem também a tendência de continuar a se encurtar por vários meses, o que é conhecido por *contratura*. Assim, um dos problemas mais importantes da fisioterapia consiste em evitar que os músculos em atrofia venham a desenvolver contraturas debilitantes ou deformantes. Esse objetivo é conseguido por meio de exercícios diários de alongamento dos músculos ou pelo uso de aparelhos que mantenham os músculos estirados durante o processo de atrofia.

Recuperação da Contração Muscular na Poliomielite: Desenvolvimento de Unidades Macromotoras. Quando algumas, porém não todas, as fibras nervosas do músculo são destruídas, como ocorre usualmente nos casos de poliomielite, as fibras nervosas remanescentes se ramificam para formar novos axônios, que então vão inervar muitas das fibras musculares paralisadas. Esse processo dá lugar a unidades motoras de grande tamanho, referidas como *unidades macromotoras*, podendo ter até cinco vezes o número normal de fibras musculares para cada motoneurônio da medula espinal. A formação de grandes unidades motoras reduz a eficiência e a finura do controle que a pessoa tem sobre seus músculos, mas permite que os músculos voltem a

ter a possibilidade de variar sua força.

Rigidez Cadavérica (Rigor Mortis). Algumas horas após a morte, todos os músculos do corpo entram no estado de *contratura*, conhecido como “rigidez cadavérica” (ou *rigor mortis*); ou seja, os músculos se contraem e ficam rígidos mesmo sem potenciais de ação. Essa rigidez resulta da perda de todo ATP, que é necessário para a separação das pontes cruzadas dos filamentos de actina durante o processo de relaxamento. Os músculos permanecem rígidos até que as proteínas musculares degenerem em torno de 15 a 25 horas, o que, provavelmente, resulta da autólise causada pelas enzimas liberadas pelos lisossomos. Todos esses eventos ocorrem mais rapidamente nas temperaturas mais altas.

Distrofia Muscular. As distrofias musculares incluem várias doenças hereditárias, que causam fraqueza e degeneração progressiva das fibras musculares, que são substituídas por tecido graxo e colágeno.

Uma das formas mais comuns de distrofia muscular é a *distrofia muscular de Duchenne (DMD).* Essa doença afeta apenas indivíduos do sexo masculino, uma vez que é transmitida como um traço recessivo ligado ao cromossomo X, sendo provocada pela mutação de um gene que codifica uma proteína denominada *distrofina*; essa proteína une as actinas às proteínas da membrana das células musculares. A distrofina e as proteínas associadas formam uma interface entre o aparelho contrátil intracelular e a matriz conjuntiva extracelular.

Embora a função precisa da distrofina não seja conhecida na sua totalidade, a falta de distrofina ou formas mutadas da proteína provoca destabilização da membrana das células musculares, ativação de vários processos fisiopatológicos, incluindo uma manipulação alterada do cálcio intracelular e reparação alterada das membranas após um dano. Um efeito importante da distrofina anômala é o aumento da permeabilidade ao cálcio da membrana, o que permite que os íons cálcio extracelulares entrem na fibra muscular e iniciem alterações nos enzimas intracelulares que, no final, conduz a proteólise e ruptura das fibras musculares.

Entre os sintomas da DMD é destacada a fraqueza muscular que começa na primeira infância e avança rapidamente, de modo que os pacientes muitas vezes têm de se deslocar em cadeira de rodas desde os 12 anos de idade e, muitas vezes, morrem em consequência de insuficiência respiratória antes dos 30 anos. Uma forma mais leve dessa doença, chamada *distrofia muscular de Becker (DMB)*, ocorre também por uma mutação do gene que codifica a distrofina, mas apresenta um início mais tardio e índices de sobrevivência mais elevados. É estimado que a DMD e a DMB afetam 1 em cada 5.600 a 7.700 indivíduos do sexo masculino entre os 5 e 24 anos de idade. Na atualidade, não existe qualquer tratamento eficaz contra a DMD ou a DMB, pelo que a caracterização da base genética destas patologias abre possibilidade de utilizar a terapia genética no futuro.

Bibliografia

Adams GR, Bamman MM: Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. Compr Physiol 2:2829, 2012.

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al: Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. Front Physiol 4:284, 2013.

Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE: Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. Physiol Rev 82:291, 2002.

Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. J Appl Physiol 104:551, 2008.

Glass DJ: Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. Nat Cell Biol 5:87, 2003.

Gunning P, O’Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. Physiol Rev 88:1, 2008.

Heckman CJ, Enoka RM: Motor unit. Compr Physiol 2:2629, 2012.

Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. Nature (Lond) 193:280, 1962.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Leung DG, Wagner KR: Therapeutic advances in muscular dystrophy. Ann Neurol 74:404, 2013.

MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM: Skeletal muscle fatigue—regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. J Cell Sci 125:2105, 2012.

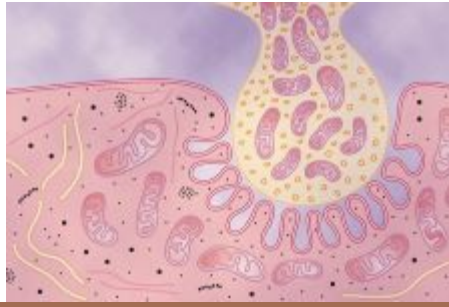
Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. Lancet 381:845, 2013.

Schaeffer PJ, Lindstedt SL: How animals move: comparative lessons on animal locomotion. Compr Physiol 3:289, 2013.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Schiaffino S, Reggiani C: Fiber types in mammalian skeletal muscles. Physiol Rev 91:1447, 2011.

Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. J Physiol 587:3071, 2009.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.

CAPÍTULO 7

Excitação do Músculo Esquelético: Transmissão Neuromuscular e Acoplamento Excitação-Contração

TRANSMISSÃO DOS IMPULSOS DAS TERMINAÇÕES NERVOSAS PARA AS FIBRAS MUSCULARES ESQUELÉTICAS: A JUNÇÃO NEUROMUSCULAR

As fibras musculares esqueléticas são inervadas por grandes fibras nervosas mielinizadas, que se originam nos grandes neurônios motores nos cornos anteriores da medula espinal. Como discutido no Capítulo 6, cada fibra nervosa, depois de penetrar no feixe muscular, normalmente se ramifica e estimula de três a várias centenas de fibras musculares esqueléticas. Cada terminação nervosa faz uma junção, chamada *junção neuromuscular*, com a fibra muscular próxima de sua porção média. O potencial de ação, iniciado na fibra muscular pelo sinal nervoso, viaja em ambas as direções até as extremidades da fibra muscular. Com exceção de cerca de 2% das fibras musculares, existe apenas uma dessas junções por fibra muscular.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DA JUNÇÃO NEUROMUSCULAR – A PLACA MOTORA

A Figura 7-1A e B mostra a junção neuromuscular de grande fibra nervosa mielinizada com uma fibra muscular esquelética. A fibra nervosa forma complexo de *terminais nervosos ramificados*, que se

invaginam na superfície extracelular da fibra muscular. Toda a estrutura é chamada *placa motora*. Ela é recoberta por uma ou mais células de Schwann, que a isolam dos líquidos circunjacentes.

A Figura 7-1C mostra a junção entre um terminal de um axônio e a membrana da fibra muscular. A membrana invaginada é chamada *goteira sináptica* ou *canaleta sináptica*, e o espaço entre o terminal e a membrana da fibra é chamado *espaço sináptico* ou *fenda sináptica*. Esse espaço tem de 20 a 30 nanômetros de largura. No fundo da goteira encontram-se inúmeras pequenas *dobras* da membrana muscular, chamadas *fendas subneurais*, que aumentam em muito a área de superfície na qual o transmissor sináptico pode agir.

No terminal axonal há muitas mitocôndrias que fornecem trifosfato de adenosina (ATP), a fonte de energia que é usada para a síntese de um transmissor excitatório, a *acetilcolina*. A acetilcolina, por sua vez, excita a membrana da fibra muscular. A acetilcolina é sintetizada no citoplasma do terminal, mas é absorvida rapidamente por muitas pequenas *vesículas sinápticas*, cerca de 300.000, as quais se encontram normalmente nos terminais de uma única placa motora. No espaço sináptico há grandes quantidades da enzima *acetilcolinesterase*, que destrói a aceticolina alguns milissegundos depois que ela foi liberada das vesículas sinápticas.

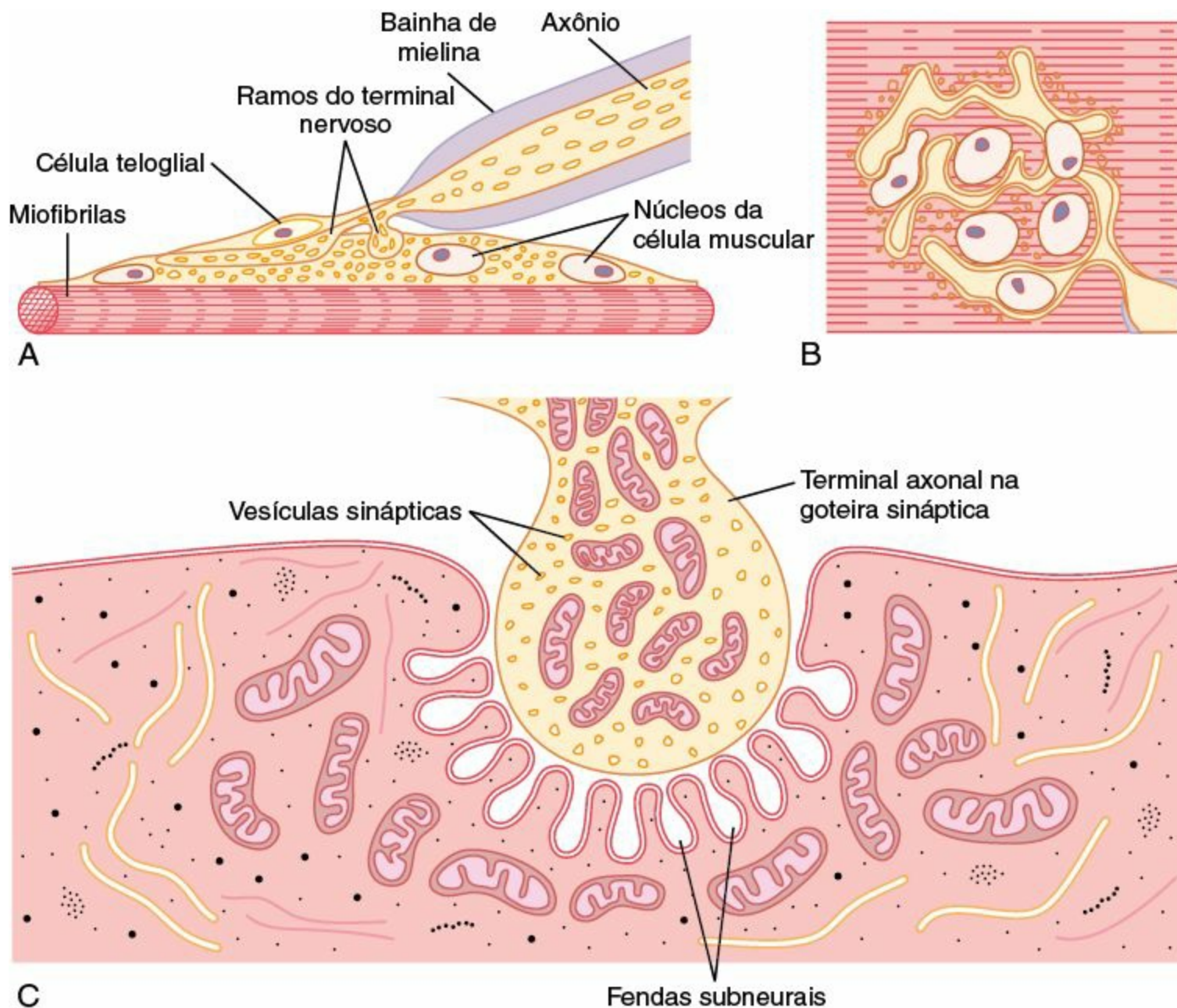



Figura 7-1. Diferentes perspectivas da placa motora. **A,** Corte longitudinal através da placa motora. **B,** Visão da superfície da placa motora. **C,** Aspecto na micrografia eletrônica do ponto de contato entre um terminal isolado de um axônio e a membrana da fibra muscular. *(Modificada de Fawcett DW, conforme modificação de Couteaux R, in Bloom W, Fawcett DW: A Textbook of Histology. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)*

SECREÇÃO DE ACETILCOLINA PELOS TERMINAIS NERVOSOS

Quando um impulso nervoso atinge a junção neuromuscular, cerca de 125 vesículas de acetilcolina são liberadas dos terminais no espaço sináptico. Alguns dos detalhes desse mecanismo podem ser vistos na Figura 7-2, que mostra uma imagem expandida de um espaço sináptico, com a membrana neural acima e a membrana muscular e suas fendas subneurais abaixo.

Na superfície interna da membrana neural estão as *barras densas* lineares, mostradas em corte transversal na Figura 7-2. Nos dois lados de cada barra densa estão partículas proteicas, que penetram na membrana neural; são os *canais de cálcio controlados por voltagem.* Quando o potencial de ação se propaga para o terminal, esses canais se abrem e permitem que os íons cálcio se

difundam do espaço sináptico para o interior do terminal nervoso. Considera-se que os íons cálcio, por sua vez, ativem a proteína *cinase dependente da calmodulina-Ca²⁺* que, por sua vez, fosforila as proteínas *sinapsina*, que ancoram as vesículas de acetilcolina ao citoesqueleto do terminal pré-sináptico. Esse processo libera as vesículas de acetilcolina do citoesqueleto e permite que movam para a *zona ativa* da membrana neural pré-sináptica adjacente às barras densas. As vesículas então se acoplam nos pontos de liberação, se fundem com a membrana neural e lançam a acetilcolina no espaço sináptico, pelo processo da *exocitose*.

Embora alguns dos detalhes previamente mencionados sejam especulativos, sabe-se que o estímulo efetivo que causa a liberação da acetilcolina das vesículas é a entrada dos íons cálcio e que a acetilcolina das vesículas é esvaziada através da membrana neural adjacente às barras densas.

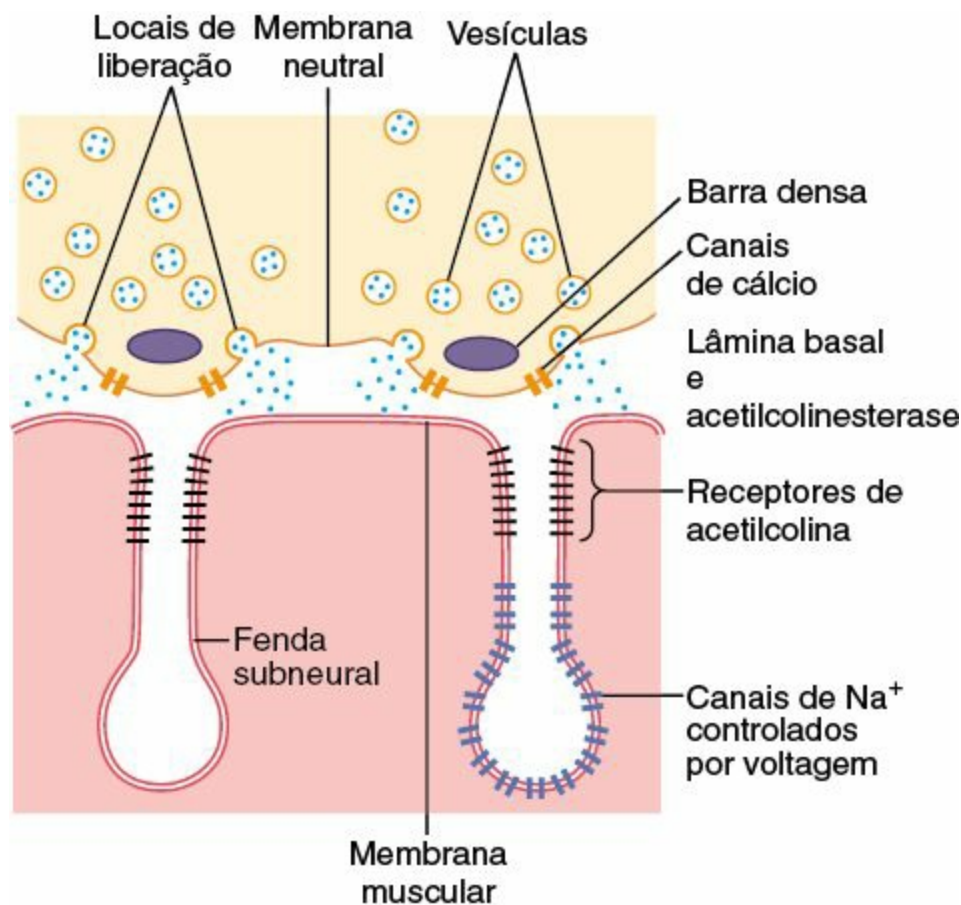



Figura 7-2. Liberação de acetilcolina das vesículas sinápticas na membrana neural da junção neuromuscular. Observe a proximidade entre os locais de liberação na membrana neural para os receptores de acetilcolina na membrana muscular, nas aberturas das fendas subneurais.

A Acetilcolina Abre Canais Iônicos nas Membranas Pós-sinápticas. A Figura 7-2 mostra também muitos *receptores de acetilcolina* na membrana da fibra muscular; são os *canais iônicos controlados pela acetilcolina*, e se localizam quase inteiramente próximos às aberturas das fendas subneurais, situadas logo abaixo das áreas de barras densas, onde a acetilcolina é lançada no espaço sináptico.

Cada receptor é um complexo proteico com peso molecular total de aproximadamente 275.000. O

complexo receptor de acetilcolina fetal é composto por cinco subunidades proteicas, duas proteínas *alfa* e uma de cada uma das proteínas *beta, delta* e *gama*. No adulto, uma proteína épsilon substitui a proteína *gamma* no seu receptor complexo. Essas moléculas proteicas penetram por toda a extensão da membrana, situando-se lado a lado em círculo para formar o canal tubular, ilustrado na Figura 7-3. O canal mantém-se fechado, como mostrado na parte A da figura, até que duas moléculas de acetilcolina se liguem às duas subunidades proteicas *alfa*. Essa fixação provoca alteração conformacional que abre o canal, como mostrado na parte *B* da figura.

O canal regulado pela acetilcolina tem diâmetro de cerca de 0,65 nanômetro, grande o suficiente para permitir que íons positivos importantes — sódio (Na^+), potássio (K^+) e cálcio (Ca^{++}) – se movimentem facilmente pela abertura. Os estudos de *patch-clamp* demonstraram que um desses canais, quando aberto pela acetilcolina, pode transmitir de 15.000 a 30.000 íons sódio em um milissegundo. Porém, íons negativos, tais como os íons cloreto, não passam pelo canal devido às fortes cargas negativas na abertura do canal que repelem esses íons negativos.

Na prática, muitos mais íons sódio fluem pelos canais regulados pela acetilcolina do que quaisquer outros íons, por duas razões. Primeira, existem apenas dois íons positivos em alta concentração: os íons sódio, no líquido extracelular e os íons potássio, no líquido intracelular. Segunda, o potencial muito negativo do lado de dentro da membrana muscular, −80 a −90 milivolts, puxa os íons sódio com carga positiva para o interior da fibra e, simultaneamente, se opõe ao efluxo dos íons potássio com carga positiva.

Como mostrado na Figura 7-3B, o principal efeito da abertura dos canais controlados pela acetilcolina é permitir que grande número de íons sódio entre na fibra, levando com eles grande número de cargas positivas. Essa ação provoca alteração potencial local positiva, no lado interno da membrana da fibra muscular, chamado de *potencial da placa motora*. Por sua vez, esse potencial da placa motora inicia um potencial de ação que se propaga ao longo da membrana muscular, causando a contração muscular.

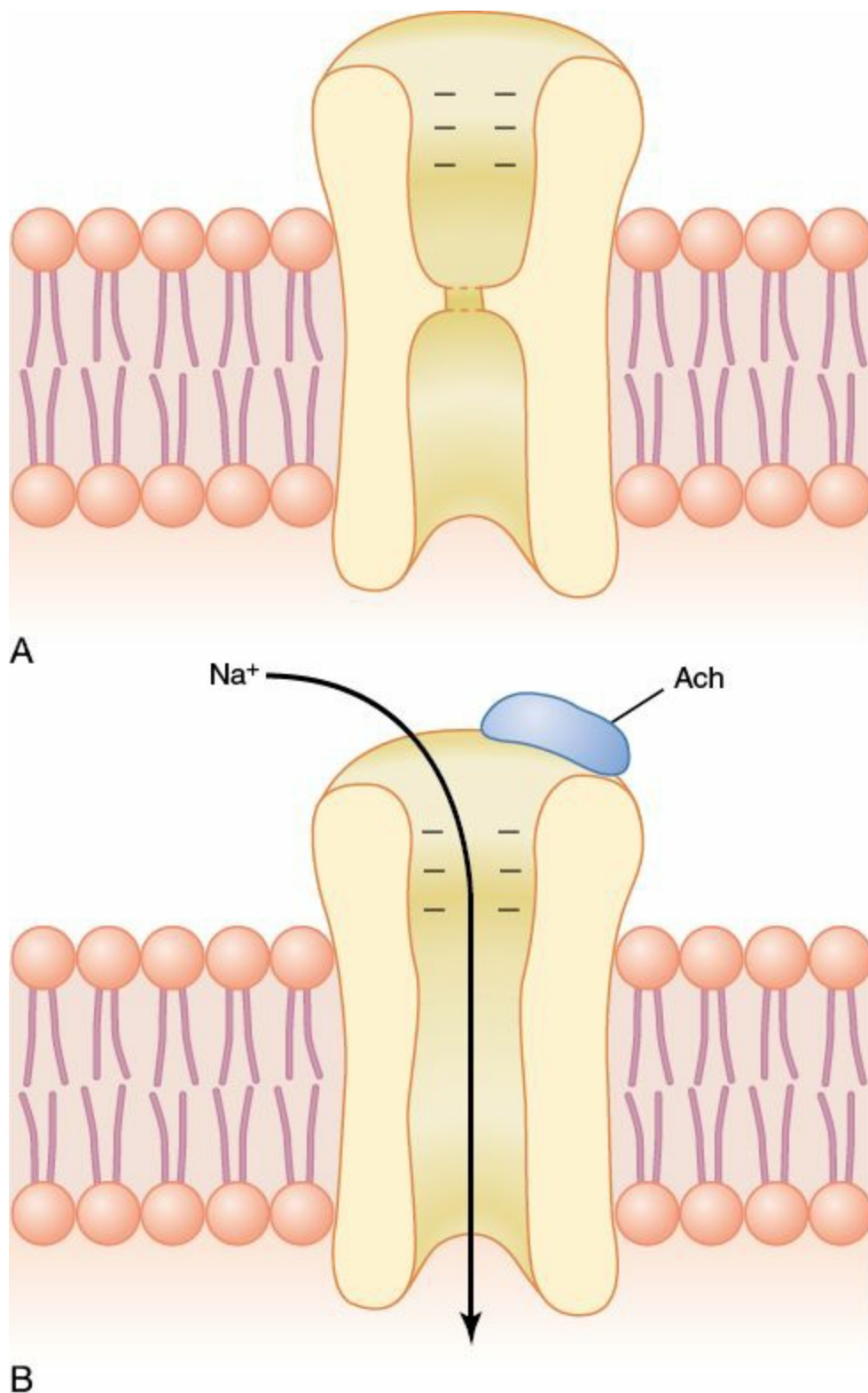



Figura 7-3. Canal colinérgico. **A,** Estado fechado. **B,** Depois que a acetilcolina (Ach) se ligou e uma alteração de conformação abriu o canal, permitindo que íons sódio penetrassem na fibra muscular e estimulassem a contração. Observe as cargas negativas na abertura do canal que impedem a passagem de íons negativos como o cloreto.

Destruição da Acetilcolina Liberada pela Acetilco-linesterase. A acetilcolina, uma vez liberada no espaço sináptico, continua a ativar os receptores de acetilcolina enquanto esta persistir nesse espaço. Entretanto, ela é removida rapidamente por dois modos: (1) a maior parte da acetilcolina é destruída pela enzima *aceticolinesterase*, que está ligada principalmente à camada esponjosa do tecido conjuntivo fino que preenche o espaço sináptico, entre o terminal nervoso pré-

sináptico e a membrana muscular pós-sináptica; e (2) uma pequena quantidade de acetilcolina se difunde para fora do espaço sináptico, e assim deixa de estar disponível para agir sobre a membrana da fibra muscular.

O tempo reduzido em que a acetilcolina se mantém no espaço sináptico — alguns milissegundos, se tanto — é normalmente suficiente para excitar a fibra muscular. A rápida remoção da acetilcolina evita a reexcitação continuada do músculo, depois que a fibra muscular se recuperou de seu potencial de ação inicial.

Potencial da Placa Motora e Excitação da Fibra Muscular Esquelética. O influxo de íons sódio para a fibra muscular, quando os canais colinérgicos se abrem, causa variação do potencial elétrico no interior da fibra, no *local da placa motora,* para aumentar na direção positiva, por 50 a 75 milivolts, criando um *potencial local* chamado *potencial da placa motora*. Relembre, do Capítulo 5, que aumento súbito no potencial da membrana nervosa de mais de 20 a 30 milivolts é normalmente suficiente para iniciar a abertura de mais e mais canais de sódio, iniciando, assim, um potencial de ação na membrana da fibra muscular.

A Figura 7-4 mostra o princípio pelo qual um potencial da placa motora inicia o potencial de ação. Essa figura mostra três potenciais da placa motora. Os potenciais da placa motora A e C são muito fracos para desencadear um potencial de ação; porém, produzem fracas alterações locais de voltagem na placa motora, como registrados na figura. Em contraste, o potencial da placa motora B é de amplitude maior e faz com que número suficiente de canais de sódio se abra, de forma que o efeito autorregenerativo de mais e mais íons sódio, fluindo para o interior da fibra, inicie um potencial de ação. A baixa amplitude do potencial da placa motora no ponto A foi causada por envenenamento da fibra muscular com *curare*, fármaco que bloqueia o efeito controlador da acetilcolina sobre os canais colinérgicos competindo pelos receptores da acetilcolina. A baixa amplitude do potencial da placa motora no ponto C resultou do efeito da *toxina botulínica*, veneno bacteriano que diminui a quantidade de acetilcolina liberada pelos terminais nervosos.

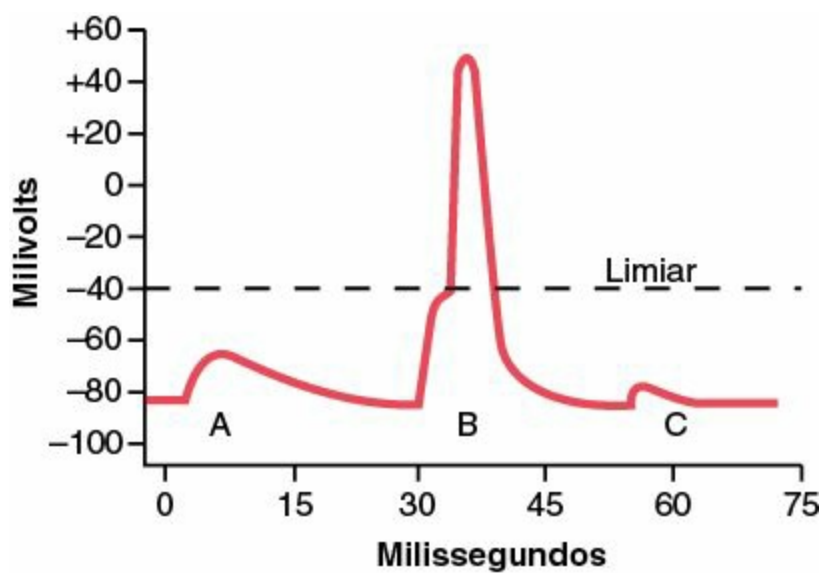



Figura 7-4. Potenciais de placa motora (em milivolts). **A,** Potencial de placa motora de pequena amplitude, registrado em um músculo curarizado, que é insuficiente para desencadear um potencial de ação. **B,** Potencial de placa motora normal, desencadeando um potencial de ação muscular. **C,** Potencial de placa motora reduzido em amplitude pela toxina botulínica, que diminui a liberação de acetilcolina na placa motora; o potencial é insuficiente para desencadear um potencial de ação muscular.

Fator de Segurança para a Transmissão na Junção Neuromuscular; Fadiga da Junção. Ordinariamente, cada impulso que chega à junção neuromuscular provoca potencial da placa motora de amplitude três vezes maior que o necessário para estimular a fibra muscular. Portanto, a junção neuromuscular normal tem alto *fator de segurança*. No entanto, a estimulação da fibra nervosa com frequências maiores que 100 vezes por segundo, por vários minutos, muitas vezes diminui tanto o número de vesículas de acetilcolina que os impulsos não são mais transmitidos à fibra muscular. Essa situação é chamada *fadiga* da junção neuromuscular, e é o mesmo efeito que causa a fadiga no sistema nervoso central quando as sinapses são superexcitadas. Em condições normais de funcionamento, raramente ocorre fadiga mensurável da junção neuromuscular e mesmo assim apenas nos níveis mais exaustivos de atividade muscular.

Biologia Molecular da Formação e da Liberação de Acetilcolina

A formação e a liberação da acetilcolina na junção neuromuscular ocorrem nos seguintes estágios:

1. Pequenas vesículas, com tamanho de cerca de 40 nanômetros, são formadas pelo complexo golgiense no corpo celular do neurônio motor, na medula espinal. Essas vesículas são então transportadas pelo axoplasma, que “flui” pelo interior do axônio, desde o corpo celular, na medula espinal, até a junção neuromuscular, nas terminações das fibras nervosas periféricas. Cerca de 300.000 dessas pequenas vesículas se acumulam nos terminais nervosos da única placa motora do músculo esquelético.
2. A acetilcolina é sintetizada no citosol do terminal da fibra nervosa e é imediatamente transportada através das membranas das vesículas para seu interior, onde é armazenada em forma altamente concentrada, com cerca de 10.000 moléculas de acetilcolina em cada vesícula.
3. Quando um potencial de ação chega ao terminal nervoso, ele abre muitos canais de cálcio na membrana do terminal nervoso, uma vez que esse terminal tem canais de cálcio controlados por voltagem. Como resultado, a concentração do íon cálcio, no interior do terminal, aumenta por cerca de 100 vezes, o que por sua vez aumenta a velocidade de fusão das vesículas de acetilcolina com a membrana do terminal por cerca de 10.000 vezes. Essa fusão faz com que muitas das vesículas se rompam, permitindo a *exocitose* da acetilcolina para

espaço sináptico. Cerca de 125 vesículas são submetidas à exocitose a cada potencial de ação. Depois de alguns milissegundos, a acetilcolina é clivada pela acetilcolinesterase em íon acetato e em colina, e a colina é reabsorvida ativamente pelo terminal neural e usada para formar nova acetilcolina. Essa sequência de eventos ocorre em período de 5 a 10 milissegundos.

4. O número de vesículas disponíveis na terminação nervosa é suficiente para permitir a transmissão de apenas algumas centenas de impulsos do nervo para o músculo. Portanto, para a função contínua da junção neuromuscular, novas vesículas precisam ser reformadas rapidamente. Em alguns segundos após cada potencial de ação ter terminado, "pequenas invaginações" aparecem na membrana do terminal nervoso, causadas por proteínas contráteis na terminação nervosa, especialmente a proteína *clatrina;* essa proteína está associada à membrana nas áreas de fusão das vesículas originais. Em cerca de 20 segundos, as proteínas se contraem e formam as invaginações, que se separam para o lado interior da membrana, e se transformam então em novas vesículas. Em poucos segundos mais, a acetilcolina é transportada para o interior dessas vesículas e elas estão prontas para um novo ciclo de liberação de acetilcolina.

Fármacos que Reforçam ou Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular

Fármacos que Estimulam a Fibra Muscular por Ação Semelhante à da Acetilcolina. Várias substâncias, incluindo a *metacolina*, o *carbacol* e a *nicotina*, têm quase o mesmo efeito que a acetilcolina sobre o músculo. A diferença entre esses fármacos e a acetilcolina é que elas não são destruídas pela colinesterase ou são destruídas tão lentamente que sua ação frequentemente persiste por muitos minutos ou várias horas. Os fármacos atuam provocando áreas localizadas de despolarização da membrana da fibra muscular na placa motora, onde estão localizados os receptores de acetilcolina. Assim, a cada vez que a fibra muscular se recupera de uma contração, essas áreas despolarizadas em virtude do vazamento de íons iniciam novo potencial de ação, levando dessa forma a estado de espasmo muscular.

Fármacos que Estimulam a Junção Neuromuscular, Inativando a Acetilcolinesterase. Três fármacos, particularmente bem conhecidos, *neostigmina, fisostigmina* e *fluorofosfato de di-isopropil,* inativam a acetilcolinesterase nas sinapses, de modo que ela não mais hidrolisa a acetilcolina. Dessa maneira, a cada impulso nervoso sucessivo, mais acetilcolina se acumula e estimula repetidamente a fibra muscular. Essa atividade provoca *espasmo muscular*, mesmo quando poucos impulsos nervosos alcançam o músculo. Infelizmente, isso também pode causar morte por espasmo da laringe que sufoca o indivíduo.

A neoestigmina e a fisoestigmina se combinam com a acetilcolinesterase para inativá-la por até várias horas, depois elas se deslocam para que a esterase recupere sua atividade. De forma inversa, o fluorofostato de di-isopropil, que funciona como potente gás venenoso para os "nervos", inativa a acetilcolinesterase por semanas, o que o torna veneno particularmente letal.

Fármacos que Bloqueiam a Transmissão na Junção Neuromuscular. O grupo de fármacos conhecidos como *fármacos curariformes* pode impedir a passagem dos impulsos da terminação nervosa para o músculo. Por exemplo, a D-tubocurarina bloqueia a ação da acetilcolina nos receptores de acetilcolina da fibra muscular, evitando, assim, o aumento da permeabilidade dos canais de membrana muscular, suficiente para iniciar o potencial de ação.

A Miastenia Grave Causa Fraqueza Muscular

A *miastenia grave*, que ocorre em cerca de uma em cada 20.000 pessoas, causa fraqueza muscular devido à incapacidade das junções neuromusculares transmitirem sinais suficientes das fibras nervosas para as fibras musculares. Patologicamente, anticorpos que atacam receptores de acetilcolina foram demonstrados no sangue da maioria dos pacientes com *miastenia grave*. Assim, acredita-se que a *miastenia grave* seja doença autoimune na qual os pacientes desenvolveram anticorpos que bloqueiam ou destroem seus próprios receptores para acetilcolina, na membrana pós-sináptica da junção neuromuscular.

Qualquer que seja a causa, os potenciais da placa motora que ocorrem nas fibras musculares são na maior parte muito fracos para iniciar a abertura dos canais de sódio regulados pela voltagem, de modo que a despolarização da fibra muscular não ocorre. Se a doença for intensa o suficiente, o paciente morre por insuficiência respiratória como consequência de uma debilidade muito acentuada dos músculos respiratórios. Os efeitos da doença podem ser melhorados por várias horas com administração de *neostigmina* ou de algum outro fármaco anticolinesterásico, que provoque o acúmulo de quantidades maiores de acetilcolina que a normal no espaço sináptico. Em alguns minutos, algumas das pessoas podem recobrar a atividade motora quase normal, até que nova dose de neostigmina seja requerida poucas horas depois.

POTENCIAL DE AÇÃO MUSCULAR

Quase tudo o que foi discutido no Capítulo 5, com relação à iniciação e à condução dos potenciais de ação nas fibras nervosas, se aplica igualmente às fibras musculares esqueléticas, exceto por diferenças quantitativas. Alguns dos aspectos quantitativos dos potenciais musculares são os seguintes:

1. Potencial de repouso da membrana: cerca de −80 a −90 milivolts nas fibras musculares esqueléticas — o mesmo das grandes fibras nervosas mielinizadas.
2. Duração do potencial de ação: 1 a 5 milissegundos no músculo esquelético — cerca de cinco vezes mais prolongado que nos grandes nervos mielinizados.
3. Velocidade de condução: 3 a 5 m/s — cerca de 1/13 da velocidade de condução nas grandes fibras nervosas mielinizadas que excitam o músculo esquelético.

Os Potenciais de Ação se Distribuem para o Interior da Fibra Muscular por meio dos “Túbulos Transversos”

A fibra muscular esquelética é tão grande que o potencial de ação na superfície quase não provoca fluxo de corrente no interior da fibra. Contudo, para causar o máximo de contração muscular, a corrente tem de penetrar profundamente na fibra muscular até as proximidades das miofibrilas. Essa penetração se dá pela propagação dos potenciais de ação pelos *túbulos transversos* (túbulos T), que penetram a fibra muscular, de um lado a outro, como ilustrado na Figura 7-5. Os potenciais de ação no túbulo T provocam liberação de íons cálcio no interior da fibra muscular, na vizinhança imediata das miofibrilas, e esses íons cálcio causam então a contração. Esse processo é chamado acoplamento *excitação-contração.*

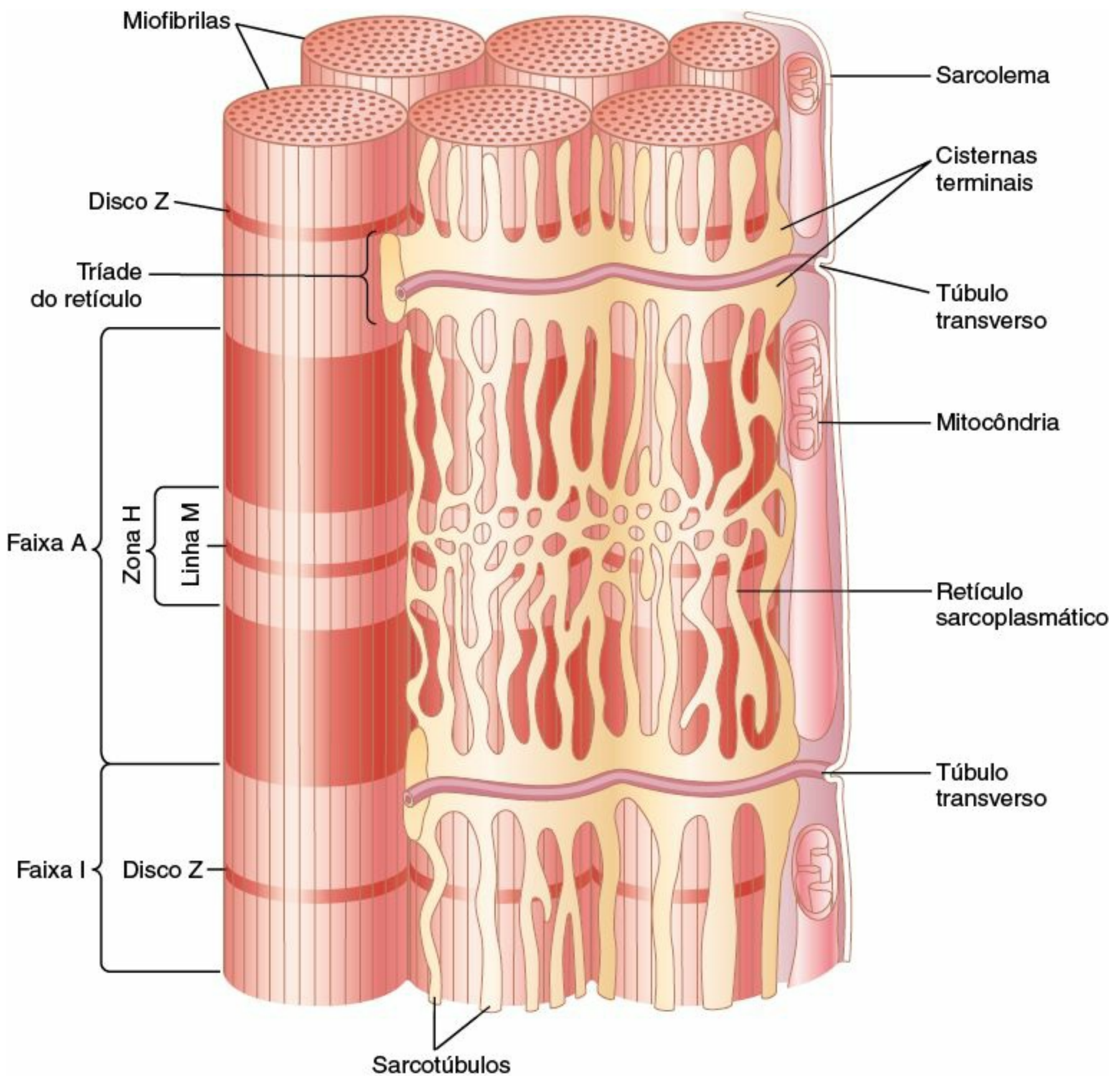



Figura 7-5. Sistema túbulo transverso (T)-retículo sarcoplasmático. Observe que os túbulos T se comunicam com a parte externa da membrana celular e, profundamente na fibra muscular, cada túbulo T se situa adjacente às extremidades dos túbulos longitudinais do retículo sarcoplasmático, que circundam as miofibrilas que de fato contraem. Esta ilustração foi desenhada do músculo de sapo que tem um túbulo T por sarcômero localizado no disco Z. Um arranjo similar é encontrado no músculo cardíaco dos mamíferos; porém, o músculo esquelético dos mamíferos tem dois túbulos T por sarcômero localizados nas junções das bandas A-I.

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO

TÚBULO TRANSVERSO – SISTEMA RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO

A Figura 7-5 mostra miofibrilas circundadas pelo sistema túbulos T-retículo sarcoplasmático. Os

túbulos T são muito pequenos e cursam transversalmente às miofibrilas. Eles começam na membrana celular e penetram por toda a fibra muscular. Não está demonstrado na figura o fato de que esses túbulos se ramificam e formam *planos* inteiros de túbulos T se entrelaçando entre as miofibrilas. Além disso, *os túbulos T se abrem para o exterior, no ponto de origem, como uma invaginação da membrana celular*. Dessa forma, eles se comunicam com o líquido extracelular circundante da fibra muscular e tendo líquido extracelular em seu lúmen. Em outras palavras, os túbulos T são de fato extensões internas da membrana celular. Assim, quando um potencial de ação se propaga pela membrana da fibra muscular, a alteração do potencial também se propaga ao longo dos túbulos T para o interior da fibra muscular. As correntes elétricas que circundam esses túbulos T, então, provocam a contração muscular.

A Figura 7-5 também mostra o *retículo sarcoplasmático* em amarelo. Esse retículo sarcoplasmático é composto por duas partes principais: (1) grandes câmaras, denominadas *cisternas terminais*, que fazem contato com os túbulos T; e (2) longos túbulos longitudinais que circundam todas as superfícies das miofibrilas que realmente se contraem.

LIBERAÇÃO DOS ÍONS CÁLCIO PELO RETÍCULO SARCOPLASMÁTICO

Uma das características especiais do retículo sarcoplasmático é que no interior de seus túbulos vesiculares existe excesso de íons cálcio em alta concentração, e muitos desses íons são liberados de cada vesícula quando um potencial de ação ocorre em túbulo T adjacente.

As **Figuras** 7-6 e 7-7 mostram que o potencial de ação do túbulo T provoca fluxo de corrente para as cisternas do retículo sarcoplasmático, no ponto em que tocam o túbulo T. À medida que o potencial de ação progride pelo túbulo T, a variação da voltagem é detectada pelos *receptores de di-idropiridina,* ligados aos *canais de liberação de cálcio* — também chamados *receptores de canal de rianodina* nas cisternas adjacentes do retículo sarcoplasmático (Fig. 7-6). A ativação dos receptores de di-idropiridina desencadeia a abertura dos canais de liberação de cálcio das cisternas e em seus túbulos longitudinais associados. Esses canais permanecem abertos por poucos milissegundos, liberando cálcio para o sarcoplasma que banha as miofibrilas e causando a contração, como discutido no Capítulo 6.

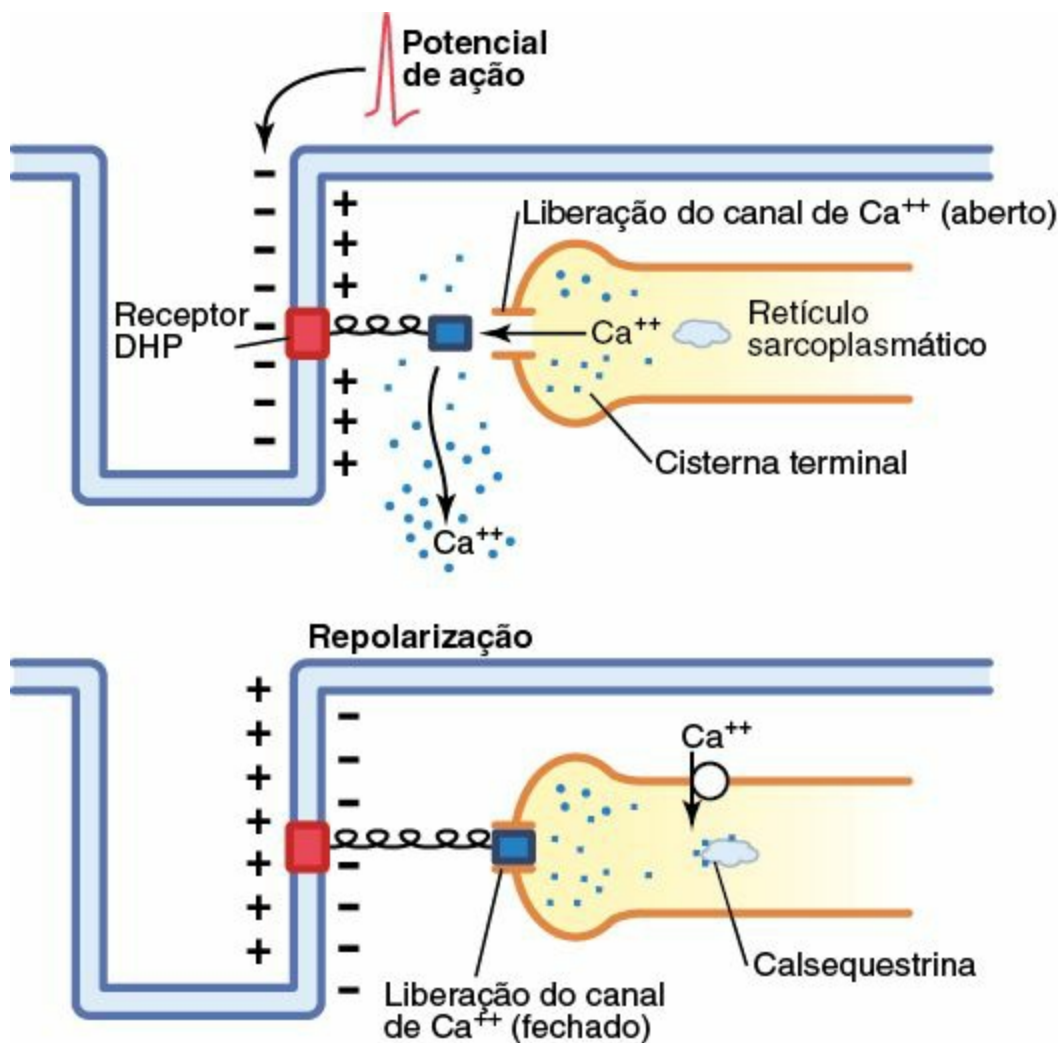



Figura 7-6. Acoplamento excitação-contração no músculo esquelético. O painel superior mostra um potencial de ação no túbulo transverso, que causa alteração conformacional no receptor sensor de voltagem da di-idropiridina (DHP), abrindo os canais de liberação de Ca^{++} nas cisternas terminais do retículo sarcoplasmático, permitindo a rápida difusão do Ca^{++} para o sarcoplasma e iniciando a contração. Durante a repolarização (painel inferior) a alteração conformacional do receptor DHP fecha os canais de liberação de Ca^{++} e o Ca^{++} é transportado do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático, por bomba de cálcio dependente de trifosfato de adenosina.

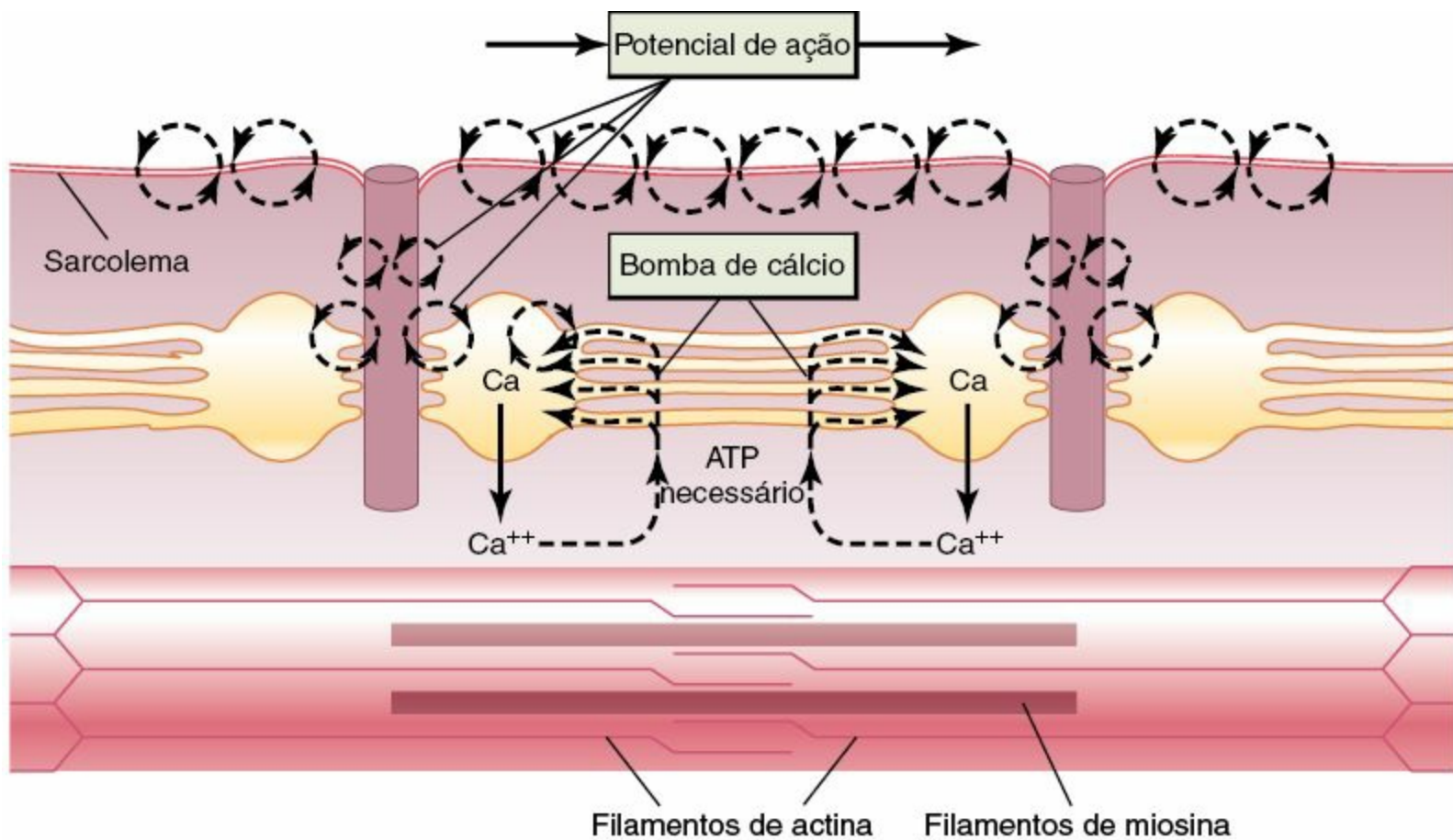



Figura 7-7. Acoplamento excitação-contração no músculo, mostrando (1) um potencial de ação que causa a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático e, em seguida, (2) recaptação dos íons cálcio por uma bomba de cálcio. ATP, trifosfato de adenosina.

Uma Bomba de Cálcio Remove os Íons Cálcio do Líquido Miofibrilar, depois da Contração. Uma vez liberados dos túbulos sarcoplasmáticos, os íons cálcio se difundem nos espaços entre as miofibrilas, provocando a contração muscular que permanece enquanto a concentração do íon continua elevada. Porém, uma bomba de cálcio continuamente ativada, localizada nas paredes do retículo sarcoplasmático, bombeia os íons cálcio para longe das miofibrilas, de volta para os túbulos sarcoplasmáticos (Fig. 7-6). Essa bomba pode concentrar os íons cálcio por cerca de 10.000 vezes dentro dos túbulos. Além disso, dentro do retículo existe proteína, chamada *calsequestrina*, que pode quelar o cálcio, possibilitando o acúmulo do íon em quantidade até 40 vezes maior que a quantidade correspondente ao cálcio livre.

"Pulso" Excitatório de Íons Cálcio. A concentração normal de íons cálcio, no estado de repouso ($< 10^{-7}$ molar), no citosol que banha as miofibrilas é muito baixa para provocar contração. Portanto, o complexo troponina-tropomiosina mantém os filamentos actínicos inibidos e o músculo no estado relaxado.

Inversamente, a excitação do túbulo T e do sistema retículo sarcoplasmático provoca liberação de íons cálcio suficiente para aumentar a concentração no líquido miofibrilar para até 2×10^{-4} molar, aumento de 500 vezes, que é cerca de 10 vezes o nível necessário para provocar a contração

muscular máxima. Em seguida, a bomba de cálcio reduz outra vez a concentração dos íons cálcio. A duração total desse “pulso” de cálcio, na fibra *muscular esquelética*, é de cerca 1/20 de segundo, embora possa ser muito maior em algumas fibras e muito menor em outras. (No músculo cardíaco, o pulso de cálcio dura um terço de segundo, por causa da longa duração do potencial de ação cardíaco.)

Durante esse pulso de cálcio, ocorre a contração muscular. Para a contração persistir sem interrupção por longos intervalos, uma série de pulsos de cálcio tem de ser iniciada por série contínua de potenciais de ação repetitivos, como discutido no Capítulo 6.

Bibliografia

Veja também as referências dos Capítulos 5 e 6.

Beeson D: Synaptic dysfunction in congenital myasthenic syndromes. Ann N Y Acad Sci 1275:63, 2012.

Budnik V, Salinas PC: Wnt signaling during synaptic development and plasticity. Curr Opin Neurobiol 21:151, 2011.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Cossins J, Belaya K, Zoltowska K, et al: The search for new antigenic targets in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci 1275:123, 2012.

Fagerlund MJ, Eriksson LI: Current concepts in neuromuscular transmission. Br J Anaesth 103:108, 2009.

Farrugia ME, Vincent A: Autoimmune mediated neuromuscular junction defects. Curr Opin Neurol 23:489, 2010.

Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. Br J Anaesth 99:132, 2007.

Konieczny P, Swiderski K, Chamberlain JS: Gene and cell-mediated therapies for muscular dystrophy. Muscle Nerve 47:649, 2013.

Leite JF, Rodrigues-Pinguet N, Lester HA: Insights into channel function via channel dysfunction. J Clin Invest 111:436, 2003.

Meriggioli MN, Sanders DB: Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? Expert Rev Clin Immunol 8:427, 2012.

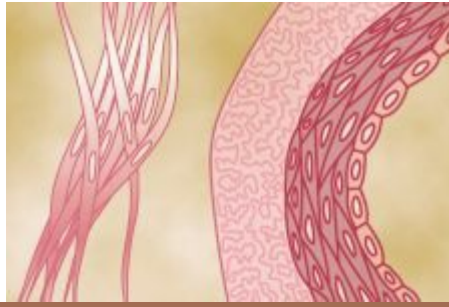
Rahimov F, Kunkel LM: The cell biology of disease: cellular and molecular mechanisms underlying muscular dystrophy. J Cell Biol 201:499, 2013.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rosenberg PB: Calcium entry in skeletal muscle. J Physiol 587:3149, 2009.

Ruff RL: Endplate contributions to the safety factor for neuromuscular transmission. Muscle Nerve 44:854, 2011.

Sine SM: End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. Physiol Rev 92:1189, 2012.

Vincent A: Unraveling the pathogenesis of myasthenia gravis. Nat Rev Immunol 10:797, 2002.

CAPÍTULO 8

Excitação e Contração do Músculo Liso

CONTRAÇÃO DO MÚSCULO LISO

Nos Capítulos 6 e 7, discutiu-se o músculo esquelético. Discutiremos agora o músculo liso, que é composto por fibras bem menores — usualmente com diâmetros de 1 a 5 micrômetros e comprimentos de apenas 20 a 500 micrômetros. As fibras musculares esqueléticas são até 30 vezes maiores no diâmetro e centenas de vezes mais longas. Muitos dos mesmos princípios de contração se aplicam tanto ao músculo liso quanto ao músculo esquelético. O mais importante é que, essencialmente, as mesmas forças de atração entre os filamentos de miosina e de actina causam a contração tanto no músculo liso quanto no músculo esquelético; porém, o arranjo físico interno das fibras musculares lisas é diferente.

TIPOS DE MÚSCULOS LISOS

O músculo liso de cada órgão se distingue dos da maioria dos outros órgãos por vários aspectos: (1) dimensões físicas; (2) organização em feixes ou folhetos; (3) resposta a diferentes tipos de estímulos; (4) características da inervação; e (5) função. Porém, com o propósito de simplificação, o músculo liso pode ser dividido em dois grandes tipos, que são mostrados na Figura 8-1: *músculo liso multiunitário* e *músculo liso unitário* (ou de *unidade única*).

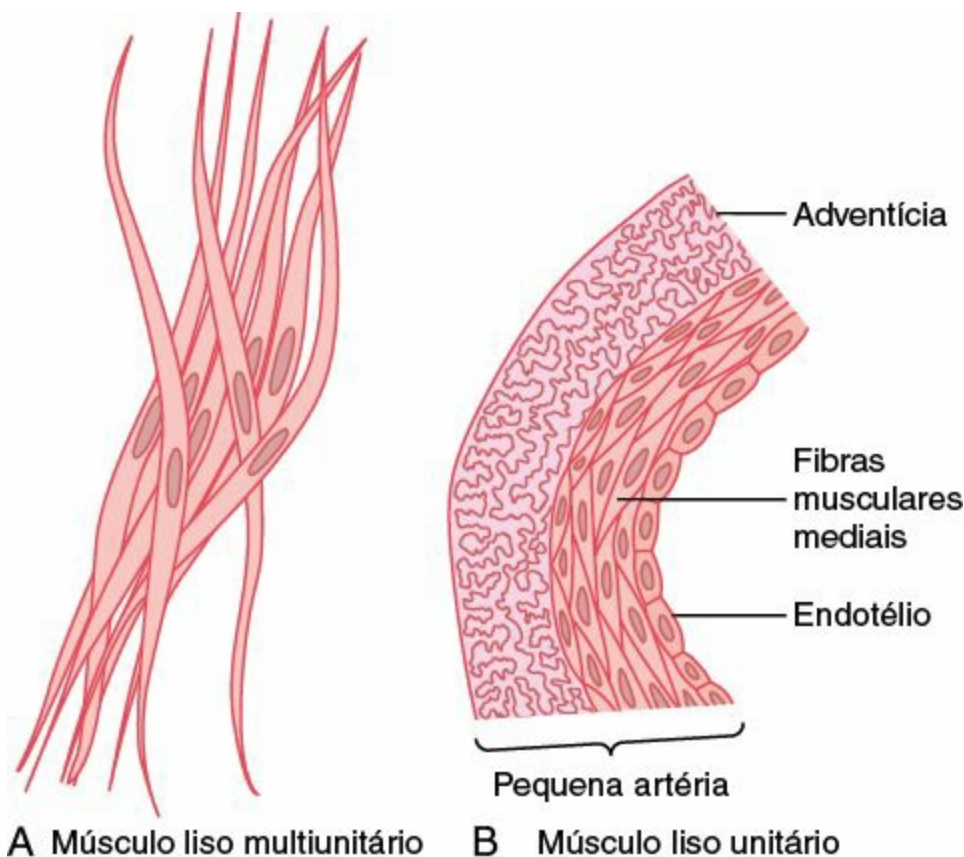



Figura 8-1. Músculo liso multiunitário (**A**) e unitário (**B**).

Músculo Liso Multiunitário. O músculo liso multiunitário é composto por fibras musculares separadas e discretas. Cada fibra opera independentemente das outras e, com frequência, é inervada por uma só terminação nervosa, como ocorre com as fibras musculares esqueléticas. Além disso, as superfícies externas dessas fibras, como as das fibras musculares esqueléticas, são recobertas por fina camada de substância semelhante à da membrana basal, uma mistura de colágeno e glicoproteínas que isola as fibras umas das outras.

As características importantes das fibras musculares lisas multiunitárias são que cada fibra se contrai independentemente das outras, e o controle é exercido principalmente por sinais nervosos. Em contraste, a maior parte do controle do músculo liso unitário é exercida por estímulos não nervosos. Alguns exemplos de músculo liso multiunitário são o músculo ciliar do olho, o músculo da íris do olho e os músculos piloeretores que causam a ereção dos pelos quando estimulados pelo sistema nervoso simpático.

Músculo Liso Unitário. Este tipo é também chamado *músculo liso sincicial* ou *músculo liso visceral*. O termo "unitário" provoca confusão porque não significa fibras musculares isoladas. Ao contrário, significa massa de centenas a milhares de fibras musculares lisas que se contraem ao mesmo tempo, como uma só unidade. As fibras estão, em geral, dispostas em folhetos ou feixes, e suas membranas celulares são aderidas entre si, em múltiplos pontos, de forma que a força gerada em uma fibra muscular pode ser transmitida à seguinte. Além disso, as membranas celulares são ligadas

por muitas *junções comunicantes*, pelas quais os íons podem fluir livremente de uma célula para a seguinte, de modo que os potenciais de ação ou o simples fluxo de íons, sem potenciais de ação, podem passar de uma fibra para a seguinte e fazer com que se contraiam em conjunto. Esse tipo de músculo liso é também conhecido como *músculo liso sincicial*, por causa das interconexões entre as fibras. Ele é também chamado *músculo liso visceral* porque é encontrado nas paredes da maioria das vísceras do corpo, incluindo o trato gastrointestinal, os ductos biliares, os ureteres, o útero e muitos vasos sanguíneos.

MECANISMOS CONTRÁTIL NO MÚSCULO LISO

Base Química para a Contração do Músculo Liso

O músculo liso contém *filamentos* de *actina* e de *miosina*, com características químicas semelhantes às dos filamentos de actina e miosina do músculo esquelético, mas não contém o complexo de troponina normal que é necessário para o controle da contração do músculo esquelético; o mecanismo de controle da contração é diferente nos dois tipos de músculos. Esse tópico é discutido em mais detalhes adiante, neste Capítulo.

Os estudos químicos mostraram que os filamentos de actina e miosina, derivados do músculo liso, interagem uns com os outros de modo semelhante ao que se dá no músculo esquelético. Em ambos os tipos de músculos, o processo contrátil é ativado por íons cálcio, e o trifosfato de adenosina (ATP) é degradado a difosfato de adenosina (ADP) para fornecer energia para a contração.

Existem, entretanto, importantes diferenças entre a organização física do músculo liso e do músculo esquelético, bem como diferenças no acoplamento excitação-contração, controle do processo contrátil pelos íons cálcio, duração da contração e quantidade de energia necessária para a contração.

Base Física para a Contração do Músculo Liso

O músculo liso não tem a mesma disposição estriada dos filamentos de actina e miosina encontrados no músculo esquelético. Em vez disso, as técnicas de micrografia eletrônica sugerem a organização física ilustrada na Figura 8-2, que mostra grande número de filamentos de actina ligados aos *corpos densos*. Alguns desses corpos estão ligados à membrana celular; outros estão dispersos no interior da célula. Alguns dos corpos densos, na membrana de células adjacentes, estão conectados por pontes de proteína intercelular. É principalmente por essas conexões que a força da contração é transmitida de célula a célula.

Entre os filamentos de actina na fibra muscular estão os filamentos de miosina. Estes apresentam um diâmetro mais de duas vezes maior que os filamentos de actina. Nas micrografias eletrônicas

encontram-se usualmente 5 a 10 vezes mais filamentos de actina que filamentos de miosina.

À direita na Figura 8-2 está a estrutura hipotética de unidade contrátil individual na célula do músculo liso, mostrando grande número de filamentos de actina irradiando-se de dois corpos densos; as extremidades desses filamentos se superpõem a filamento de miosina, localizado a meio caminho entre os corpos densos. Essa unidade contrátil é semelhante à unidade contrátil do músculo esquelético, porém sem a regularidade de sua estrutura deste; de fato, os corpos densos do músculo liso desempenham o mesmo papel que os discos Z no músculo esquelético.

Outra diferença é que a maioria dos filamentos de miosina apresenta as chamadas pontes cruzadas "com polarização lateral", disposta de forma que as pontes de um lado se curvam em uma direção e as do outro lado dobram na direção oposta. Essa configuração permite que a miosina puxe os filamentos de actina em uma direção de um lado, enquanto simultaneamente puxa na direção oposta outros filamentos de actina, no outro lado. O valor dessa disposição é que ela permite que as células do músculo liso se contraiam por até 80% de seu comprimento, ao contrário do músculo esquelético, nos quais as fibras estão limitadas à contração de menos de 30%.

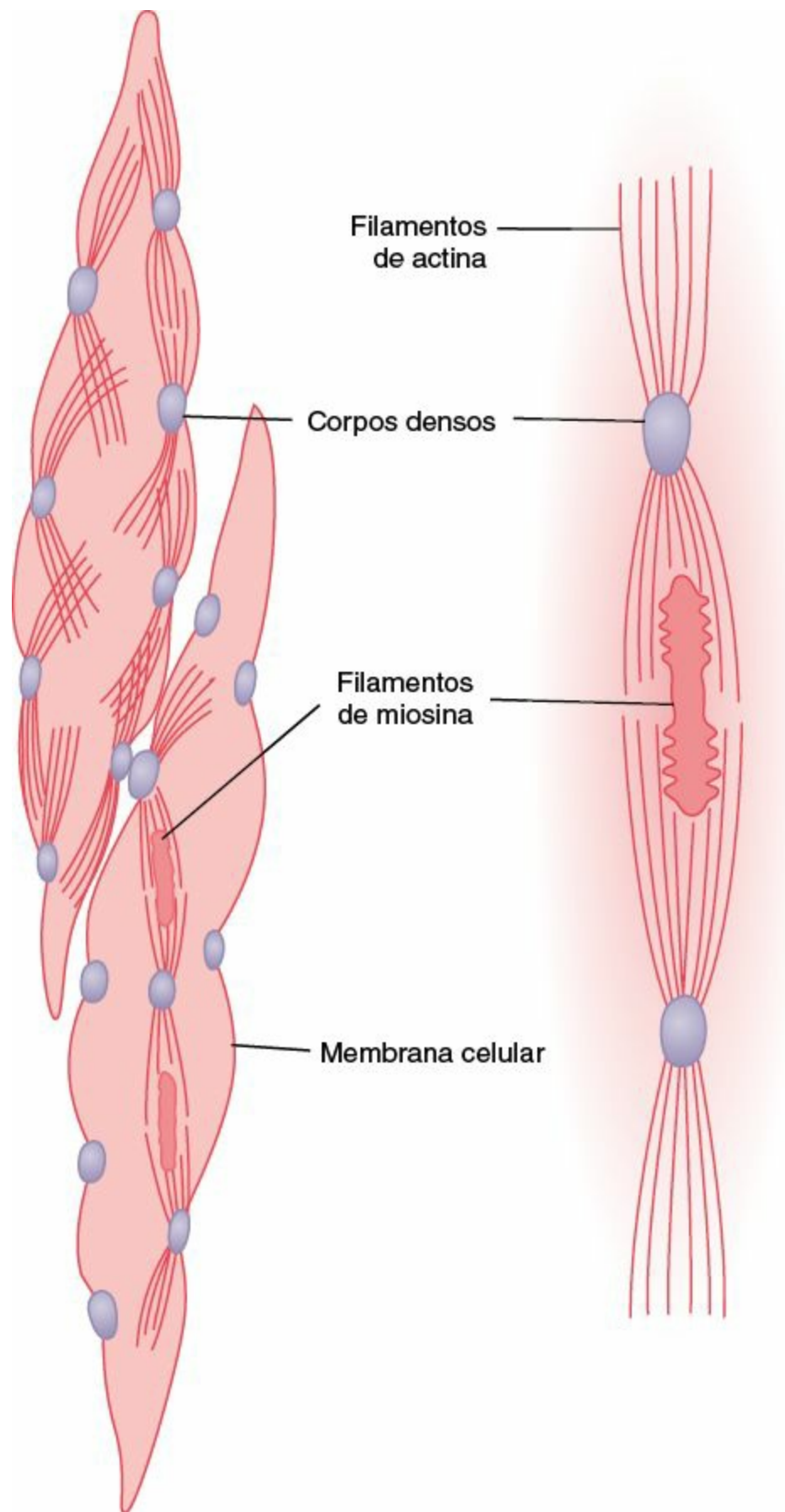



Figura 8-2. Estrutura física do músculo liso. A fibra acima à esquerda mostra filamentos de actina se irradiando dos corpos densos. A fibra abaixo à esquerda e o diagrama à direita mostram a relação entre filamentos de miosina e de actina.

Comparação entre a Contração do Músculo Liso e a Contração do Músculo Esquelético

Enquanto a maioria dos músculos esqueléticos contrai e relaxa rapidamente, a maior parte da contração do músculo liso é uma contração tônica prolongada, durando às vezes horas ou até mesmo dias. Portanto, espera-se que tanto as características físicas quanto as químicas do músculo liso difiram das do músculo esquelético. Nas seções seguintes, algumas das diferenças são discutidas.

Baixa Frequência de Ciclos das Pontes Cruzadas de Miosina. A frequência dos ciclos das pontes cruzadas de miosina no músculo liso — isto é, sua ligação com a actina, seguida por desligamento e religamento para o novo ciclo — é muito, muito mais baixa no músculo liso que no músculo esquelético; de fato, a frequência é de 1/10 a 1/300 da do músculo esquelético. Ainda assim, acredita-se que a *fração de tempo*, em que as pontes cruzadas se mantêm ligadas aos filamentos de actina, que é fator importante na determinação da força de contração, seja bastante aumentada no músculo liso. Possível razão para a baixa frequência dos ciclos é que as cabeças das pontes cruzadas apresentam menos atividade de ATPase do que no músculo esquelético, de modo que a degradação do ATP, que energiza os movimentos das cabeças das pontes cruzadas, é reduzida com a correspondente baixa velocidade dos ciclos.

Baixa Energia Necessária para Manter a Contração do Músculo Liso. Apenas 1/10 a 1/300 da energia do músculo esquelético são necessários para manter a mesma tensão de contração no músculo liso. Acredita-se que isso também seja o resultado do longo ciclo de conexão e desconexão das pontes cruzadas e porque apenas uma molécula de ATP é necessária para cada ciclo, a despeito de sua duração.

Essa parcimônia na utilização de energia pelo músculo liso é importante para a economia energética total do corpo porque órgãos como os intestinos, bexiga urinária, vesícula biliar e outras vísceras com frequência mantêm por tempo indefinido uma contração muscular tônica.

Lentidão do Início da Contração e do Relaxamento do Tecido Muscular Liso Total. O tecido muscular liso típico começa a contrair 50 a 100 milissegundos depois de excitado, alcança a contração plena em cerca de 0,5 segundo e depois a força contrátil declina em 1 a 2 s, com tempo total de contração de 1 a 3 segundos. Isto é cerca de 30 vezes mais prolongado, em média, que uma só contração de uma fibra muscular esquelética. Entretanto, como existem muitos tipos de músculo liso, a contração de alguns tipos pode ser tão breve quanto 0,2 segundo ou tão prolongada quanto 30 segundos.

O lento início da contração do músculo liso, bem como sua contração prolongada, são causados pela lentidão da conexão e da desconexão das pontes cruzadas com os filamentos de actina. Além disso, o início da contração, em resposta aos íons cálcio, é muito mais lento que no músculo esquelético, como será discutido adiante.

A Força Máxima da Contração Geralmente é Maior no Músculo Liso do que no Músculo Esquelético. A despeito da quantidade relativamente pequena de filamentos de miosina no músculo liso, e a despeito do longo ciclo de tempo das pontes cruzadas, o máximo da força de contração do músculo liso é frequentemente maior que o do músculo esquelético — tão grande quanto 4 a 6 kg/cm^2 de área transversa do músculo liso, em comparação a 3 a 4 kg, no músculo esquelético. A grande força da contração do músculo liso resulta do período prolongado de conexão das pontes cruzadas de miosina com os filamentos de actina.

O Mecanismo de "Trava" Facilita a Manutenção Prolongada das Contrações do Músculo Liso. Uma vez que o músculo liso tenha desenvolvido contração completa, a quantidade de excitação continuada pode ser usualmente reduzida a bem menos que o nível inicial e, ainda assim, o músculo mantém sua força de contração. Além disso, a energia consumida, para manter a contração, é frequentemente minúscula, às vezes tão pouco quanto 1/300 da energia necessária para sustentar contração comparável no músculo esquelético. Esse efeito é chamado mecanismo de "trava" (ou cremalheira).

A importância do mecanismo de trava é que ele pode manter a contração tônica prolongada no músculo liso por horas, com o uso de pouca energia. É necessário pequeno sinal excitatório continuado das fibras nervosas ou de fontes hormonais.

Estresse-Relaxamento do Músculo Liso. Outra importante característica do músculo liso, especialmente do tipo unitário visceral de muitos órgãos ocos, é sua capacidade de restabelecer quase a mesma *força* original de contração, segundos ou minutos depois de ter sido alongado ou encurtado. Por exemplo, aumento súbito do volume de líquido na bexiga urinária, distendendo o músculo liso na parede do órgão, provoca elevação imediata da pressão na bexiga. Entretanto, nos seguintes 15 segundos a 1 minuto, apesar do estiramento continuado da parede da bexiga, a pressão retorna quase exatamente ao nível original. Então, quando o volume é aumentado por outra etapa, o mesmo efeito ocorre outra vez.

Ao contrário, quando o volume é subitamente diminuído, a pressão cai drasticamente no início, mas se eleva ao nível original ou a valores muito próximos dele, em alguns segundos ou minutos. Esses fenômenos são chamados *estresse-relaxamento* e *estresse-relaxamento reverso*. Sua importância é que, exceto por curtos períodos, eles permitem que o órgão oco mantenha quase a mesma pressão no interior de seu lúmen, a despeito de grandes e prolongadas alterações no volume.

REGULAÇÃO DA CONTRAÇÃO PELOS ÍONS CÁLCIO

Como é verdade, para o músculo esquelético, o estímulo inicial para a contração do músculo liso é o aumento intracelular dos íons cálcio. Esse aumento pode ser causado, nos diferentes tipos de

músculos lisos, por estimulação nervosa da fibra muscular lisa, estimulação hormonal, estiramento da fibra ou, até mesmo, alteração química no ambiente da fibra.

O músculo liso não contém troponina, a proteína reguladora que é ativada pelos íons cálcio para provocar a contração no músculo esquelético. Em vez disso, a contração do músculo liso é ativada por mecanismo inteiramente diferente, como descrito na seção seguinte.

Combinação dos Íons Cálcio com a Calmodulina para Ativar a Miosina Quinase e a Fosforilação da Cabeça da Miosina. Em vez da troponina, as células musculares lisas contêm outra proteína reguladora, chamada *calmodulina* (Fig. 8-3). Embora essa proteína seja similar à troponina, o modo pelo qual ela inicia a contração é diferente do da troponina. A calmodulina inicia a contração ao ativar as pontes cruzadas da miosina. Essa ativação e a contração subsequente ocorrem na seguinte sequência:

1. A concentração de cálcio no líquido citosólico do músculo liso aumenta em consequência do influxo de cálcio, a partir do líquido extracelular através dos canais de cálcio e/ou da liberação de cálcio a partir do retículo sarcoplasmático.
2. Os íons cálcio se ligam à calmodulina de forma reversível.
3. O complexo calmodulina-cálcio, em seguida, se une à miosina e ativa a miosina-quinase, enzima fosfolativa.
4. Uma das cadeias leves de cada cabeça de miosina, chamada *cadeia reguladora*, é fosforilada em resposta a essa miosina-quinase. Quando essa cadeia não está fosforilada, o ciclo de conexão-desconexão da cabeça da miosina com o filamento de actina não ocorre. Entretanto, quando a cadeia reguladora é fosforilada, a cabeça adquire a capacidade de se ligar repetidamente com o filamento de actina e de desenvolver os ciclos de “trações” intermitentes, o mesmo que ocorre no músculo esquelético, e, dessa forma, provoca a contração muscular.

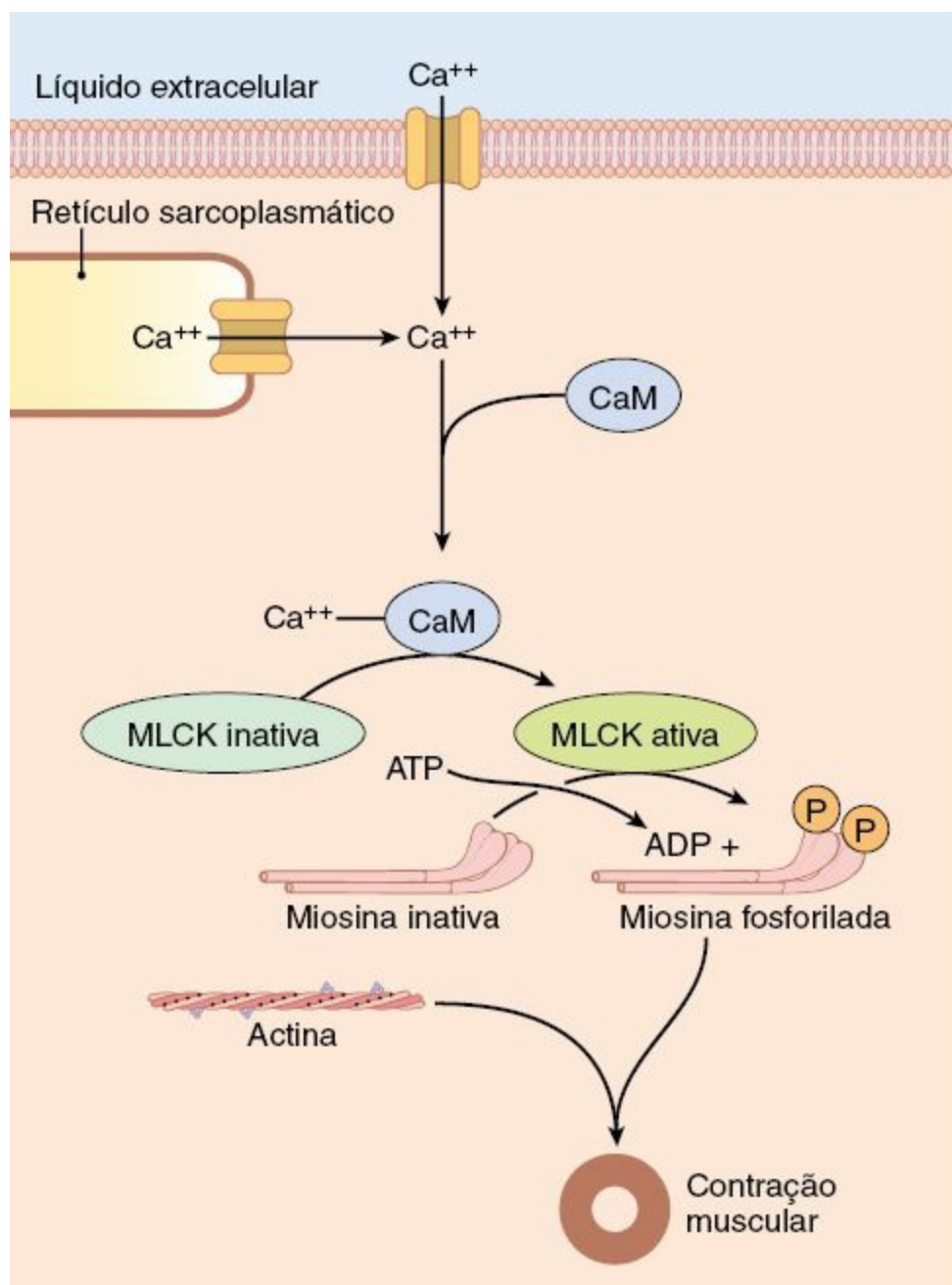



Figura 8-3. A concentração intracelular do íon cálcio (*Ca*$^{++}$) aumenta quando o Ca^{++} entra na célula pelos canais de cálcio da membrana celular ou do retículo sarcoplasmático (RS). O Ca^{++} se liga a calmodulina (*CaM*) para formar o complexo Ca^{++}-CaM que, em seguida, ativa a cinase das cadeias leves da miosina do músculo (*MLCK*). A MLCK ativa fosforila a cadeia leve de miosina levando à fixação da cabeça de miosina com o filamento de actina e à contração do músculo liso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; P, fosfato.

Fontes de Íons Cálcio que Provocam Contração

Embora o processo contráctil no músculo liso, como no músculo esquelético, é ativado por íons cálcio, a fonte dos íons cálcio é diferente. Uma distinção importante é que o retículo sarcoplasmático, que proporciona praticamente todos os íons cálcio para a contração musculoesquelética, está desenvolvido apenas ligeiramente na maioria do músculo liso. Em vez disso, a maioria dos íons cálcio, que provocam contração, entra na célula muscular a partir do líquido extracelular no momento do potencial de ação ou outro estímulo. Ou seja, a concentração de íons cálcio no líquido extracelular é superior a 10^{-3} molar, em comparação ao valor inferior a 10^{-7}

molar no interior da célula muscular lisa; essa situação origina uma rápida difusão dos íons cálcio na célula, desde o líquido extracelular quando se abrem os canais de cálcio. O tempo necessário para que tenha lugar essa difusão é, em média, entre 200 e 300 milissegundos e recebe o nome de *período latente*, antes que se inicie a contração. Esse período latente é cerca de 50 vezes superior para o músculo liso que para a contração do músculo esquelético.

Papel do Retículo Sarcoplasmático do Músculo Liso. A Figura 8-4 mostra vários túbulos sarcoplasmáticos ligeiramente desenvolvidos que se localizam perto das membranas celulares em algumas células grandes do músculo liso. Pequenas invaginações da membrana celular, chamadas *cavéolas*, aglomeram-se na superfície desses túbulos. As cavéolas sugerem um sistema rudimentar análogo ao sistema de túbulos transversos do músculo esquelético. Quando um potencial de ação é transmitido para dentro das cavéolas, acredita-se que estimule a liberação de íons cálcio a partir dos túbulos sarcoplasmáticos contíguos, da mesma forma que os potenciais de ação nos túbulos transversos do músculo esquelético provocam a liberação de íons cálcio a partir dos túbulos sarcoplasmáticos longitudinais do músculo esquelético. Em geral, quanto mais extenso é o retículo sarcoplasmático na fibra de músculo liso, mais rapidamente ele se contrai.

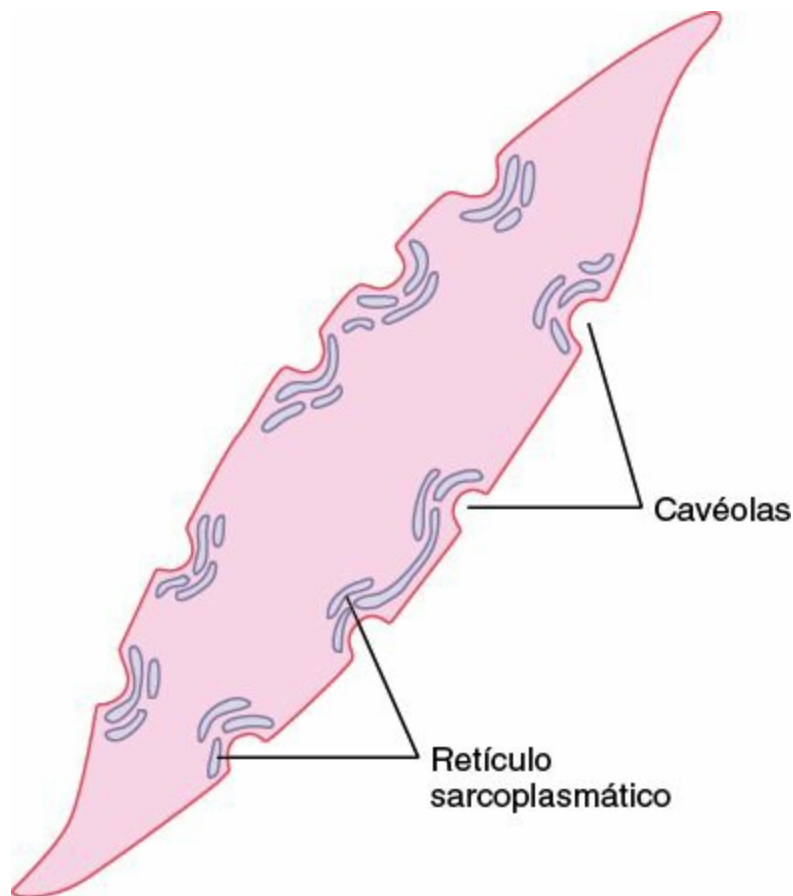



Figura 8-4. Túbulos sarcoplasmáticos em uma grande fibra muscular lisa mostrando suas relações com invaginações na membrana celular, chamadas *cavéolas*.

A Contração do Músculo Liso Depende da Concentração Extracelular de Íons Cálcio.

Embora as variações a partir do normal da concentração extracelular de íons cálcio tenham um efeito insuficiente sobre a força de contração do músculo esquelético, não é assim para a maioria dos músculos lisos. Quando a concentração extracelular de íons cálcio diminui para aproximadamente 1/3 a 1/10 do normal, a contração do músculo liso usualmente cessa. Portanto, a força da contração do músculo liso tende a ser muito dependente da concentração dos íons cálcio no líquido extracelular.

É Necessário uma Bomba de Cálcio para Induzir o Relaxamento do Músculo Liso. Para provocar o relaxamento do músculo liso depois de ter contraído, é preciso extrair os íons cálcio dos líquidos intracelulares. Essa extração é conseguida mediante uma *bomba de cálcio* que bombeia os íons cálcio para fora da fibra de músculo liso, novamente para o líquido extracelular, ou ao retículo sarcoplasmático, se estiver presente (Fig. 8-5). Essa bomba precisa de ATP e é de ação lenta em comparação com a ação rápida da bomba do retículo sarcoplasmático do músculo esquelético. Portanto, uma única contração do músculo liso dura, em geral, alguns segundos e não centésimos ou décimos de segundo, como no músculo esquelético.

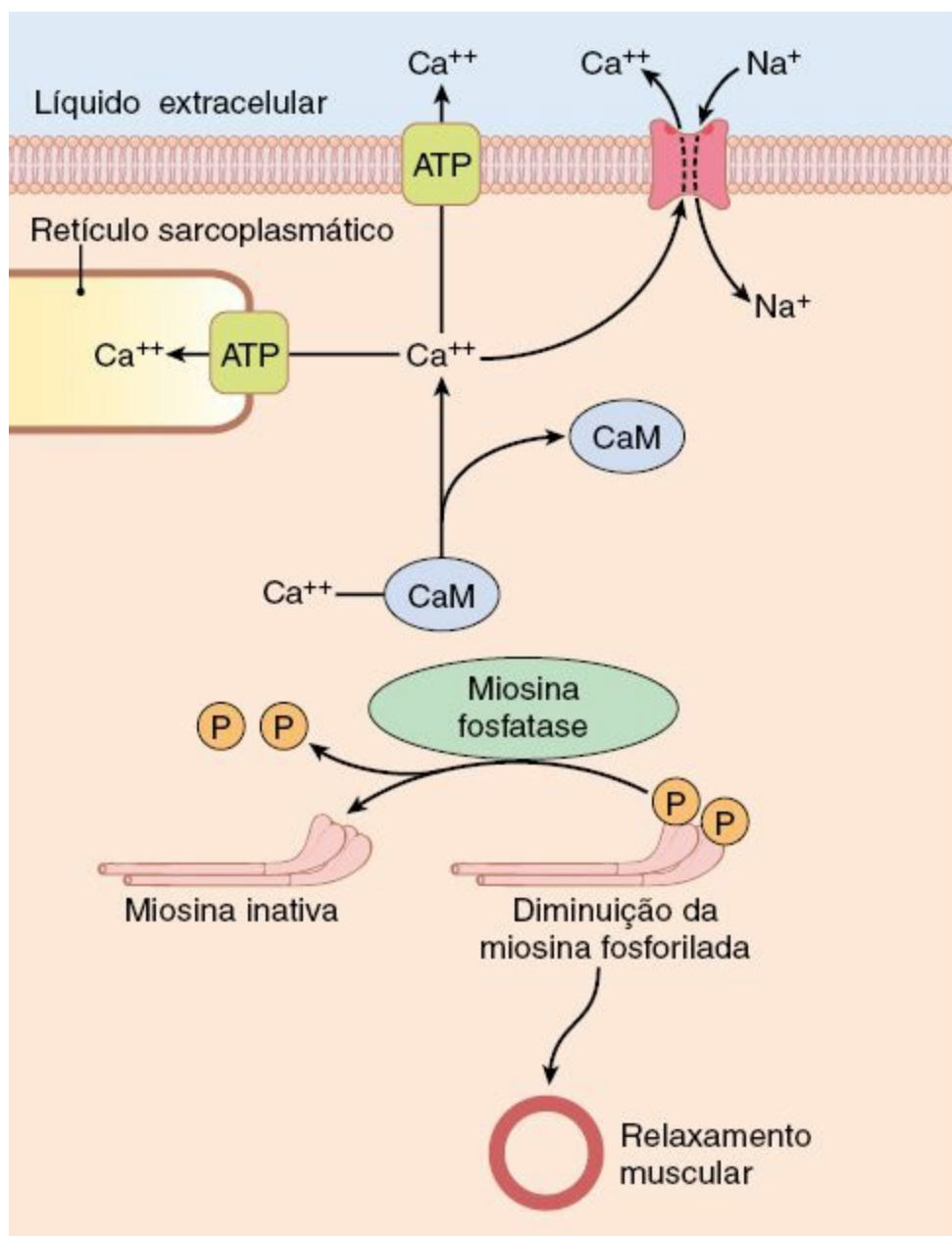



Figura 8-5. O relaxamento do músculo liso ocorre quando a concentração do íon cálcio (*Ca^{++}*) decresce abaixo do nível crítico, à medida que o Ca^{++} é bombeado para fora da célula ou para dentro do retículo sarcoplasmático. O Ca^{++} é então liberado da calmodulina (*CaM*) e a miosina fosfatase remove o fosfato da cadeia leve de miosina, provocando o descolamento da cabeça de miosina do filamento de actina e relaxamento do músculo liso. ADP, difosfato de adenosina; ATP, trifosfato de adenosina; Na^{+}, sódio; P, fosfato.

A Miosina Fosfatase é Importante para o Fim da Contração. O relaxamento do músculo liso tem lugar quando os canais de cálcio se encerram e a bomba de cálcio transporta íons cálcio para fora do líquido citosólico da célula. Quando a concentração de íons cálcio cai abaixo de seu nível crítico, o processo mencionado adiante é revertido, exceto pela fosforilação da cabeça da miosina. A desfosforilação é catalisada por outra enzima, a *fosfatase da miosina* (Fig. 8-5), localizada nos líquidos da célula muscular lisa que cliva o fosfato da cadeia leve reguladora. Dessa forma, o ciclo se interrompe e a contração cessa. O tempo necessário para o relaxamento da contração muscular é, portanto, determinado, em grande parte, pela quantidade de fosfatase de miosina ativa na célula.

Possível Mecanismo para a Regulação do Fenômeno de Trava. Devido à importância do fenômeno de trava e por ele permitir a manutenção a longo prazo do tônus, em muitos órgãos com músculo liso, sem grande dispêndio de energia, muitas tentativas têm sido feitas para explicá-lo. Entre os muitos mecanismos que foram postulados, um dos mais simples é o seguinte.

Quando as enzimas miosina-quinase e miosinofosfatase das cabeças da miosina estão ambas muito ativadas, a frequência dos ciclos das cabeças de miosina e a velocidade de contração ficam aumentadas. Em seguida, com a redução da ativação dessas enzimas, a frequência dos ciclos diminui; porém ao mesmo tempo sua desativação permite que as cabeças de miosina se mantenham ligadas ao filamento de actina por fração cada vez mais longa da proporção do ciclo. Portanto, o número de cabeças ligadas ao filamento de actina em qualquer momento permanece grande. Como o número de cabeças ligadas à actina determina a força estática da contração, a tensão é mantida ou "travada"; pouca energia é usada pelo músculo, porque o ATP não é degradado à ADP, exceto na rara ocasião em que a cabeça se desconecta.

CONTROLES NERVOSO E HORMONAL DA CONTRAÇÃO DO MÚSCULO LISO

Embora as fibras musculares esqueléticas sejam estimuladas exclusivamente pelo sistema nervoso, o músculo liso pode ser estimulado a contrair-se por sinais nervosos, por estímulo hormonal, por estiramento do músculo e de várias outras maneiras. A razão principal para essa diferença é que a membrana do músculo liso contém muitos tipos de receptores proteicos, que podem iniciar o processo contrátil. Outros receptores proteicos inibem a contração do músculo liso, o que é outra diferença em relação ao músculo esquelético. Nesta seção, discutimos o controle nervoso da contração do músculo liso, seguido pelo controle hormonal e outros modos de controle.

JUNÇÕES NEUROMUSCULARES DO MÚSCULO LISO

Anatomia Fisiológica das Junções Neuromusculares do Músculo Liso. As junções neuromusculares dos tipos altamente estruturados das fibras do músculo esquelético não ocorrem no músculo liso. Ao contrário, as *fibras nervosas autônomas*, que inervam o músculo liso, geralmente se ramificam difusamente na extremidade superior do folheto de fibras musculares, como demonstrado na Figura 8-6. Na maioria dos casos, essas fibras não fazem contato direto com a membrana celular das fibras musculares lisas, mas formam as *junções difusas*, que secretam a substância transmissora na matriz que recobre o músculo liso, frequentemente alguns nanômetros a alguns micrômetros distantes das células musculares; a substância transmissora se difunde, então, para as células. Além disso, onde há muitas camadas de células musculares, as fibras nervosas

inervam frequentemente apenas a camada externa. A excitação muscular passa dessa camada externa para as internas, por condução do potencial de ação pela massa muscular ou por difusão da substância transmissora.

Os axônios que inervam as fibras musculares lisas não apresentam a ramificação típica e as terminações do tipo que se observam na placa motora nas fibras musculares esqueléticas. Nas fibras lisas, a maioria dos terminais axonais finos apresenta múltiplas *varicosidades*, distribuídas ao longo de seus eixos. Nesses pontos, as *células de Schwann* que envelopam os axônios são interrompidas para que a substância transmissora possa ser secretada através das paredes das varicosidades. Nas varicosidades, encontram-se vesículas similares às encontradas na placa motora do músculo esquelético que contém substância transmissora. Porém, diferentemente das vesículas das junções musculares esqueléticas, que sempre contêm acetilcolina, as vesículas das terminações das fibras nervosas autônomas contêm *acetilcolina* em algumas fibras e *norepinefrina* em outras — e ocasionalmente também outras substâncias.

Em poucos casos, particularmente no músculo liso do tipo multiunitário, as varicosidades estão separadas da membrana da célula muscular por 20 a 30 nanômetros — a mesma largura da fenda sináptica que ocorre na junção muscular esquelética. Essas são chamadas *junções de contato* e funcionam de modo parecido à da junção neuromuscular no músculo esquelético; a rapidez da contração dessas fibras musculares lisas é consideravelmente maior que a das fibras estimuladas pelas junções difusas.

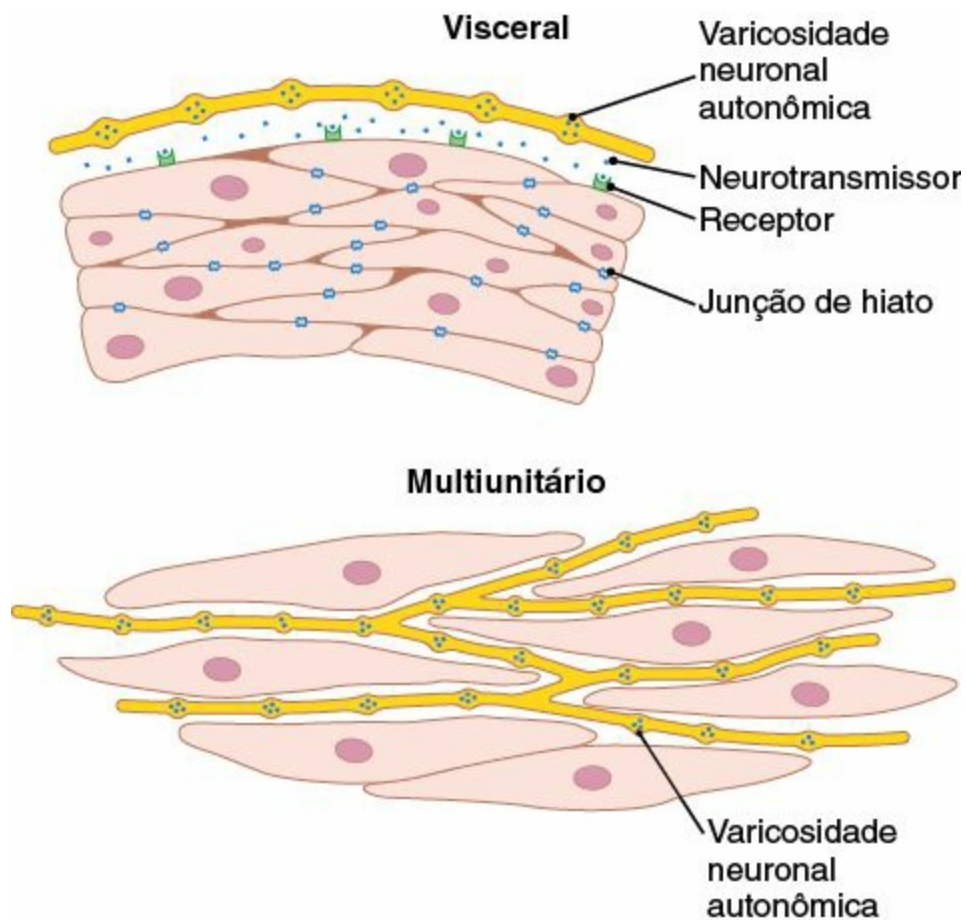



Figura 8-6 Inervação do músculo liso por fibras nervosas autonômicas que se ramificam de forma difusa e secretam neurotransmissores a partir das múltiplas varicosidades. As células unitárias (viscerais) do músculo liso estão conectadas por junções de hiato, de modo que a despolarização pode se difundir rapidamente de umas células para as outras, o que torna possível que as células musculares se contraiam como uma única unidade. No músculo liso multiunitário, cada célula é estimulada, de forma independente, por um neurotransmissor liberado desde as varicosidades nervosas autônomas estreitamente associadas.

Substâncias Transmissoras Excitatórias e Inibitórias Secretadas na Junção Neuromuscular do Músculo Liso. As substâncias transmissoras mais importantes secretadas pelos nervos autônomos que inervam o músculo liso são a *acetilcolina* e a *norepinefrina*, porém elas nunca são secretadas pela mesma fibra nervosa. A acetilcolina é uma substância transmissora excitatória para as fibras do músculo liso em alguns órgãos, porém um transmissor inibitório para o músculo liso em outros. Quando a acetilcolina excita uma fibra muscular, a norepinefrina ordinariamente a inibe. Ao contrário, quando a acetilcolina inibe uma fibra, a norepinefrina usualmente a excita.

Por que essas respostas são diferentes? A resposta é que tanto a acetilcolina quanto a norepinefrina excitam ou inibem o músculo liso inicialmente ligando-se a *receptores proteicos* na superfície da membrana da célula muscular. Alguns dos receptores proteicos são *receptores excitatórios*, enquanto outros são *receptores inibitórios*. Assim, o tipo de receptor determina se o músculo liso será inibido ou excitado e também determina qual dos dois transmissores, acetilcolina ou norepinefrina, causa excitação ou inibição. Esses receptores são discutidos, com mais detalhes, no Capítulo 61, sobre a função do sistema nervoso autônomo.

POTENCIAIS DE MEMBRANA E POTENCIAIS DE AÇÃO NO MÚSCULO LISO

Potenciais de Membrana no Músculo Liso. A voltagem quantitativa de potencial de membrana do músculo liso depende da situação momentânea do músculo. No estado normal de repouso, o potencial intracelular é cerca de −50 a −60 milivolts, que é aproximadamente 30 milivolts menos negativo que no músculo esquelético.

Potenciais de Ação no Músculo Liso Unitário. Os potenciais de ação ocorrem no músculo liso unitário (tal como o músculo visceral), do mesmo modo que no músculo esquelético. Eles não acontecem normalmente em muitos, se não na maioria, dos músculos lisos do tipo multiunitário, como se discute em seção subsequente.

Os potenciais de ação do músculo liso visceral ocorrem em uma de duas formas: (1) potenciais em ponta; ou (2) potenciais de ação com platôs.

Potenciais em Ponta. Os potenciais de ação em ponta típicos, como os observados no músculo

esquelético, ocorrem na maior parte dos tipos de músculo liso unitário. A duração desse tipo de potencial de ação é de 10 a 50 milissegundos, como mostrado naFigura 8-7A. Tais potenciais de ação podem ser desencadeados de vários modos, por exemplo, pela estimulação elétrica, pela ação de hormônios sobre o músculo liso, pela ação de substâncias transmissoras das fibras nervosas, pelo estiramento, ou como resultado da geração espontânea na própria fibra muscular, como discutiremos adiante.

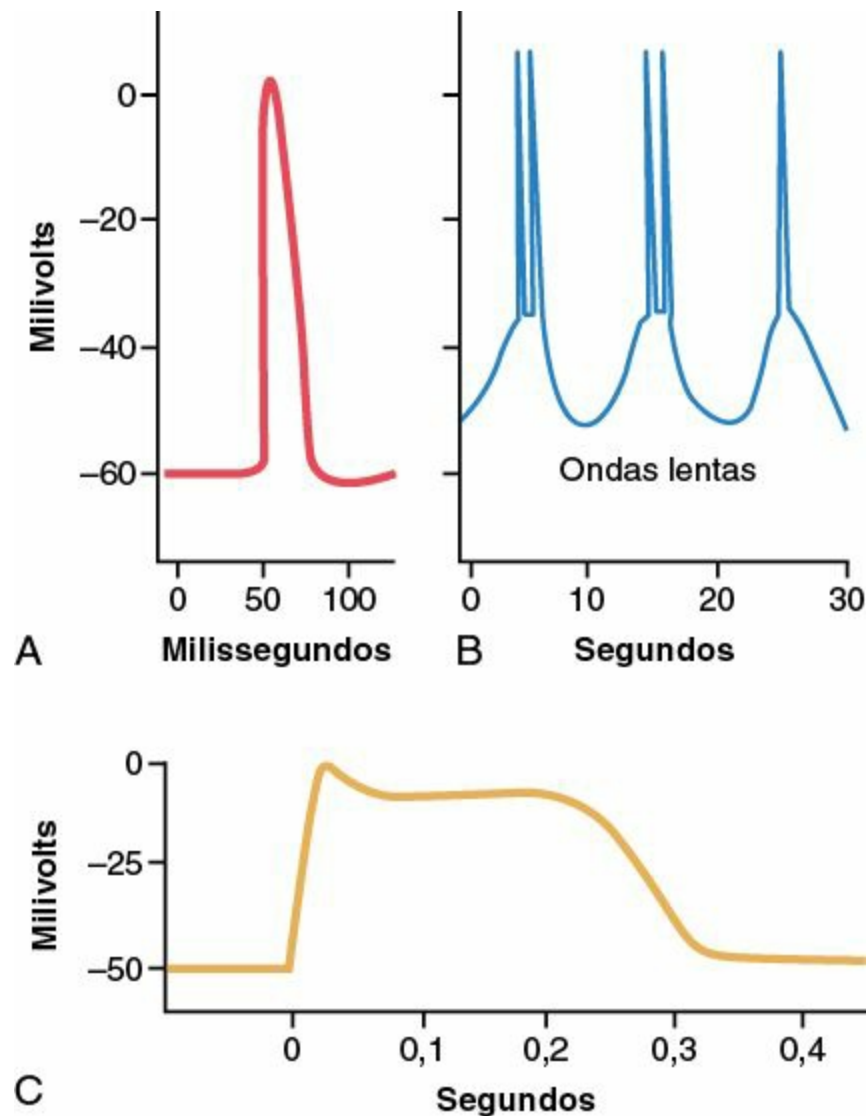



Figura 8-7. A, Potencial de ação típico do músculo liso (potencial em ponta) desencadeado por estímulo externo. **B,** Potenciais em ponta repetitivos, desencadeados por ondas elétricas rítmicas que ocorrem espontaneamente no músculo liso da parede intestinal. **C,** Potencial de ação com platô, registrado em fibra muscular lisa do útero.

Potenciais de Ação com Platôs. A Figura 8-7C mostra o potencial de ação de músculo liso com platô. O início desse potencial de ação é semelhante ao do potencial em ponta. Entretanto, em vez da rápida repolarização da membrana da fibra muscular, a repolarização é retardada por várias centenas a até 1.000 milissegundos (1 segundo). A importância do platô é que ele pode estar associado à contração prolongada, que ocorre em alguns tipos de músculo liso, como o ureter, o útero, em certas condições, e certos tipos de músculo liso vascular. (Esse tipo de potencial de ação também é

observado nas fibras musculares cardíacas que apresentam período prolongado de contração, como discutido nos Caps. 9 e 10.)

Os Canais de Cálcio são Importantes na Geração do Potencial de Ação do Músculo Liso. A membrana celular do músculo liso apresenta muito mais canais de cálcio controlados por voltagem que o músculo esquelético, porém poucos canais de sódio controlados por voltagem. Dessa forma, o sódio participa pouco na geração do potencial de ação na maioria dos músculos lisos. Inversamente, o fluxo de íons cálcio, para o interior da fibra é o principal responsável pelo potencial de ação. Esse fluxo ocorre do mesmo modo autorregenerativo que o dos canais de sódio nas fibras nervosas e nas fibras musculares esqueléticas. Entretanto, os canais de cálcio se abrem muito mais lentamente que os canais de sódio, e permanecem abertos por tempo muito maior. Essas características explicam, em larga medida, o platô prolongado do potencial de ação de algumas fibras musculares lisas.

Outro importante aspecto da entrada dos íons cálcio nas células durante o potencial de ação é que este íon age diretamente sobre o mecanismo contrátil do músculo liso para provocar a contração. Assim, o cálcio realiza duas tarefas de uma só vez.

Potenciais de Onda Lenta no Músculo Liso Unitário Podem Levar à Geração Espontânea de Potenciais de Ação. Alguns músculos lisos são autoexcitatórios, isto é, os potenciais de ação se originam nas próprias células musculares lisas sem estímulo extrínseco. Essa atividade está frequentemente associada a um *ritmo em onda lenta* básico do potencial de membrana. A onda lenta típica, em músculo liso visceral do intestino, é mostrada na Figura 8-7B. A onda lenta não é o potencial de ação, isto é, ela não é processo autorregenerativo que se propaga progressivamente pelas membranas das fibras musculares. A onda lenta é propriedade local das fibras musculares lisas que compõem a massa muscular.

A causa do ritmo em onda lenta é desconhecida. Uma hipótese é que as ondas lentas sejam causadas pelo aumento e pela diminuição do bombeamento de íons positivos (provavelmente, íons sódio) para fora da membrana da fibra muscular; isto é, o potencial de membrana fica mais negativo quando o sódio é bombeado rapidamente e menos negativo quando a bomba de sódio é menos ativa. Outra hipótese é que a condutância, dada pelos canais iônicos, aumente e diminua ritmicamente.

A importância das ondas lentas é que quando elas têm amplitude suficiente podem iniciar potenciais de ação. As próprias ondas lentas não causam contração muscular. Porém, quando o pico do potencial de onda negativo dentro da face interna da membrana celular aumenta, na direção positiva, de −60 para cerca de −35 milivolts (o limiar aproximado para provocar os potenciais de ação, na maioria dos músculos lisos viscerais), o potencial de ação se desenvolve e se propaga pela massa muscular e a contração então ocorre. A Figura 8-7B demonstra esse efeito, mostrando que a cada

pico de onda lenta ocorre um ou mais potenciais de ação. Essas sequências repetitivas de potenciais de ação desencadeiam a contração rítmica da massa muscular lisa. Assim, as ondas lentas são chamadas de *ondas marca-passo*. No Capítulo 63, veremos que esse tipo de atividade marca-passo controla as contrações rítmicas do intestino.

Excitação de Músculo Liso Visceral pelo Estiramento Muscular. Quando o músculo liso visceral (unitário) é estirado o suficiente, usualmente são gerados potenciais de ação espontâneos. Eles resultam da combinação de (1) potenciais de onda lenta normais e (2) diminuição da negatividade do potencial de membrana, causada pelo estiramento. Essa resposta ao estiramento faz com que a parede do intestino quando estirada excessivamente se contraia automática e ritmicamente. Por exemplo, quando o intestino está muito distendido, pelo conteúdo intestinal, as contrações automáticas locais formam frequentemente ondas peristálticas que movem o conteúdo para fora da região distendida, usualmente em direção ao ânus.

DESPOLARIZAÇÃO DO MÚSCULO LISO MULTIUNITÁRIO SEM POTENCIAIS DE AÇÃO

As fibras musculares lisas do músculo multiunitário (tais como o músculo da íris do olho ou o músculo piloeretor de cada pelo) se contraem principalmente em resposta aos estímulos nervosos. As terminações nervosas secretam acetilcolina, no caso de alguns músculos lisos multiunitários, e norepinefrina, no caso de outros. Em ambos os casos, as substâncias transmissoras provocam despolarização da membrana da musculatura lisa e isso, por sua vez, provoca a contração. Potenciais de ação, usualmente, não se desenvolvem porque as fibras são muito pequenas para gerar o potencial de ação. (Para que potenciais de ação sejam desencadeados no *músculo liso unitário visceral*, 30 a 40 fibras musculares lisas têm de ser desporalizadas, simultaneamente, antes que aconteça um potencial de ação autopropagado.) Nas pequenas células musculares lisas, mesmo sem potencial de ação, a despolarização local (chamada *potencial juncional*), causada pela substância neurotransmissora, propaga-se "eletrotonicamente" por toda a fibra, o que basta para causar a contração muscular.

Efeito dos Fatores Teciduais Locais e dos Hormônios para Causar Contração do Músculo Liso, Sem Potenciais de Ação

Cerca de metade das contrações da fibra muscular lisa é iniciada, provavelmente, por fatores estimuladores que agem diretamente sobre a maquinaria contrátil do músculo liso, sem potenciais de ação. Os dois tipos de fatores estimuladores não nervosos e não associados a potencial de ação que estão frequentemente envolvidos são (1) fatores químicos teciduais locais; e (2) vários hormônios.

Contração do Músculo Liso em Resposta a Fatores Químicos Teciduais Locais. No Capítulo 17, discutimos o controle da contração das arteríolas, meta-arteríolas e dos esfíncteres pré-capilares. Os menores desses vasos têm pouca ou nenhuma inervação. Ainda assim, o músculo liso é muito contrátil, respondendo rapidamente às alterações nas condições químicas locais no líquido intersticial circundante e à distensão originada pelas variações na pressão arterial.

No estado normal de repouso, muitos desses pequenos vasos sanguíneos permanecem contraídos. Entretanto, quando é necessário fluxo sanguíneo extra para o tecido, múltiplos fatores podem relaxar a parede do vaso, permitindo, assim, o aumento do fluxo. Dessa maneira, potente sistema local de controle por *feedback* controla o fluxo sanguíneo para a área tecidual. Alguns dos fatores de controle específicos são os seguintes:

1. A falta de oxigênio nos tecidos locais causa relaxamento do músculo liso e, portanto, vasodilatação.
2. O excesso de dióxido de carbono causa vasodilatação.
3. O aumento na concentração de íons hidrogênio provoca vasodilatação.

Adenosina, ácido lático, aumento na concentração de íons potássio, diminuição na concentração dos íons cálcio e elevação da temperatura corporal podem causar vasodilatação local. A diminuição da pressão arterial, ao originar uma menor distensão do músculo liso vascular, faz também com que esses pequenos vasos sanguíneos se dilatem.

Efeitos dos Hormônios na Contração do Músculo Liso. Muitos hormônios, que circulam no sangue, afetam em algum grau a contração do músculo liso e alguns apresentam efeitos intensos. Entre os mais importantes desses hormônios são *norepinefrina, epinefrina, angiotensina II, endotelina, vasopressina, oxitocina, serotonina* e *histamina.*

Um hormônio causa contração de um músculo liso, quando a membrana da célula muscular contém *receptores excitatórios controlados por hormônio*. Ao contrário, o hormônio provoca inibição se a membrana contiver *receptores inibitórios* para o hormônio.

Mecanismos de Excitação ou Inibição do Músculo Liso por Hormônios ou Fatores Teciduais Locais. Alguns receptores hormonais na membrana do músculo liso abrem canais para íons sódio ou cálcio e despolarizam a membrana, como acontece após a estimulação nervosa. Algumas vezes, o resultado é potencial de ação, ou a amplificação de potenciais de ação que já estão ocorrendo. Em outros casos, a despolarização ocorre sem potenciais de ação, e essa despolarização permite que íons cálcio entrem na célula, o que promove a contração.

A inibição, ao contrário, ocorre quando o hormônio (ou outro fator tecidual) *fecha os canais de sódio ou de cálcio* e evita o influxo desses íons positivos; a inibição também se dá quando *canais de potássio* normalmente fechados *são abertos*, permitindo que os íons potássio se difundam para fora

da célula. Essas duas ações aumentam o grau de negatividade no interior da célula muscular, estado chamado *hiperpolarização*, que inibe fortemente a contração muscular.

Algumas vezes, a contração ou a inibição do músculo liso é iniciada pelos hormônios sem causar qualquer alteração direta do potencial de membrana. Nesses casos, o hormônio pode ativar um receptor de membrana que não abre os canais iônicos, mas que causa alteração interna na fibra muscular, tal como a liberação de íons cálcio do retículo sarcoplasmático intracelular; o cálcio então induz a contração. Para inibir a contração, outros mecanismos receptores ativam as enzimas *adenilato ciclase* ou *guanilato ciclase* na membrana celular; as porções dos receptores, que fazem protrusão para o interior das células, estão acopladas a essas enzimas, levando à formação do *monofostato de adenosina cíclico* (AMPc) ou *monofostato de guanosina cíclico* (GMPc), chamados de *segundos mensageiros*. O AMPc ou GMPc tem muitos efeitos, um dos quais é o de alterar o grau de fosforilação de várias enzimas que indiretamente inibem a contração. A bomba que move os íons cálcio, do sarcoplasma para o retículo sarcoplasmático, é ativada, bem como a bomba, na membrana celular que move os íons cálcio para fora da própria célula; esses efeitos reduzem a concentração de íons cálcio no sarcoplasma, inibindo a contração.

Os músculos lisos apresentam considerável diversidade no modo como iniciam sua contração ou o relaxamento, em resposta a diferentes hormônios, neurotransmissores e outras substâncias. Em alguns casos, a mesma substância pode causar relaxamento ou contração dos músculos lisos em diferentes localizações. Por exemplo, a norepinefrina inibe a contração do músculo liso no intestino, porém - estimula a contração do músculo liso nos vasos sanguíneos.

Bibliografia

Ver também as referências dos Capítulos 5 e 6.

Amberg GC, Navedo MF: Calcium dynamics in vascular smooth muscle. Microcirculation 20:281, 2013.

Behringer EJ, Segal SS: Spreading the signal for vasodilatation: implications for skeletal muscle blood flow control and the effects of aging. J Physiol 590:6277, 2012.

Berridge MJ: Smooth muscle cell calcium activation mechanisms. J Physiol 586:5047, 2008.

Blaustein MP, Lederer WJ: Sodium/calcium exchange: its physiological implications. Physiol Rev 79:763, 1999.

Cheng H, Lederer WJ: Calcium sparks. Physiol Rev 88:1491, 2008.

Davis MJ: Perspective: physiological role(s) of the vascular myogenic response. Microcirculation 19:99, 2012.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Hill MA, Meininger GA: Arteriolar vascular smooth muscle cells: mechanotransducers in a complex environment. Int J Biochem Cell Biol 44:1505, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Kauffenstein G, Laher I, Matrougui K, et al: Emerging role of G protein-coupled receptors in microvascular myogenic tone. Cardiovasc Res 95:223, 2012.

Morgan KG, Gangopadhyay SS: Cross-bridge regulation by thin filament-associated proteins. J Appl Physiol 91:953, 2001.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Somlyo AP, Somlyo AV: Ca^{2+} sensitivity of smooth muscle and nonmuscle myosin II: modulated by G proteins, kinases, and myosin phosphatase. Physiol Rev 83:1325, 2003.

van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace Ca^{2+} transport for site- and function-specific Ca^{2+} signalling. J Physiol 591:2043, 2013.

Walker JS, Wingard CJ, Murphy RA: Energetics of crossbridge phosphorylation and contraction in vascular smooth muscle. Hypertension 23:1106, 1994.

Wamhoff BR, Bowles DK, Owens GK: Excitation-transcription coupling in arterial smooth muscle. Circ Res 98:868, 2006.

Webb RC: Smooth muscle contraction and relaxation. Adv Physiol Educ 27:201, 2003.

Yamin R, Morgan KG: Deciphering actin cytoskeletal function in the contractile vascular smooth muscle cell. J Physiol 590:4145, 2012.

UNIDADE III

O Coração

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 13 - Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica

CAPÍTULO 9

O Músculo Cardíaco; o Coração como uma Bomba e a Função das Valvas Cardíacas

Com este Capítulo, começaremos a discussão do coração e do sistema circulatório. O coração, ilustrado na Figura 9-1, é, na verdade, formado por duas bombas distintas: o *coração direito*, que bombeia o sangue para os pulmões, e o *coração esquerdo*, que bombeia o sangue através da circulação sistêmica que fornece o fluxo sanguíneo aos demais órgãos e tecidos do corpo. Por sua vez, cada um desses corações é uma bomba pulsátil de duas câmaras, composta por um *átrio* e um *ventrículo*. Cada átrio é fraca bomba de escova (*primer pump*) para o ventrículo, ajudando a propelir o sangue para seu interior. Os ventrículos, por sua vez, fornecem a força de bombeamento principal que propele o sangue através (1) da circulação pulmonar, partindo do ventrículo direito; ou (2) da circulação sistêmica, do ventrículo esquerdo.

Mecanismos especiais no coração promovem a sucessão contínua de contrações cardíacas, chamadas de *ritmo cardíaco*, transmitindo potenciais de ação pelo músculo cardíaco, causando os batimentos rítmicos do coração. Esse controle rítmico será explicado no Capítulo 10. Neste Capítulo, explicaremos como o coração atua como bomba, começando com as características especiais do músculo cardíaco.

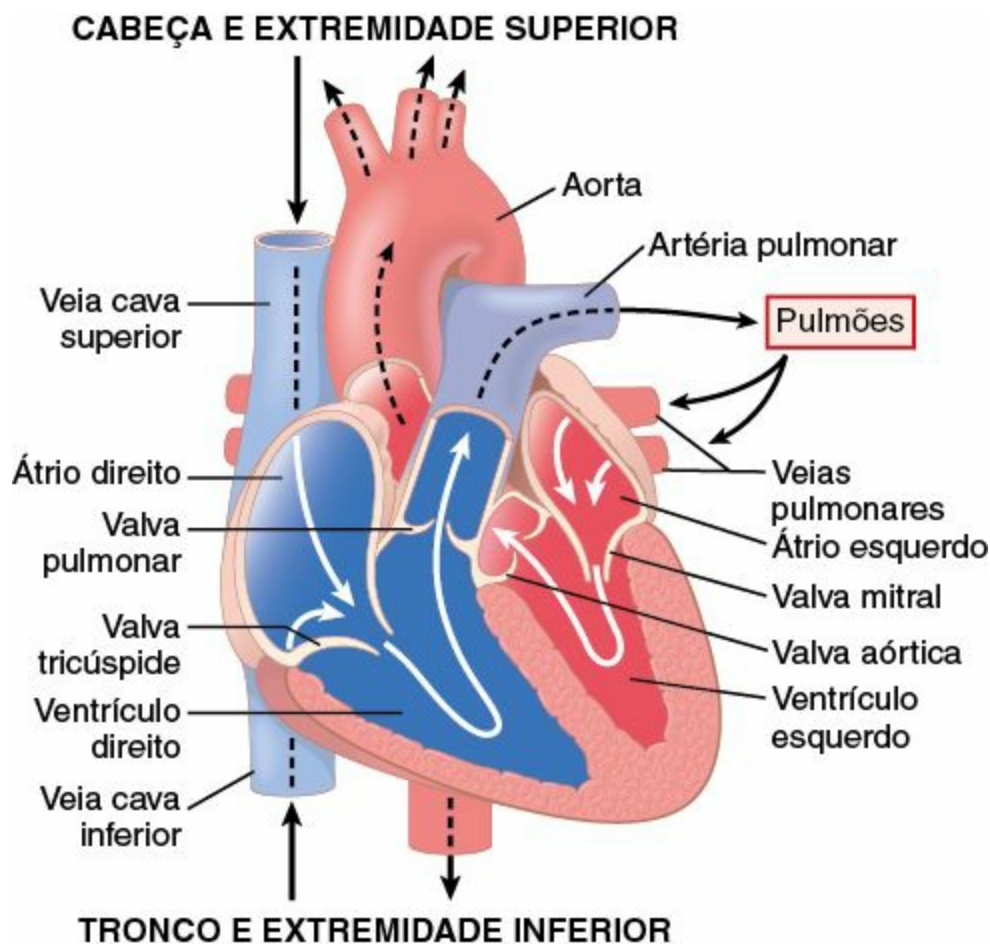



Figura 9-1. Estrutura do coração e fluxo do sangue pelas câmaras e valvas cardíacas.

FISIOLOGIA DO MÚSCULO CARDÍACO

O coração é composto por três tipos principais de músculo: o *músculo atrial*, o *músculo ventricular* e as fibras especializadas *excitatórias* e *condutoras*. Os tipos atrial e ventricular de músculo contraem-se quase como os músculos esqueléticos, mas com duração muito maior da contração. As fibras excitatórias e de condução do coração, no entanto, só se contraem fracamente por conterem poucas fibras contráteis, mas apresentam descargas elétricas rítmicas automáticas, na forma de potenciais de ação, ou fazem a condução desses potenciais de ação pelo coração, representando sistema excitatório que controla os batimentos rítmicos.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DO MÚSCULO CARDÍACO

A Figura 9-2 mostra a histologia típica do miocárdio, demonstrando como fibras musculares cardíacas se dispõem em malha ou treliça com as fibras se dividindo, se recombinando e, de novo, se separando. Deve ser observado que o músculo cardíaco é *estriado*, como um típico músculo esquelético. Além disso, o músculo cardíaco contém miofibrilas típicas, com *filamentos de actina* e *miosina*, quase idênticos aos encontrados nos músculos esqueléticos; esses filamentos se dispõem lado a lado e deslizam durante as contrações, como ocorre nos músculos esqueléticos (Cap. 6).

Entretanto, em relação a outras características o músculo cardíaco difere bastante do esquelético, como veremos.

Figura 9-2. Caráter "sincicial" interconectando as fibras musculares cardíacas.

O Miocárdio é um Sincício. As áreas escuras que cruzam as fibras miocárdicas na Figura 9-2 são referidas como *discos intercalados;* elas são, na verdade, membranas celulares que separam as células miocárdicas umas das outras. Isto é, as fibras do músculo cardíaco são feitas de muitas células individuais, conectadas em série e em paralelo umas com as outras.

Em cada disco intercalado, as membranas celulares se fundem entre si, para formar junções "comunicantes" permeáveis (*gap junctions*), que permitem rápida difusão, quase totalmente livre, dos íons. Assim, do ponto de vista funcional, os íons se movem com facilidade pelo líquido intracelular, ao longo do eixo longitudinal das fibras miocárdicas, com os potenciais de ação se propagando facilmente de uma célula muscular cardíaca para outra, através dos discos intercalados. Dessa forma, o miocárdio forma *sincício* de muitas células musculares cardíacas, no qual as células estão tão interconectadas que, quando uma célula é excitada, o potencial de ação se espalha rapidamente para todas.

O coração é, na verdade, composto por dois sincícios; o *sincício atrial*, que forma as paredes dos dois átrios, e o *sincício ventricular*, que forma as paredes dos ventrículos. Os átrios são separados dos ventrículos por tecido fibroso que circunda as aberturas das valvas atrioventriculares (A-V), entre os átrios e os ventrículos. Normalmente, os potenciais não atravessam essa barreira fibrosa para atingir diretamente os ventrículos a partir do sincício atrial. Em vez disso, eles são conduzidos por meio de sistema especializado de condução, chamado *feixe A-V*, o feixe de fibras condutoras,

com alguns milímetros de diâmetro, discutido no Capítulo 10.

Essa divisão do músculo cardíaco em dois sincícios funcionais permite que os átrios se contraiam pouco antes da contração ventricular, o que é importante para a eficiência do bombeamento cardíaco.

POTENCIAIS DE AÇÃO NO MÚSCULO CARDÍACO

O *potencial de ação*, registrado na fibra ventricular cardíaca mostrado na Figura 9-3, tem, em média, 105 milivolts, significando que o potencial intracelular passa de valor muito negativo, por volta de -85 milivolts entre os batimentos, para valor ligeiramente positivo, em torno de +20 milivolts, durante cada batimento. Após o potencial em ponta (*spike*) inicial, a membrana permanece despolarizada durante cerca de 0,2 segundo, exibindo um *platô*, ao qual se segue repolarização abrupta. A presença desse platô no potencial de ação faz a contração muscular ventricular durar até 15 vezes mais que as contrações observadas no músculo esquelético.

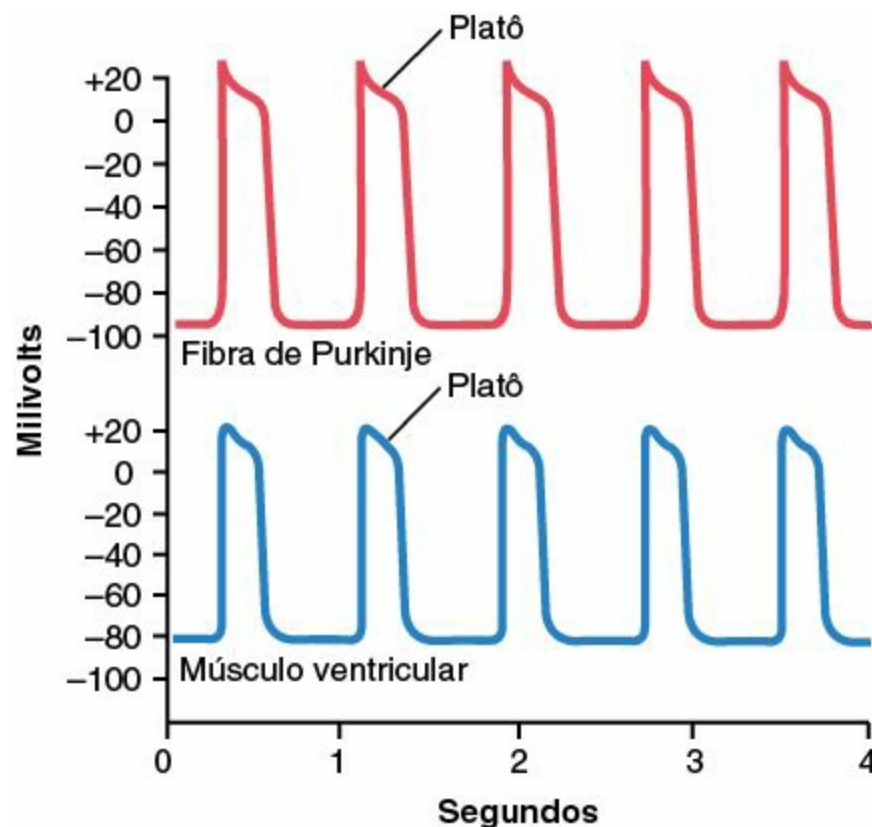



Figura 9-3. Potenciais de ação rítmicos (em milivolts) de fibra de Purkinje e de fibra muscular ventricular registrados por meio de microeletródios.

O que Causa o Potencial de Ação Prolongado e o Platô? Por que o potencial de ação miocárdico é tão longo e apresenta o platô, enquanto o do músculo esquelético não o tem? As respostas biofísicas básicas a essas questões foram apresentadas noCapítulo 5, mas serão resumidas também aqui.

Pelo menos, duas grandes diferenças nas características das membranas dos músculos cardíaco e

esquelético explicam o potencial de ação prolongado e o platô encontrado no miocárdio. Primeiro, o *potencial de ação do músculo esquelético* é causado quase inteiramente pela súbita abertura de grande quantidade de *canais rápidos de sódio*, permitindo que um número imenso de íons sódio entre nas fibras do músculo esquelético vindo do líquido extracelular. Esses canais são denominados "rápidos" porque permanecem abertos apenas por alguns milésimos de segundo e então se fecham de modo abrupto. Ao final desse fechamento, ocorre a repolarização, e o potencial de ação termina em aproximadamente um milissegundo.

No *músculo cardíaco*, o *potencial de ação* é originado pela abertura de canais de dois tipos: (1) os mesmos *canais rápidos de sódio ativados por voltagem,* tais quais nos músculos esqueléticos; e (2) grupo completamente diferente de *canais de cálcio do tipo L (canais lentos de cálcio)*, que também são referidos como *canais de cálcio-sódio*. Essa segunda população de canais difere dos canais de sódio rápidos por serem mais lentos para se abrir e, mais importante, por continuarem abertos por vários décimos de segundo. Durante esse tempo, uma grande quantidade de íons cálcio e sódio penetra nas fibras miocárdicas por esses canais e essa atividade mantém o prolongado período de despolarização, *causando o platô* do potencial de ação. Além disso, os íons cálcio, entrando durante a fase de platô, ativam o processo da contração muscular, diferentemente dos íons cálcio que causam as contrações dos músculos esqueléticos originados do retículo sarcoplasmático intracelular.

A segunda grande diferença funcional entre os dois tipos musculares em questão, que ajuda a explicar o potencial de ação prolongado e o platô, é a seguinte: imediatamente após o início do potencial de ação a permeabilidade da membrana celular miocárdica aos íons potássio *diminui*, aproximadamente, por cinco vezes, efeito que não ocorre nos músculos esqueléticos. Essa permeabilidade reduzida ao potássio pode ser o resultado do influxo excessivo de cálcio pelos canais de cálcio-sódio. Independentemente da causa, a redução da permeabilidade ao potássio diminui a saída dos íons potássio com carga positiva durante o platô do potencial de ação e, assim, impede o retorno rápido do potencial de ação para seu nível basal. Quando os canais de cálcio-sódio lentos se fecham, ao final de 0,2 a 0,3 segundo, e cessa o influxo de cálcio e sódio, a permeabilidade da membrana aos íons potássio aumenta rapidamente; essa perda rápida de potássio do interior da fibra provoca o retorno imediato do potencial de membrana da fibra em seu nível de repouso, encerrando, dessa forma, o potencial de ação.

Resumo das Fases do Potencial de Ação do Miocárdio. A Figura 9-4 resume as fases do potencial de ação no músculo cardíaco e o fluxo de íons que ocorre durante cada fase.

Fase 0 (despolarização), os canais rápidos de sódio abrem. Quando a célula cardíaca é estimulada e se despolariza, o potencial de membrana fica mais positivo. Os canais de sódio ativados por voltagem (canais rápidos de sódio) abrem e permitem que o sódio flua rapidamente para dentro da célula e a despolarize. O potencial de membrana alcança cerca de $^{+}$20 milivolts antes

dos canais de sódio encerrarem.

Fase 1 (despolarização inicial), os canais rápidos de sódio encerram. Os canais de sódio encerram, a célula começa a repolarizar e os íons potássio saem da célula através dos canais de potássio abertos.

Fase 2 (platô), os canais de cálcio abrem e os canais rápidos de potássio encerram. Ocorre uma breve repolarização inicial e o potencial de ação alcança um platô em consequência de (1) maior permeabilidade dos íons cálcio; e (2) diminuição da permeabilidade dos íons potássio. Os canais de íons cálcio, ativados por voltagem, abrem lentamente durante as fases 1 e 0, e o cálcio entra na célula. Depois, os canais de potássio encerram e a combinação da redução do efluxo de íons potássio e o aumento do influxo de íons cálcio conduz a que o potencial de ação alcance um platô.

Fase 3 (polarização rápida), os canais de cálcio encerram e os canais lentos de potássio abrem. O fechamento dos canais de íons cálcio e o aumento da permeabilidade aos íons potássio, permitindo que os íons potássio saiam rapidamente da célula, põem fim ao platô e retornam o potencial de membrana da célula ao seu nível de repouso.

Fase 4 (potencial de membrana de repouso) com valor médio aproximado de –90 milivolts.

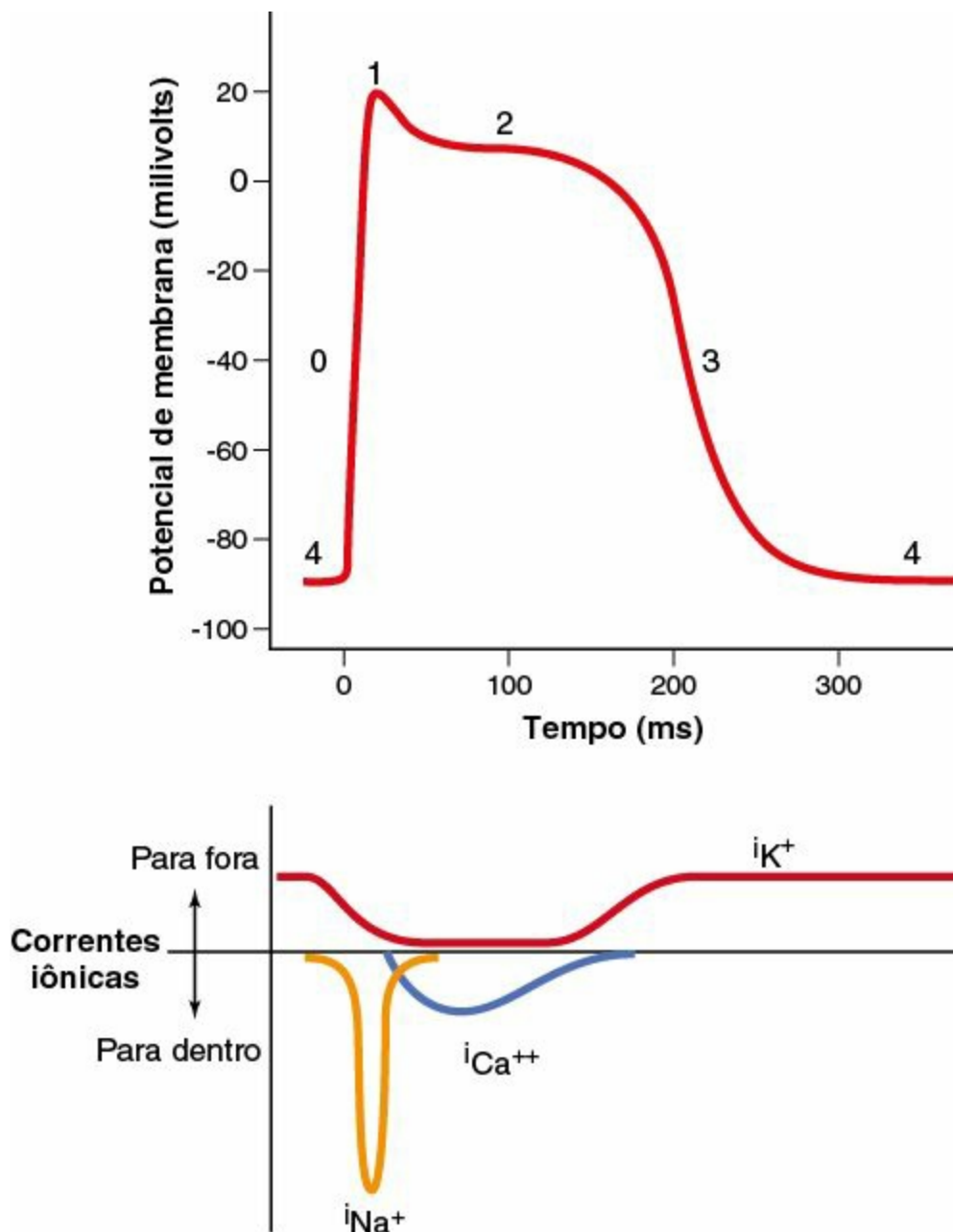



Figura 9-4. Fases do potencial de ação da célula muscular do ventrículo cardíaco e correntes iônicas associadas ao sódio ($^{i}Na^{+}$), o cálcio ($^{i}Ca^{++}$) e o potássio ($^{i}K^{+}$).

Velocidade da Condução do Sinal no Miocárdio. A velocidade de condução do sinal excitatório do potencial de ação, *tanto nas fibras musculares atriais quanto nas ventriculares,* é em torno de 0,3 a 0,5 m/s, ou aproximadamente 1/250 da velocidade nas fibras nervosas mais calibrosas, ou ao redor de 1/10 da velocidade nas fibras musculares esqueléticas. A velocidade de condução no sistema condutor especializado do coração — as *fibras de Purkinje* — chega a 4 m/s na maior parte do sistema, o que permite uma condução razoavelmente rápida do sinal excitatório pelas diferentes porções do sistema, como veremos no Capítulo 10.

Período Refratário do Miocárdio. O músculo cardíaco, como todos os tecidos excitáveis, é refratário à reestimulação durante o potencial de ação. Assim, o período refratário do coração é o intervalo de tempo durante o qual o impulso cardíaco normal não pode reexcitar área já excitada do

miocárdio, como mostrado à esquerda da Figura 9-5. O período refratário normal do ventrículo é de 0,25 a 0,30 segundo, o que equivale aproximadamente à duração do prolongado platô do potencial de ação. Existe ainda o *período refratário relativo* de cerca de 0,05 segundo, durante o qual é mais difícil excitar o músculo do que nas condições normais, mas que ainda assim pode ser excitado por impulso excitatório mais intenso, como demonstrado pela contração "prematura" no segundo exemplo da Figura 9-5. O período refratário do músculo atrial é bem mais curto que o dos ventrículos (cerca de 0,15 segundo para os átrios, comparado a 0,25 a 0,30 segundo para os ventrículos).

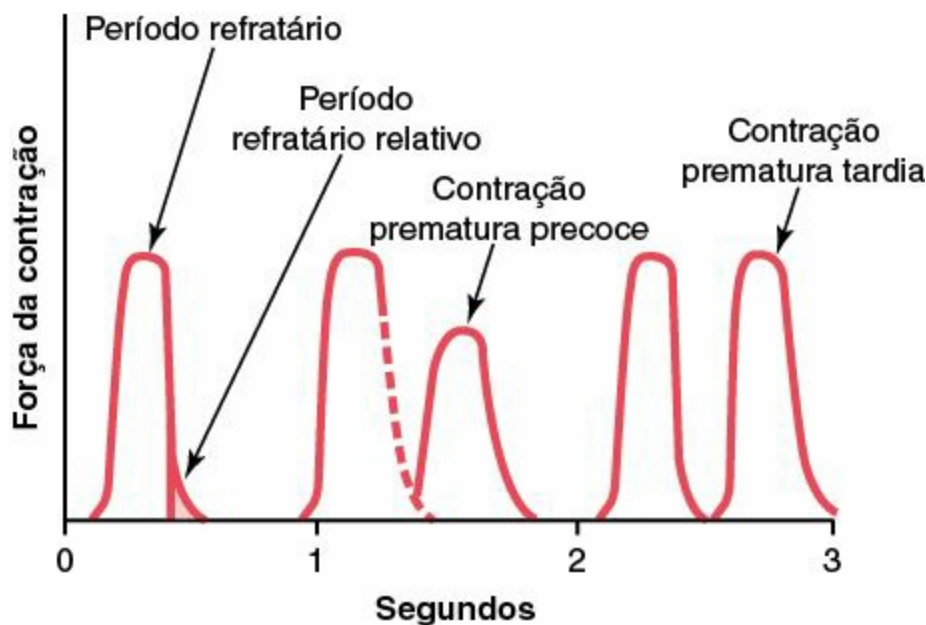



Figura 9-5. Força da contração muscular ventricular mostrando, ainda, a duração do período refratário e do período refratário relativo, além dos efeitos de contração prematura. Note que as contrações prematuras não produzem somação das ondas, como observado no músculo esquelético.

ACOPLAMENTO EXCITAÇÃO-CONTRAÇÃO – A FUNÇÃO DOS ÍONS CÁLCIO E DOS TÚBULOS TRANSVERSOS

O termo "acoplamento excitação-contração" refere-se ao mecanismo pelo qual o potencial de ação provoca a contração das miofibrilas. Esse mecanismo já foi discutido para os músculos esqueléticos no Capítulo 7. Mais uma vez, existem diferenças desse mecanismo no miocárdio, que têm efeitos importantes sobre as características das contrações cardíacas.

Assim como no músculo esquelético, quando o potencial de ação cursa pela membrana do miocárdio, o potencial de ação se difunde para o interior da fibra muscular, passando ao longo das membranas dos túbulos transversos (T). O potencial dos túbulos T, por sua vez, age nas membranas dos *túbulos sarcoplasmáticos longitudinais* para causar a liberação de íons cálcio pelo retículo sarcoplasmático no sarcoplasma muscular. Após alguns milésimos de segundo, esses íons cálcio se dispersam para as miofibrilas, quando catalisam as reações químicas que promovem o deslizamento, um contra o outro, dos filamentos de miosina e actina, produzindo, assim, a contração muscular.

Até este ponto, o mecanismo de acoplamento excitação-contração é o mesmo encontrado no músculo esquelético, mas existe um segundo efeito muito diferente. Além dos íons cálcio, liberados das cisternas do retículo sarcoplasmático para o sarcoplasma, grande quantidade de íons cálcio adicionais também se difunde para o sarcoplasma, partindo dos próprios túbulos T no momento do potencial de ação por canais dependentes de voltagem na membrana de túbulos T (Fig. 9-6). A entrada de cálcio ativa *canais de liberação de cálcio*, também chamados *canais de receptores de rianodina*, na membrana do retículo sarcoplasmático, o que desencadeia a liberação de cálcio para o sarcoplasma. Em seguida, íons cálcio no sarcoplasma interagem com a troponina para iniciar a formação de pontes cruzadas (*cross--bridges*) e contração, pelo mesmo princípio básico descrito para o músculo esquelético no Capítulo 6.

Sem esse cálcio adicional dos túbulos T, a força da contração miocárdica ficaria consideravelmente reduzida, pois o retículo sarcoplasmático do miocárdio é menos desenvolvido que o do músculo esquelético e não armazena cálcio suficiente para produzir a contração completa. Por outro lado, os túbulos T do músculo cardíaco têm diâmetro cinco vezes maior que os túbulos do músculo esquelético, o que equivale a volume 25 vezes maior. Além disso, no interior dos túbulos T existe em grande quantidade de mucopolissacarídeos com carga eletronegativa que se ligam a íons cálcio, também em grande quantidade mantendo-os disponíveis para se difundirem pelo interior das fibras do miocárdio, quando ocorre o potencial de ação nos túbulos T.

A força da contração cardíaca depende muito da concentração de íons cálcio nos líquidos extracelulares. Na verdade, coração colocado em solução livre de cálcio rapidamente para de bater. A razão para essa resposta é que as aberturas dos túbulos T passam diretamente através da membrana da célula miocárdica para o espaço extracelular, ao redor das células, permitindo que esse mesmo líquido extracelular, presente no interstício miocárdico, circule pelos próprios túbulos T. Consequentemente, a quantidade de íons cálcio, no sistema de túbulos T (isto é, a disponibilidade de íons cálcio para ocasionar a contração cardíaca), depende, em grande parte, da concentração de íons cálcio no líquido extracelular.

À guisa de comparação, a força da contração do músculo esquelético quase não é afetada por mudanças moderadas da concentração de cálcio no líquido extracelular, pois as contrações desses músculos são causadas quase inteiramente pelos íons cálcio liberados pelo retículo sarcoplasmático *no interior* das fibras musculares esqueléticas.

Ao final do platô do potencial de ação cardíaco, o influxo de íons cálcio para o músculo cardíaco é bruscamente interrompido, e os íons cálcio no sarcoplasma são rapidamente bombeados de volta para fora das fibras musculares, tanto para o retículo sarcoplasmático quanto para o líquido extracelular dos túbulos T. O transporte de cálcio de volta para o retículo sarcoplasmático é realizado com o auxílio de bomba de cálcio adenosina trifosfatase (ATPase) (Fig. 9-6). Os íons cálcio são removidos da célula também por trocador de sódio-cálcio. O sódio que entra na célula

durante essa troca é, então, transportado para fora da célula pela bomba de sódio-potássio-ATPase. Como resultado, a contração cessa até que ocorra novo potencial de ação.

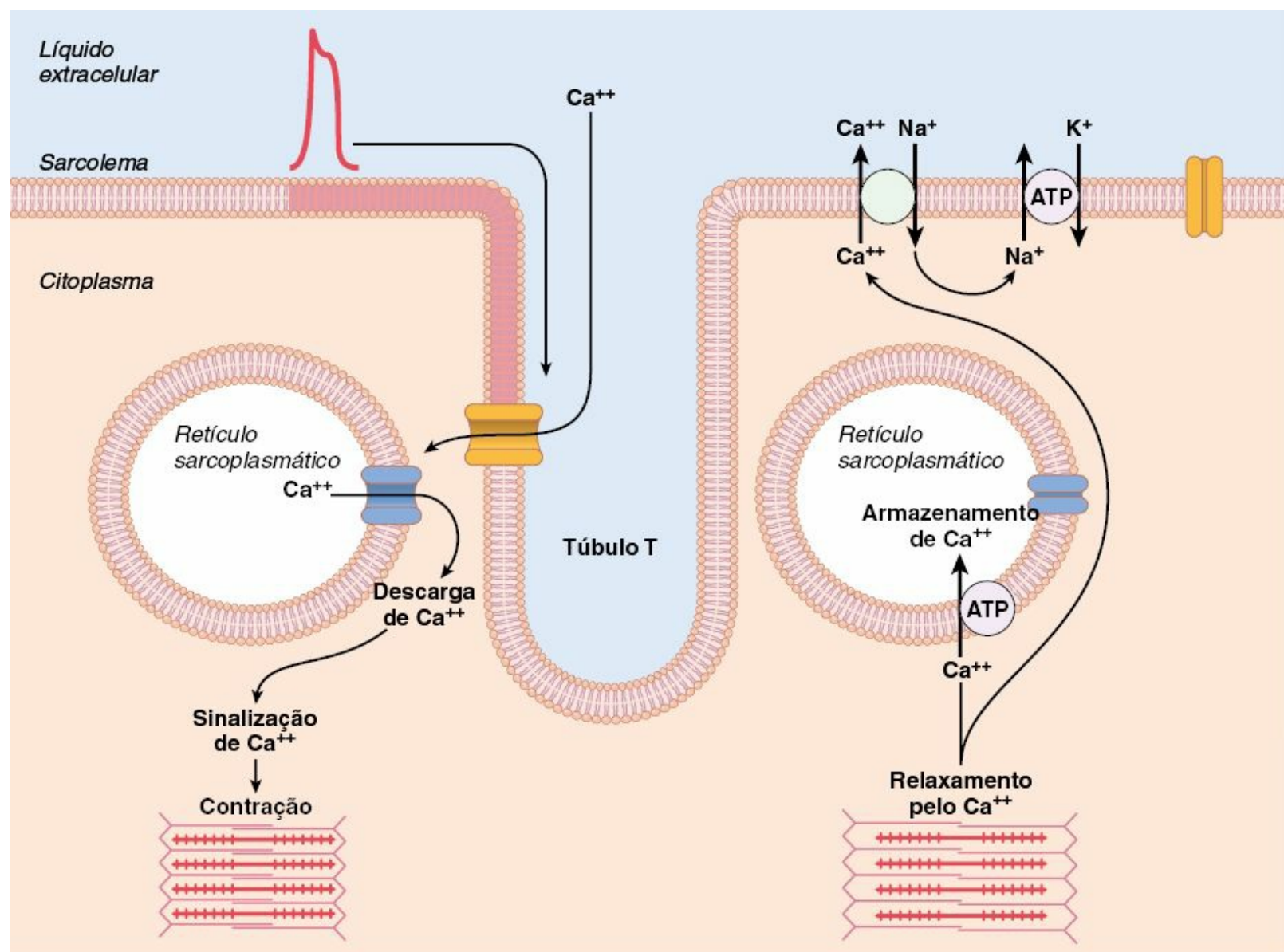



Figura 9-6. Mecanismo de acoplamento excitação-contração e relaxamento do músculo cardíaco. ATP, trifosfato de adenosina.

Duração da Contração. O músculo cardíaco começa a se contrair poucos milissegundos após o potencial de ação ter início e continua a se contrair por alguns milissegundos após o final desse potencial de ação. Assim, a duração da contração do miocárdio é principalmente função da duração do potencial de ação, *incluindo o platô* — por volta de 0,2 segundo, no músculo atrial, e 0,3 segundo, no músculo ventricular.

O CICLO CARDÍACO

O conjunto dos eventos cardíacos, que ocorre entre o início de um batimento e o início do próximo, é denominado *ciclo cardíaco*. Cada ciclo é iniciado pela geração espontânea de potencial de ação no

nodo sinusal, como será explicado no Capítulo 10. Esse nodo está situado na parede lateral superior do átrio direito, próximo da abertura da veia cava superior, e o potencial de ação se difunde desse ponto rapidamente por ambos os átrios e, depois, por meio do feixe A-V para os ventrículos. Em virtude dessa disposição especial do sistema de condução, há retardo de mais de 0,1 segundo na passagem do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos. Esse retardo permite que os átrios se contraiam antes dos ventrículos, bombeando, assim, sangue para o interior dos ventrículos antes do começo da forte contração ventricular. Dessa forma, os átrios agem como *bomba de escova* para os ventrículos; e os ventrículos, por sua vez, fornecem a fonte principal de força para propelir o sangue pelo sistema vascular do corpo.

Diástole e Sístole

O ciclo cardíaco consiste no período de relaxamento, chamado *diástole*, durante o qual o coração se enche de sangue, seguido pelo período de contração, chamado *sístole*.

A *duração total do ciclo cardíaco*, incluindo a sístole e a diástole, é a recíproca da frequência cardíaca. Por exemplo, se a frequência cardíaca é de 72 batimentos/min, a duração do ciclo cardíaco é de 1/72 batimentos/min — aproximadamente 0,0139 minuto por batimento, ou 0,833 segundo por batimento.

A Figura 9-7 mostra os diversos eventos que ocorrem no lado esquerdo do coração durante o ciclo cardíaco. As três curvas superiores exibem as variações da pressão na aorta no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo, respectivamente. A quarta curva representa as variações do volume ventricular esquerdo; a quinta, o eletrocardiograma; e a sexta, um fonocardiograma, que é o registro dos sons produzidos pelo coração — sobretudo pelas válvulas cardíacas — durante o bombeamento. É especialmente importante que o leitor estude bem os detalhes dessa figura e entenda as causas de todos os eventos ilustrados.

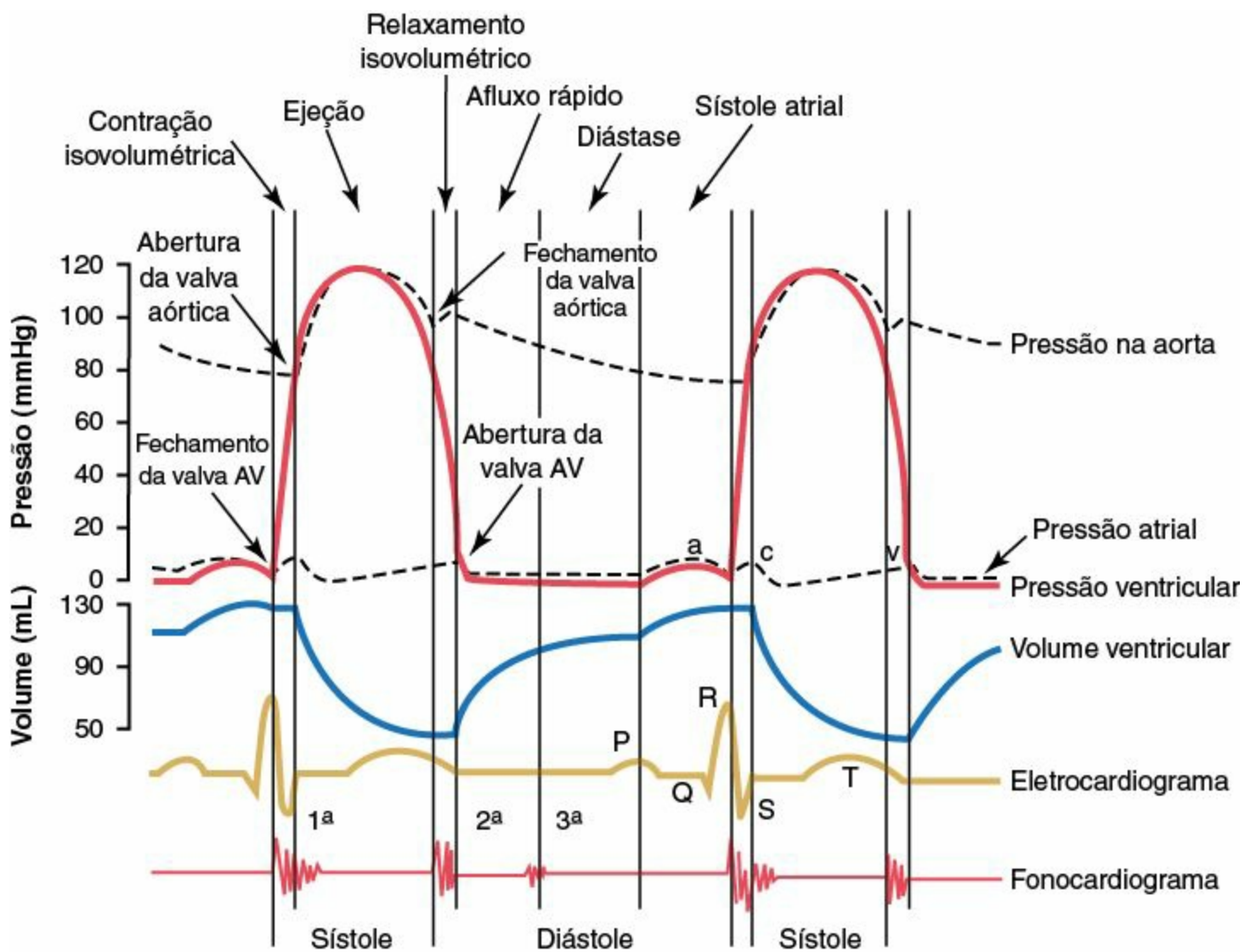



Figura 9-7. Eventos do ciclo cardíaco para o funcionamento do ventrículo esquerdo, mostrando as variações na pressão do átrio esquerdo, na pressão do ventrículo esquerdo, na pressão da aorta, no volume ventricular, no eletrocardiograma e no fonocardiograma. AV, atrioventricular.

O Aumento da Frequência Cardíaca Reduz a Duração do Ciclo Cardíaco. Quando a frequência cardíaca aumenta, a duração de cada ciclo cardíaco diminui, incluindo as fases de contração e relaxamento. A duração do potencial de ação e o período de contração (sístole) também diminuem, mas não por percentual tão alto quanto na fase de relaxamento (diástole). Na frequência cardíaca normal de 72 batimentos/min, a sístole abrange aproximadamente 0,4 de todo o ciclo cardíaco. Quando a frequência cardíaca é três vezes maior que a normal, a sístole é cerca de 0,65 do ciclo cardíaco inteiro. Isso significa que o coração, em frequência muito rápida, não permanece relaxado tempo suficiente para permitir o enchimento completo das câmaras cardíacas antes da próxima contração.

Relação do Eletrocardiograma com o Ciclo Cardíaco

O eletrocardiograma da Figura 9-7 mostra as *ondas P, Q, R, S e T*, que serão discutidas nos Capítulos 11, 12 e 13. Elas são voltagens elétricas geradas pelo coração e registradas pelo

eletrocardiógrafo na superfície do corpo.

A *onda P* é causada pela *disseminação da despolarização* pelos átrios, e isso é seguido pela contração atrial, que causa aumento discreto na curva de pressão imediatamente após a onda P eletrocardiográfica.

Passado mais ou menos 0,16 segundo após o início da onda P, as *ondas QRS* surgem como resultado da despolarização elétrica dos ventrículos, o que inicia a contração ventricular e faz com que a pressão ventricular comece a aumentar. Portanto, o complexo QRS se inicia pouco antes do início da sístole ventricular.

Finalmente, a *onda T ventricular* representa o estágio de repolarização dos ventrículos quando suas fibras musculares começam a relaxar. Portanto, a onda T surge pouco antes do final da contração ventricular.

Os Átrios Funcionam como Pré-bombas para os Ventrículos

Normalmente, o sangue flui de forma contínua, vindo das grandes veias para os átrios; cerca de 80% do sangue fluem diretamente dos átrios para os ventrículos, mesmo antes da contração atrial. Então, essa contração representa os 20% adicionais para acabar de encher os ventrículos. Desse modo, os átrios funcionam como bomba de escova (*primer pump*), que melhora a eficácia do bombeamento ventricular por, no máximo, 20%. Entretanto, o coração pode continuar operando, na maioria das circunstâncias, mesmo sem esses 20% a mais de eficiência, pois ele normalmente tem capacidade de bombear de 300 a 400% a mais de sangue do que o necessário para o corpo, nas condições de repouso. Assim, quando os átrios deixam de funcionar a diferença dificilmente será notada, a menos que a pessoa se exercite; sinais agudos de insuficiência cardíaca podem, por vezes, aparecer, principalmente falta de ar.

Variações da Pressão nos Átrios — Ondas a, c e v. Na curva da pressão atrial da Figura 9-7, se mostram três pequenas elevações da pressão, denominadas *ondas a, c* e *v da pressão atrial*.

A *onda a* é causada pela contração atrial. Em geral, a pressão atrial *direita* aumenta por 4 a 6 mmHg durante a contração atrial, e a pressão atrial *esquerda* sobe por 7 a 8 mmHg.

A *onda c* ocorre quando os ventrículos começam a se contrair; ela é provocada, em parte, pelo ligeiro refluxo de sangue para os átrios, no início da contração ventricular, mas principalmente pelo abaulamento para trás das valvas A-V em direção aos átrios, em virtude da pressão crescente nos ventrículos.

A *onda v* ocorre perto do final da contração ventricular; ela resulta do lento fluxo de sangue das veias para os átrios, enquanto as valvas A-V estão fechadas durante a contração dos ventrículos. Então, quando essa contração termina, as valvas A-V se abrem, permitindo que esse sangue atrial armazenado flua rapidamente para os ventrículos, causando o desaparecimento da onda v.

FUNÇÃO DOS VENTRÍCULOS COMO BOMBAS

Os Ventrículos se Enchem de Sangue durante a Diástole. Durante a sístole ventricular, grande quantidade de sangue se acumula nos átrios direito e esquerdo, uma vez que as valvas A-V estão fechadas. Dessa maneira, assim que a sístole termina e as pressões ventriculares retornam aos baixos valores diastólicos, as pressões moderadamente altas que se desenvolveram nos átrios durante a sístole ventricular forçam de imediato as valvas A-V a se abrirem, como mostrado pelo aumento do *volume ventricular* esquerdo na Figura 9-7. É o chamado *período de enchimento rápido ventricular*.

O período de enchimento rápido ocorre aproximadamente durante o primeiro terço da diástole. Ao longo do segundo terço, uma pequena quantidade de sangue nas condições normais flui para os ventrículos, sendo esse o sangue que continua a chegar aos átrios, vindo das veias, fluindo diretamente para os ventrículos.

Durante o último terço da diástole, os átrios se contraem, dando impulso adicional ao fluxo sanguíneo para os ventrículos. Esse mecanismo responde por mais ou menos 20% do enchimento ventricular total em cada ciclo cardíaco.

Ejeção de Sangue dos Ventrículos Durante a Sístole

Período de Contração Isovolumétrica (Isométrica). Imediatamente após o início da contração ventricular, a pressão ventricular sobe, de modo abrupto, como mostrado na Figura 9-7, fazendo com que as valvas A-V se fechem. É necessário mais 0,02 a 0,03 segundo para que o ventrículo gere pressão suficiente para empurrar e abrir as válvulas semilunares (aórtica e pulmonar) contra a pressão nas artérias aorta e pulmonar. Portanto, durante esse período os ventrículos estão se contraindo, mas não ocorre esvaziamento. É o chamado período de *contração isovolumétrica* ou *isométrica*, significando que a tensão aumenta no músculo cardíaco, mas ocorre pouco ou nenhum encurtamento das fibras musculares.

Período de Ejeção. Quando a pressão no interior do ventrículo esquerdo aumenta até pouco acima de 80 mmHg (e a pressão do ventrículo direito, pouco acima de 8 mmHg), a pressão ventricular força a abertura das valvas semilunares. Imediatamente, o sangue começa a ser lançado para diante, para as artérias. Em torno de 60% do sangue do ventrículo no final da diástole são ejetados durante a sístole; cerca de 70% dessa porção são ejetados durante o primeiro terço do período de ejeção, e os 30% restantes do esvaziamento ocorrem nos outros dois terços do período. Assim, o primeiro terço é o chamado *período de ejeção rápida*, e os demais dois terços, *período de ejeção lenta*.

Período de Relaxamento Isovolumétrico (Isométrico). Ao final da sístole, o relaxamento ventricular começa de modo repentino, fazendo com que as *pressões intraventriculares* direita e

esquerda diminuam rapidamente. As altas pressões nas artérias distendidas que acabaram de ser cheias com o sangue vindo dos ventrículos contraídos tornam a empurrar o sangue de volta para os ventrículos, causando o fechamento das valvas aórtica e pulmonar. Durante mais 0,03 a 0,06 segundo, o músculo ventricular continua a relaxar, mesmo que o volume não se altere, originando o *período de relaxamento isovolumétrico* ou *isométrico*. Durante esse período, as pressões intraventriculares diminuem rapidamente de volta aos valores diastólicos. É então que as valvas A-V se abrem para iniciar novo ciclo de bombeamento ventricular.

Volume Diastólico Final, Volume Sistólico Final e Débito Sistólico. Durante a diástole, o enchimento normal dos ventrículos aumenta o volume de cada um deles para 110 ou 120 mL. Esse volume é chamado *volume diastólico final*. Então, à medida que os ventrículos se esvaziam durante a sístole, o volume diminui por aproximadamente 70 mL, o que é chamado *débito sistólico* (*stroke volume*). A quantidade restante em cada ventrículo, de 40 a 50 mL, é chamada *volume sistólico final*. A fração do volume final diastólico que é impulsionada (ejetada) é denominada *fração de ejeção* — e normalmente equivale a 0,6 (ou 60%).

Quando o coração se contrai fortemente, o volume sistólico final pode chegar a volumes tão baixos quanto 10 a 20 mL. Da mesma maneira, quando grandes quantidades de sangue chegam aos ventrículos durante a diástole, os volumes diastólicos finais podem chegar a 150 ou 180 mL no coração saudável. Pela capacidade de aumentar o volume diastólico final e de diminuir o volume sistólico final, o débito sistólico resultante pode ser aumentado até valores acima do dobro do normal.

AS VALVAS CARDÍACAS EVITAM O REFLUXO DE SANGUE DURANTE A SÍSTOLE

Valvas Atrioventriculares. As *valvas A-V* (isto é, *tricúspide* e *mitral*) evitam o refluxo de sangue dos ventrículos para os átrios durante a sístole, e as *valvas semilunares* (isto é, *as valvas aórtica* e *da artéria pulmonar*) impedem o refluxo da aorta e das artérias pulmonares para os ventrículos durante a diástole. Essas valvas, mostradas na Figura 9-8 para o ventrículo esquerdo, abrem e fecham *passivamente*. Isto é, elas se fecham quando o gradiente de pressão retrógrada força o sangue de volta, e se abrem quando o gradiente de pressão para diante leva o sangue à frente. Por razões anatômicas para se fecharem, as valvas A-V, finas e membranosas quase não requerem pressão retrógrada, enquanto as semilunares muito mais pesadas requerem fluxo retrógrado rápido por alguns milissegundos.

Função dos Músculos Papilares. A Figura 9-8 mostra também os músculos papilares ligados aos folhetos das valvas A-V pelas *cordas tendíneas*. Os músculos papilares contraem-se ao mesmo

tempo que as paredes dos ventrículos, mas ao contrário do que seria esperado *não* ajudam as valvas a se fechar. Em vez disso, eles puxam as extremidades das valvas em direção aos ventrículos para evitar que as valvas sejam muito abauladas para trás, em direção aos átrios, durante a contração ventricular. Se uma corda tendínea se romper, ou um dos músculos papilares ficar paralisado, a valva se abaúla muito para trás durante a sístole, às vezes tanto que permite grave refluxo, resultando em insuficiência cardíaca grave ou até mesmo letal.

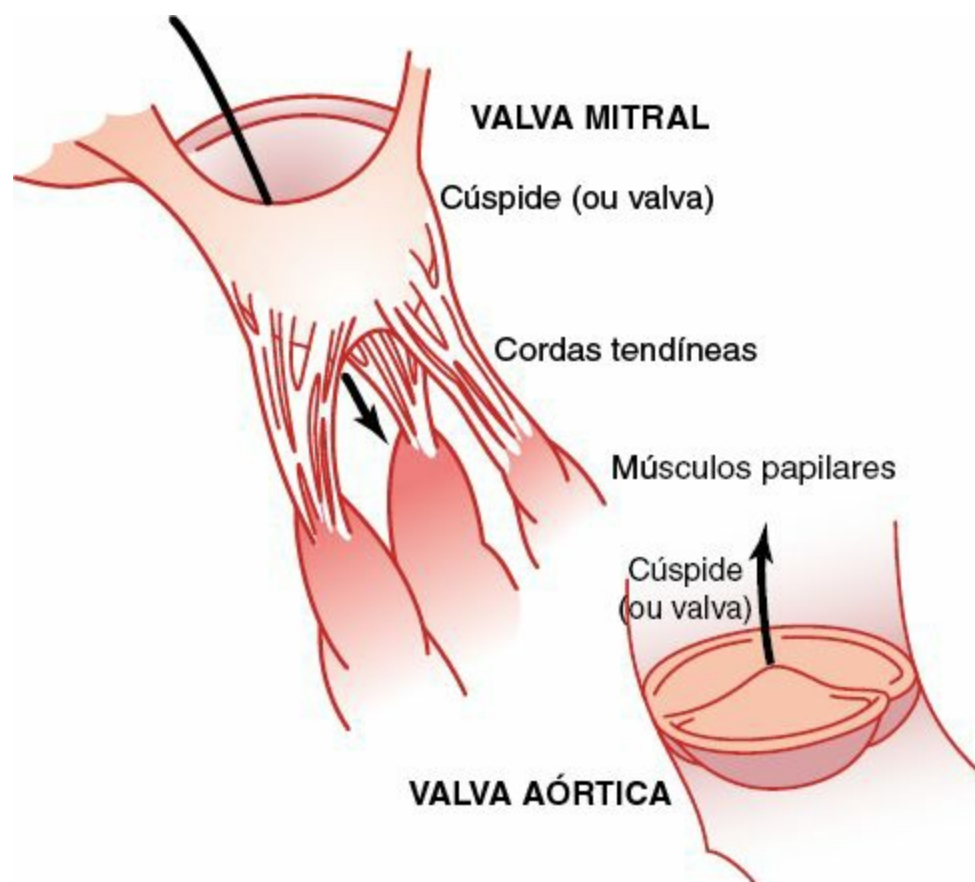



Figura 9-8. Valvas mitral e aórtica (as valvas do ventrículo esquerdo).

Valvas Aórtica e da Artéria Pulmonar. As valvas semilunares aórtica e pulmonar funcionam de modo diferente das valvas A-V. Primeiro, as altas pressões nas artérias, ao final da sístole, fazem com que as valvas sejam impelidas, de modo repentino, de volta à posição fechada, de modo muito diferente do fechamento mais suave das valvas A-V. Segundo, por terem aberturas menores, a velocidade da ejeção do sangue através das valvas aórtica e pulmonar é muito maior que pelas valvas A-V, bem maiores. Além disso, por causa da abertura e do fluxo rápidos, as extremidades das valvas semilunares estão sujeitas a abrasões mecânicas muito maiores do que as valvas A-V. Finalmente, as valvas A-V são contidas pela corda tendínea, o que não ocorre com as semilunares. É claro, a partir da anatomia das valvas aórtica e pulmonar (como mostrado pela representação da valva aórtica, na parte de baixo daFigura 9-8), que elas devem ser constituídas por tecido fibroso especialmente forte, mas ainda assim muito flexível para suportar o estresse físico adicional.

CURVA DA PRESSÃO AÓRTICA

Quando o ventrículo esquerdo se contrai, a pressão ventricular aumenta rapidamente até que a valva aórtica se abra. Então, após sua abertura, a pressão no ventrículo se eleva bem mais lentamente, como mostrado na Figura 9-6, pois o sangue já flui de imediato do ventrículo para a aorta e de lá para as artérias sistêmicas de distribuição.

A entrada de sangue nas artérias durante a sístole faz com que suas paredes sejam distendidas, e a pressão sobe para aproximadamente 120 mmHg.

Em seguida, ao final da sístole, quando o ventrículo esquerdo para de ejetar sangue e a valva aórtica se fecha, as paredes elásticas das artérias mantêm a pressão elevada nessas artérias mesmo durante a diástole.

A *incisura* ocorre na curva de pressão aórtica no momento em que a valva aórtica se fecha. Ela é causada pelo breve período de fluxo sanguíneo retrógrado, imediatamente antes do fechamento valvar, seguido pela cessação abrupta desse refluxo.

Após o fechamento da valva aórtica, a pressão na aorta cai vagarosamente durante a diástole, pois o sangue armazenado nas artérias distendidas flui de forma contínua para os vasos periféricos, até retornar às veias. Antes que o ventrículo se contraia de novo, a pressão aórtica, nas condições normais, cai para cerca de 80 mmHg (pressão diastólica), o que equivale a dois terços da pressão máxima de 120 mmHg (pressão sistólica), que é medida na aorta durante a contração ventricular.

As curvas de pressão no *ventrículo direito* e na *artéria pulmonar* são semelhantes às obtidas no ventrículo esquerdo e na aorta, a não ser pelos valores das pressões de apenas um sexto dos valores dos equivalentes esquerdos, como será discutido no Capítulo 14.

Relação entre os Sons Cardíacos e o Bombeamento Cardíaco

Ao auscultar o coração com o estetoscópio, não se ouve a abertura das valvas, por ser um processo relativamente vagaroso e que normalmente não produz sons. Porém, quando essas valvas se fecham, os folhetos valvares e os líquidos que as banham vibram sob a influência da variação abrupta da pressão, originando sons que se disseminam em todas as direções do tórax.

Quando os ventrículos se contraem, ouve-se primeiro o som causado pelo fechamento das valvas A-V. O timbre da vibração é baixo e com duração relativamente longa, e é chamada *primeiro som cardíaco* (ou primeira bulha). Quando as valvas aórtica e pulmonar se fecham, ao final da sístole, ouve-se rápido estalido por elas se fecharem rapidamente e os tecidos circundantes vibrarem por curto período. Esse é então o *segundo som cardíaco* (segunda bulha). As causas precisas dos sons cardíacos serão discutidas em detalhes no Capítulo 23, em relação à ausculta dos sons com o estetoscópio.

Produção de Trabalho pelo Coração

O *trabalho sistólico do coração* (stroke work output) é a quantidade de energia que o coração converte em trabalho a cada batimento, ao bombear o sangue para as artérias. O *trabalho sistólico-minuto* (minute work output) é a quantidade total de energia convertida em trabalho em 1 minuto, ou seja, o resultado do trabalho produzido multiplicado pelo número de batimentos por minuto (ou frequência cardíaca).

A produção cardíaca de trabalho tem dois componentes. O primeiro que consome a maior parte da energia é

utilizado para propelir o sangue do sistema venoso, de baixas pressões, para o arterial, de pressões elevadas. Esse é referido como *trabalho volume-pressão* ou *trabalho externo*. O segundo componente que consome quantidade mínima de energia é utilizado para acelerar o sangue até sua velocidade de ejeção, pelas valvas aórtica e pulmonar (vencer a inércia), que é o componente de *energia cinética do fluxo sanguíneo* da produção de trabalho pelo coração.

A produção externa de trabalho pelo ventrículo direito tem normalmente um sexto do valor medido no ventrículo esquerdo por causa das diferenças de seis vezes entre as pressões diastólicas dos dois ventrículos. A produção de trabalho adicional de cada ventrículo, necessária para criar a energia cinética do fluxo sanguíneo, é proporcional à massa de sangue ejetado, multiplicada pelo quadrado da velocidade de ejeção.

Em geral, a produção de trabalho do ventrículo esquerdo necessária para criar a energia cinética do fluxo sanguíneo é de apenas, aproximadamente, 1% da produção de trabalho total do ventrículo e, assim, é ignorado no cálculo do resultado da produção de trabalho total. Entretanto, em certas circunstâncias anormais, como na estenose aórtica, em que o sangue flui com grande velocidade pela valva estenosada, mais de 50% do trabalho total produzido podem ser despendidos para gerar a energia cinética do fluxo sanguíneo.

ANÁLISE GRÁFICA DO BOMBEAMENTO VENTRICULAR

A Figura 9-9 apresenta um diagrama que é útil, principalmente, para explicar a mecânica do bombeamento do ventrículo *esquerdo*. Os componentes mais importantes desse diagrama são as duas curvas denominadas “pressão diastólica” e “pressão sistólica”. Elas são curvas da relação volume--pressão.

A curva de pressão diastólica é determinada pelo enchimento do coração com volumes progressivamente crescentes de sangue, medindo-se, então, a pressão diastólica imediatamente antes do início da contração ventricular, que é a chamada *pressão diastólica final* do ventrículo.

A curva de pressão sistólica é determinada pela medida da pressão sistólica, durante a contração ventricular, para cada volume de enchimento.

Observa-se que, até que o volume do ventrículo não contraído ultrapasse o valor de 150 mL, a pressão “diastólica” não chega a aumentar muito. Desse modo, até esse volume, o sangue pode fluir facilmente do átrio para o ventrículo. Acima de 150 mL, a pressão diastólica ventricular sobe rapidamente, em parte por causa do tecido fibroso cardíaco, que não se distenderá mais, e, em parte, porque o pericárdio que envolve o coração está praticamente em seu limite de volume.

Durante a contração ventricular, a pressão “sistólica” se eleva, mesmo com volumes ventriculares baixos, e atinge o máximo com volumes entre 150 e 170 mL. A partir daí, à medida que o volume aumenta ainda mais, a pressão sistólica na realidade diminui sob certas condições, como demonstrado pela porção descendente da curva na Figura 9-9, pois, com grandes volumes como esses, os filamentos de actina e miosina das fibras do músculo cardíaco ficam afastados o suficiente para que a força da contração de cada fibra seja menor que a ótima.

Vale reparar, de modo especial nessa figura, que a pressão sistólica máxima para o ventrículo *esquerdo* normal fica entre 250 e 300 mmHg, mas isso pode variar bastante em função da força

cardíaca de cada pessoa e do grau de estímulo pela inervação cardíaca. Para o ventrículo *direito* normal, a pressão sistólica máxima fica entre 60 e 80 mmHg.

"Diagrama Volume-Pressão" durante o Ciclo Cardíaco; O Trabalho Cardíaco. As linhas vermelhas na Figura 9-9 formam a alça denominada *diagrama volume-pressão* do ciclo cardíaco para o funcionamento normal do ventrículo *esquerdo*. Uma versão mais detalhada da alça é mostrada na Figura 9-10. Essa alça é dividida em quatro fases:

Fase I: *Período de enchimento*. A fase I do diagrama inicia-se com volume ventricular de aproximadamente 50 mL e pressão diastólica de 2 a 3 mmHg. A quantidade de sangue que permanece no coração, 50 mL, após a sístole anterior é chamada de *volume sistólico final*. À medida que o sangue venoso flui do átrio esquerdo para o ventrículo, o volume ventricular normalmente sobe para cerca de 120 mL, sendo esse o *volume diastólico final*, ou seja, um aumento de 70 mL. Portanto, essa primeira fase é representada pela linha "I" na Figura 9-9 do diagrama volume-pressão, do ponto A ao ponto B na Figura 9-10, com o aumento de volume atingindo 120 mL, e a pressão diastólica subindo para cerca de 5 a 7 mmHg.

Fase II: *Período de contração isovolumétrica*. Durante a contração isovolumétrica, o volume do ventrículo não se altera, pois todas as válvulas estão fechadas. No entanto, a pressão no interior do ventrículo aumenta até igualar a pressão na aorta, no valor em torno de 80 mmHg, como indicado pelo ponto C (Fig. 9-10).

Fase III: *Período de ejeção*. Durante a ejeção, a pressão sistólica aumenta ainda mais, uma vez que o ventrículo continua a se contrair. Ao mesmo tempo, o volume do ventrículo diminui, pois a valva aórtica agora já está aberta e o sangue flui do interior do ventrículo para a aorta. Assim, na Figura 9-9 a linha "III" ou "período de ejeção" representa as mudanças do volume e da pressão sistólica durante esse período de ejeção.

Fase IV: *Período de relaxamento isovolumétrico*. Ao final do período de ejeção (ponto D; Fig. 9-10), a válvula aórtica se fecha, e a pressão ventricular retorna ao valor da pressão diastólica. A linha "IV" (Fig. 9-9) demonstra essa diminuição da pressão intraventricular sem que ocorra variação do volume. Assim, o ventrículo retorna ao ponto de partida, com cerca de 50 mL de sangue residuais em seu interior e sob pressão atrial de 2 a 3 mmHg.

A área delimitada por esse diagrama funcional volume-pressão (área sombreada, demarcada como EW) representa a *produção efetiva de trabalho externo* (net external work output) do ventrículo durante o ciclo de contração. Em estudos experimentais da contração cardíaca, esse diagrama é empregado para calcular a produção de trabalho pelo coração.

Quando o coração bombeia grandes quantidades de sangue, a área do diagrama de trabalho se alarga muito. Ou seja, ela se estende muito para a direita, pois o ventrículo se enche com mais sangue durante a diástole; e se eleva mais, pois o ventrículo se contrai com maior pressão; e normalmente se

prolonga mais para a esquerda, pois o ventrículo se contrai até volume menor — especialmente se o ventrículo for estimulado à maior atividade pelo sistema nervoso simpático.

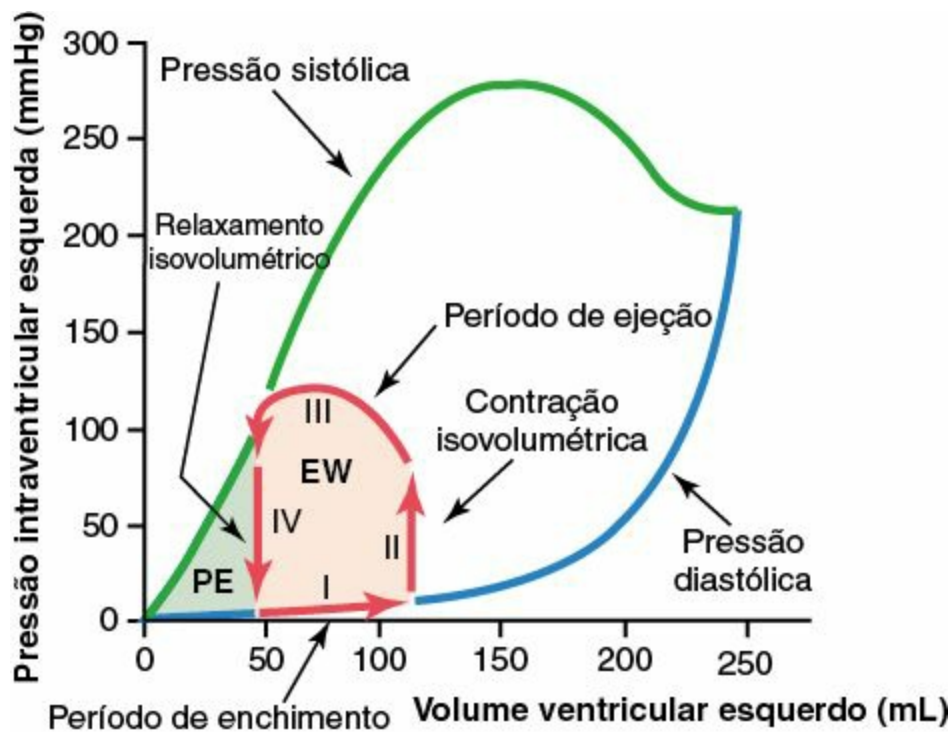



Figura 9-9. Relação entre o volume do ventrículo esquerdo e a pressão intraventricular durante a sístole e a diástole. Também mostrado pelas linhas vermelhas espessas, é o “diagrama volume-pressão”, retratando as variações do volume e da pressão intraventriculares durante o ciclo cardíaco normal. EW, trabalho externo efetivo; PE, energia potencial.

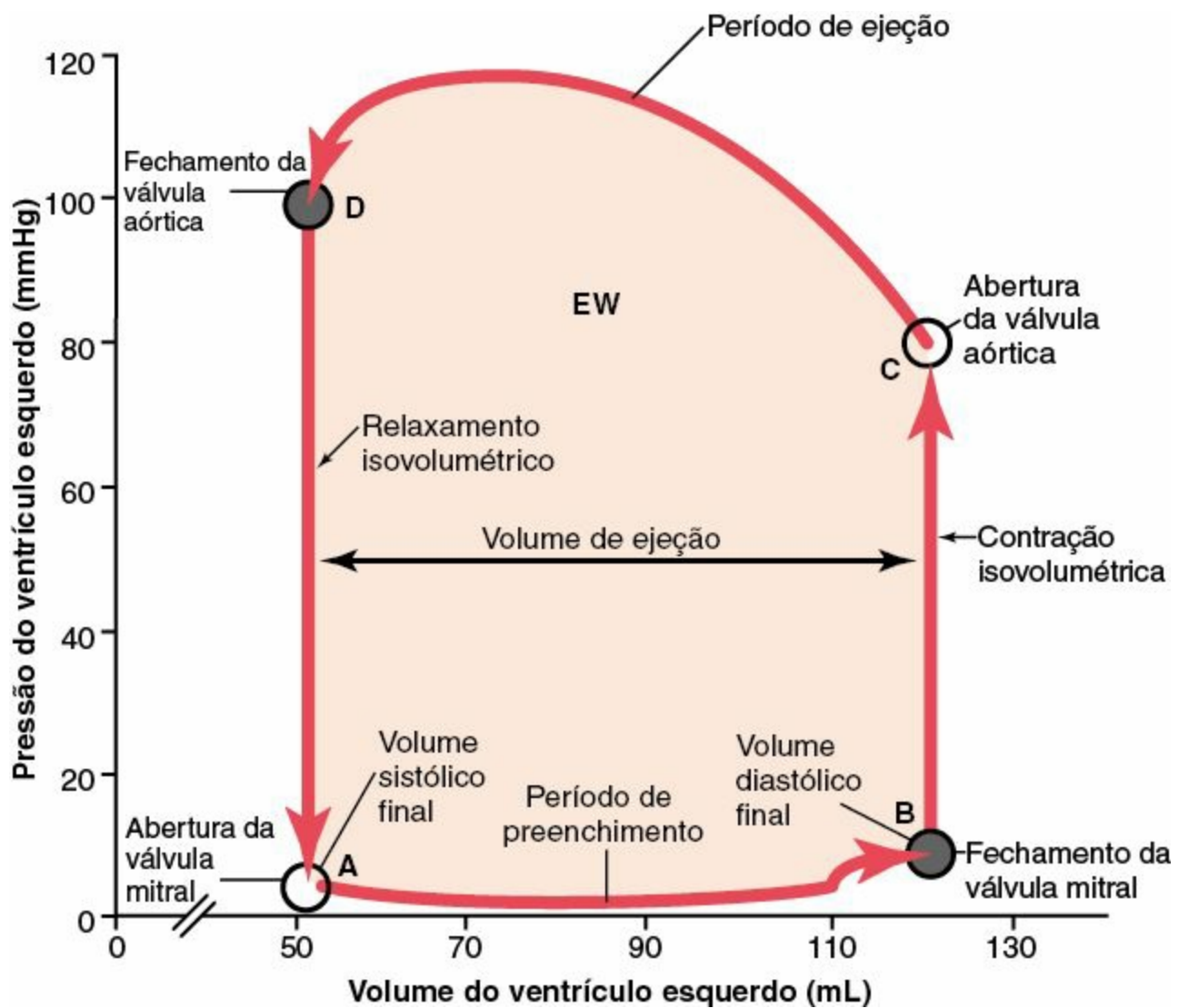



Figura 9-10. "Diagrama de volume-pressão", demonstrando mudanças no volume e na pressão intraventricular durante um ciclo cardíaco simples (*linha vermelha*). A área sombreada representa rede de trabalho externo (*EW*) produzida pelo ventrículo esquerdo durante o ciclo cardíaco.

Conceitos de Pré-carga e Pós-carga. Ao avaliar as propriedades contráteis do coração, é importante especificar o grau de tensão do músculo quando ele começa a se contrair, que é a chamada de *pré-carga*, e especificar a carga contra a qual o músculo exerce sua força contrátil, chamada *pós-carga*.

Para a contração cardíaca, a *pré-carga* é geralmente considerada como a pressão diastólica final quando o ventrículo está cheio.

A *pós-carga* do ventrículo é a pressão na aorta à saída do ventrículo. Na Figura 9-9, isso corresponde à pressão sistólica, descrita na fase III do diagrama volume-pressão. (Às vezes, a pós-carga é praticamente considerada como a resistência da circulação, em lugar da pressão.)

A importância dos conceitos de pré-carga e pós-carga é atribuída principalmente ao fato de que, em muitas condições funcionais anormais do coração ou da circulação, a pressão durante o enchimento do ventrículo (pré-carga), a pressão arterial contra a qual o ventrículo deve exercer a contração (a pós-carga), ou ambas, podem estar alteradas em relação ao normal, de forma significativa.

Energia Química Necessária para a Contração Cardíaca: O Uso de Oxigênio pelo Coração

O miocárdio, assim como os músculos esqueléticos, utiliza energia química para realizar o trabalho de contração. Aproximadamente 70% a 90% dessa energia geralmente deriva do metabolismo oxidativo dos ácidos graxos, com cerca de 10% a 30% vindo de outros nutrientes, especialmente lactato e glicose. Assim, a intensidade (ou velocidade) do consumo de oxigênio pelo coração é medida excelente da energia química liberada enquanto o coração realiza seu trabalho. As diferentes reações químicas que liberam essa energia serão discutidas nos Capítulos 68 e 69.

Estudos experimentais mostraram que o consumo de oxigênio do coração e o gasto de energia química durante a contração estão diretamente relacionados com a área sombreada total na Figura 9-9. Essa porção sombreada consiste no *trabalho externo* (EW), como explicado antes, e uma porção adicional chamada de *energia potencial*, rotulado de PE. A energia potencial representa o trabalho adicional que poderia ser realizado pela contração do ventrículo se o ventrículo devesse esvaziar completamente todo o sangue na sua câmara, a cada contração.

O consumo de oxigênio também tem se demonstrado ser quase proporcional à *tensão* que ocorre no músculo cardíaco durante a contração, multiplicada pela *duração do tempo* que a contração persiste, chamada *índice tensão-tempo*. Pela tensão ser alta quando a pressão sistólica é alta, correspondentemente mais oxigênio é usado. Igualmente, quantidade maior de energia química é gasta mesmo na pressão sistólica normal quando o ventrículo direito é anormalmente dilatado por conta da tensão do músculo cardíaco, durante a contração, é proporcional à pressão vezes o diâmetro do ventrículo. Isso se torna especialmente importante na insuficiência cardíaca, quando o ventrículo cardíaco está dilatado e paradoxalmente a quantidade de energia química, requerida para determinada quantidade de rendimento de trabalho, é maior, embora o coração esteja em insuficiência.

Eficiência da Contração Cardíaca. Durante a contração do músculo cardíaco, a maior parte da energia química consumida é convertida em *calor* e, em menor proporção, em *trabalho*. A proporção entre a produção de trabalho e a energia química total consumida é denominada *eficiência de contração cardíaca* ou simplesmente *eficiência cardíaca*. A eficiência máxima para o coração normal oscila entre 20% e 25%. Em pessoas com insuficiência cardíaca, essa eficiência pode cair até 5% a 10%.

REGULAÇÃO DO BOMBEAMENTO CARDÍACO

Quando a pessoa se encontra em repouso, o coração bombeia apenas 4 a 6 litros de sangue por minuto. Durante o exercício intenso, pode ser necessário que esse coração bombeie de 4 a 7 vezes essa quantidade. Os meios básicos de regulação do volume bombeado são (1) regulação cardíaca intrínseca, em resposta às variações no aporte do volume sanguíneo em direção ao coração; e (2) controle da frequência cardíaca e da força de bombeamento pelo sistema nervoso autonômico.

REGULAÇÃO INTRÍNSECA DO BOMBEAMENTO CARDÍACO — O MECANISMO DE FRANK-STARLING

No Capítulo 20, veremos que, na maioria das condições, a quantidade de sangue bombeada pelo coração a cada minuto, em geral, é determinada pelo volume de sangue que chega ao coração pelas veias, o chamado *retorno venoso*. Cada tecido periférico do corpo controla seu fluxo local de sangue, e todos os fluxos locais se combinam e retornam pelas veias para o átrio direito, compondo o retorno venoso. O coração, por sua vez, automaticamente bombeia esse sangue que chegou até ele

para as artérias, para que volte a circular ao longo do circuito.

Essa capacidade intrínseca do coração de se adaptar a volumes crescentes de afluxo sanguíneo é conhecida como *mecanismo cardíaco de Frank-Starling*, em homenagem a Otto Frank e Ernest Starling, dois grandes fisiologistas do século passado. Basicamente, o mecanismo de Frank-Starling afirma que quanto mais o miocárdio for distendido durante o enchimento, maior será a força da contração e maior será a quantidade de sangue bombeada para a aorta. Ou, em outras palavras: *Dentro de limites fisiológicos, o coração bombeia todo o sangue que a ele retorna pelas veias*.

Qual a Explicação do Mecanismo de Frank-Starling? Quando uma quantidade adicional de sangue chega aos ventrículos, o músculo cardíaco é mais distendido. Essa distensão, por sua vez, leva o músculo a se contrair com força aumentada, pois os filamentos de miosina e actina ficam dispostos em ponto mais próximo do grau ideal de superposição para a geração de força. Assim, o ventrículo em função de seu enchimento otimizado automaticamente bombeia mais sangue para as artérias.

Essa capacidade do músculo distendido, de se contrair com maior produção de trabalho até seu comprimento ideal, é característica de todos os músculos estriados, como já vimos no Capítulo 6, e não somente do miocárdio.

Quando ocorre aumento do volume de sangue, existe ainda mais um mecanismo que amplifica o bombeamento, além do efeito extremamente importante do aumento de volume do miocárdio. A distensão das paredes do átrio esquerdo aumenta diretamente a frequência cardíaca por 10% a 20%, o que também ajuda a aumentar a quantidade de sangue bombeada a cada minuto, apesar dessa contribuição ser bem mais modesta que a do mecanismo de Frank-Starling.

Curvas de Função Ventricular

Uma das melhores maneiras de expressar a capacidade funcional dos ventrículos para bombear o sangue é por meio das *curvas de função ventricular*. A Figura 9-11 apresenta um tipo de curva denominada *curva do trabalho sistólico*. Repare que, à medida que a pressão atrial aumenta em qualquer dos lados do coração, o trabalho sistólico desse mesmo lado também aumenta, até alcançar seu limite de capacidade de bombeamento ventricular.

A Figura 9-12 mostra outro tipo de curva de função ventricular, chamada *curva do volume ventricular*. As duas curvas dessa figura representam a função de ambos os ventrículos do coração humano, baseadas em dados extrapolados de estudos a partir de experimentos em animais. Quando se elevam as pressões atriais esquerda e direita, o volume ventricular por minuto respectivo também aumenta.

Assim, as *curvas de função ventricular* são outra maneira de representar o mecanismo de Frank-

Starling cardíaco. Ou seja, enquanto os ventrículos se enchem em resposta a maiores pressões atriais, o volume de cada ventrículo e a força da contração cardíaca também se elevam, levando o coração a bombear maiores quantidades de sangue para as artérias.

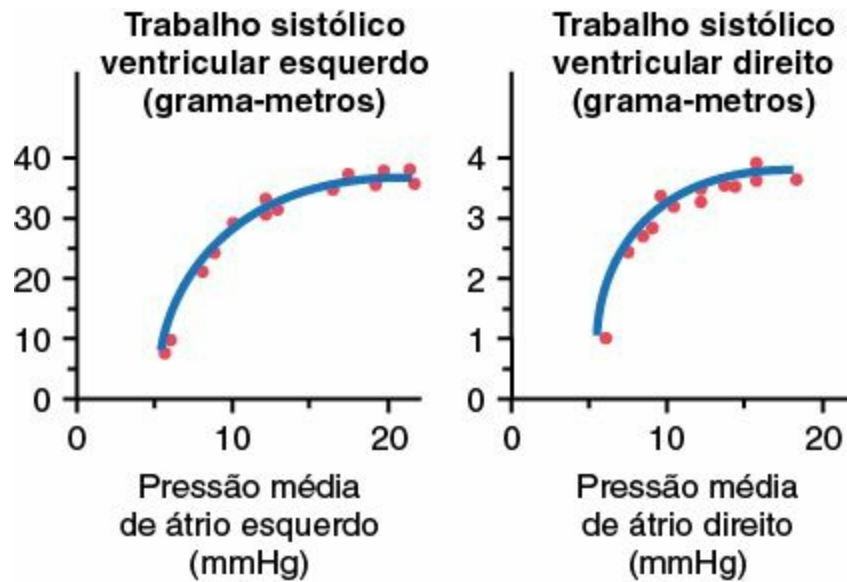



Figura 9-11. Curvas de função ventricular esquerda registrada em cães, apresentando o *trabalho sistólico ventricular* como função das pressões médias dos átrios direito e esquerdo. *(Dados de Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.)*

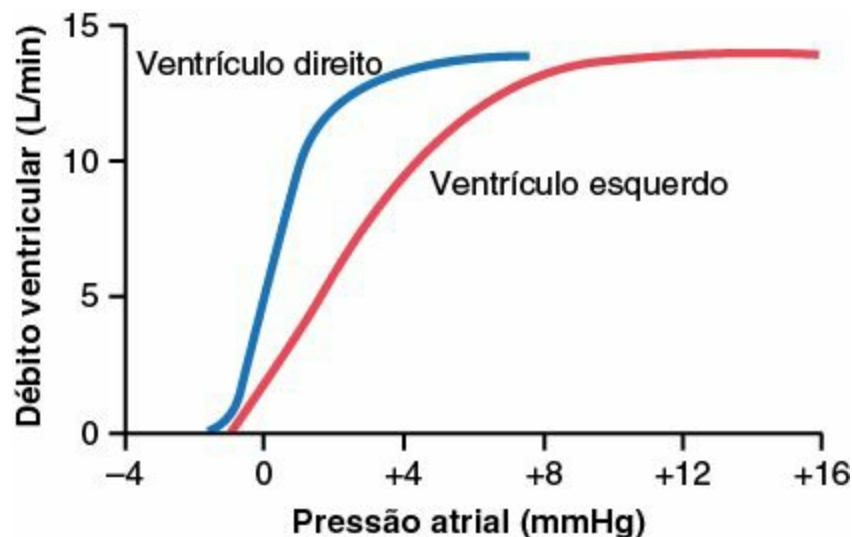



Figura 9-12. *Curvas* aproximadas do *débito volumétrico ventricular* normal para os ventrículos direito e esquerdo de corações humanos normais em repouso, conforme dados extrapolados a partir de dados obtidos de cães e de seres humanos.

Controle do Coração pela Inervação Simpática e Parassimpática

A eficácia do bombeamento cardíaco é também controlada pelos nervos *simpáticos* e *parassimpáticos (vagos)* que inervam de forma abundante o coração, como mostrado na Figura 9-13. Para determinados níveis de pressão atrial, a quantidade de sangue bombeada a cada minuto (o *débito cardíaco*) com frequência pode ser aumentada por mais de 100% pelo estímulo simpático. E,

por outro lado, o débito pode ser diminuído até zero, ou quase zero, por estímulo vagal (parassimpático).

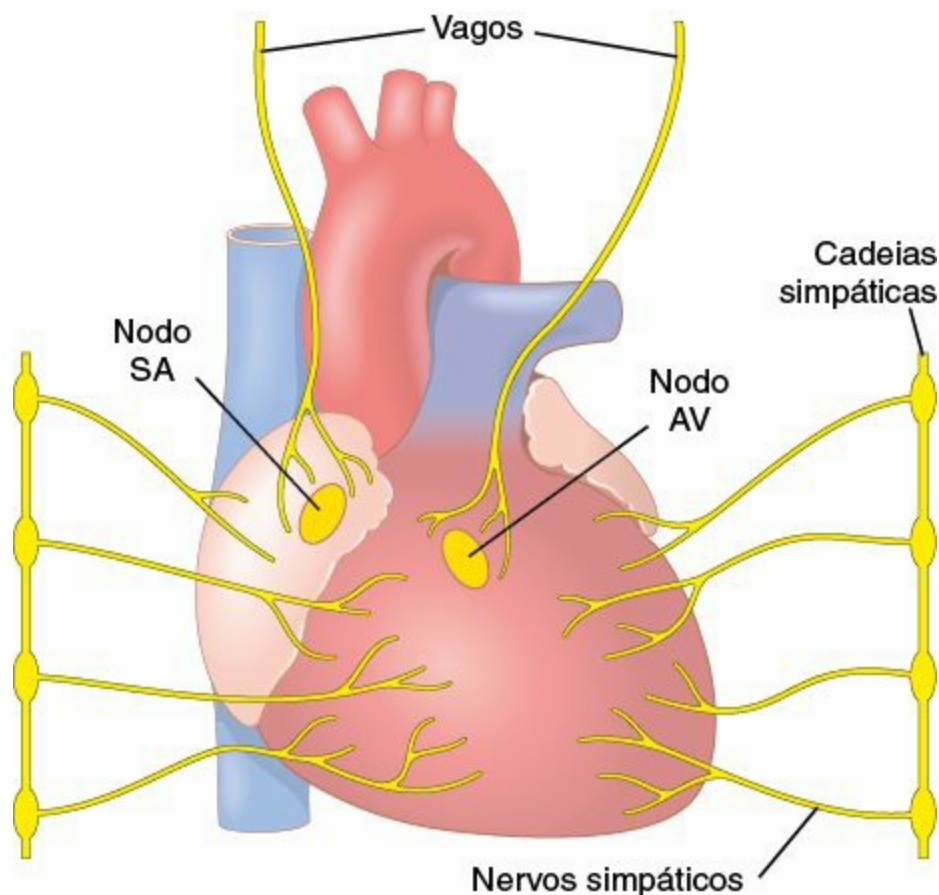



Figura 9-13. Inervação *simpática* e *parassimpática* do coração. (Os nervos vagos cardíacos são nervos parassimpáticos.) AV, atrioventricular; SA, sinoatrial.

Mecanismos de Excitação Cardíaca pelos Nervos Simpáticos. Estímulos simpáticos potentes podem aumentar a frequência cardíaca em pessoas adultas jovens, desde seu valor normal de 70 batimentos/min até 180 a 200 e raramente até 250 batimentos/min. Além disso, estímulos simpáticos aumentam a força da contração cardíaca até o dobro da normal, aumentando, desse modo, o volume bombeado de sangue e elevando sua pressão de ejeção. Portanto, a estimulação simpática, com frequência, é capaz de aumentar o débito cardíaco até seu dobro ou triplo, além do aumento do débito, originado pelo mecanismo de Frank-Starling, como já discutido.

Por outro lado, a *inibição* dos nervos simpáticos pode diminuir moderadamente o bombeamento cardíaco: sob circunstâncias normais, as fibras nervosas simpáticas do coração têm descarga contínua, mas em baixa frequência suficiente para manter o bombeamento cerca de 30% acima do que seria sem a presença de estímulo simpático. Assim, quando a atividade do sistema nervoso simpático é deprimida até valores abaixo do normal, tanto a frequência cardíaca quanto a força de contração muscular ventricular diminuem, reduzindo, assim, o bombeamento cardíaco por até 30% abaixo do normal.

A Estimulação Parassimpática (Vagal) Reduz a Frequência Cardíaca e a Força de Contração. A forte estimulação das fibras nervosas parassimpáticas dos nervos vagos do coração pode chegar a parar os batimentos por alguns segundos, mas então o coração usualmente "escapa" e volta a bater entre 20 e 40 vezes por minuto, enquanto o estímulo parassimpático continuar. Ainda mais, um estímulo vagal forte pode diminuir a força de contração miocárdica por 20% a 30%.

As fibras vagais estão dispersas, em grande parte, pelos átrios e muito pouco nos ventrículos, onde realmente ocorre a geração da força de contração. Essa distribuição explica o porquê do fato da estimulação vagal ocorrer principalmente sobre a redução da frequência cardíaca e não diminuir de modo acentuado a força de contração. Mesmo assim, a combinação dos efeitos da redução importante da frequência, com leve diminuição da força de contração, pode diminuir o bombeamento ventricular em 50% ou mais.

Efeito dos Estímulos Simpáticos e Parassimpáticos na Curva da Função Cardíaca. A Figura 9-14 mostra quatro curvas de função cardíaca. Essas curvas são semelhantes às curvas de função ventricular da Figura 9-12. Entretanto, elas representam o funcionamento do coração como um todo e não de um ventrículo isolado. Elas mostram a relação entre a pressão do átrio direito no influxo ao coração direito e o débito cardíaco na saída do sangue do ventrículo esquerdo para a aorta.

As curvas da Figura 9-14 demonstram que, para qualquer pressão atrial inicial, o débito cardíaco sobe durante os maiores estímulos simpáticos e cai durante estímulos parassimpáticos intensos. Essas variações do débito, resultantes da estimulação do sistema nervoso autônomo, resultam tanto das *variações da frequência cardíaca* quanto das *variações da força contrátil do coração*.

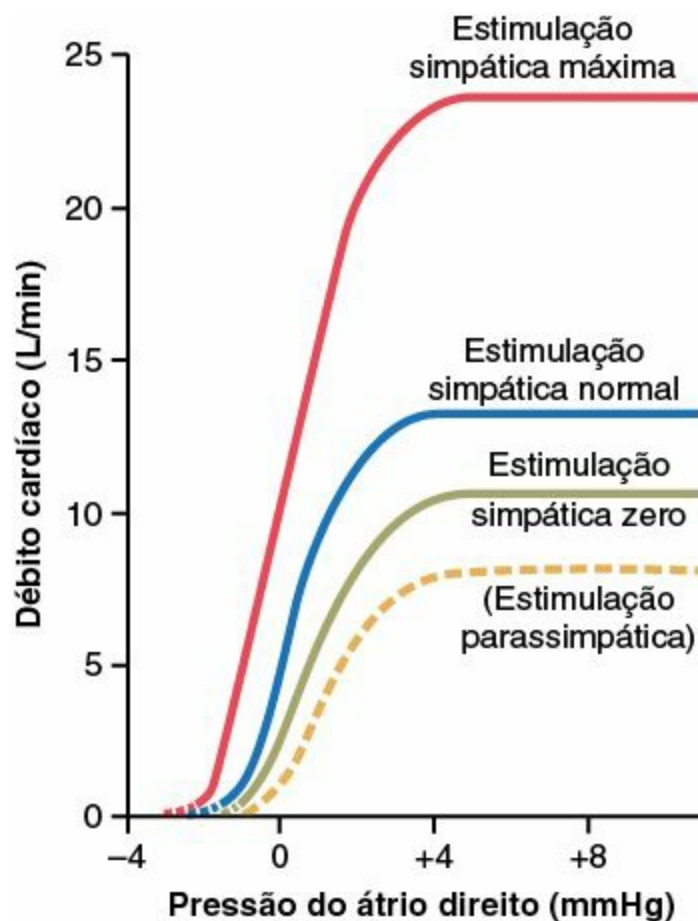



Figura 9-14. Efeitos de diferentes graus de estimulação simpática e parassimpática sobre a curva de débito cardíaca.

EFEITO DOS ÍONS POTÁSSIO E CÁLCIO NO FUNCIONAMENTO CARDÍACO

Na discussão dos potenciais de membranas, no Capítulo 5, foi ressaltado que os íons potássio têm efeito acentuado sobre os potenciais das membranas, e, no Capítulo 6, vimos que os íons cálcio têm participação especialmente importante na ativação do processo de contração muscular. Desse modo, é de se esperar que a concentração de cada um desses íons nos líquidos extracelulares tenha efeitos importantes sobre o bombeamento cardíaco.

Efeitos dos Íons Potássio. O excesso de potássio nos líquidos extracelulares pode fazer com que o coração se dilate e fique flácido, além de diminuir a frequência dos batimentos. Grandes quantidades de potássio podem vir a bloquear a condução do impulso cardíaco dos átrios para os ventrículos pelo feixe A-V. A elevação da concentração de potássio para apenas 8 a 12 mEq/L — 2 a 3 vezes o valor normal — pode provocar uma fraqueza acentuada do coração, ritmo de batimentos anormal e morte.

Esses efeitos resultam, em parte, do fato da alta concentração de potássio nos líquidos extracelulares diminuir o potencial de repouso das membranas das fibras miocárdicas, como explicado no Capítulo 5. Isto é, a alta concentração de potássio, no líquido extracelular, despolariza parcialmente a membrana celular, deixando o potencial de membrana menos negativo. À medida que

o potencial de membrana diminui, a intensidade do potencial de ação também diminui, o que faz as contrações do coração serem progressivamente mais fracas.

Efeito dos Íons Cálcio. O excesso de íons cálcio causa efeitos quase opostos aos dos íons potássio, induzindo o coração a produzir contrações espásticas. A causa disso é o efeito direto dos íons cálcio na deflagração do processo contrátil cardíaco, como explicado anteriormente neste Capítulo.

Por outro lado, a deficiência dos íons cálcio causa *fraqueza* cardíaca, semelhante à causada pelo aumento do potássio. Felizmente, porém, os níveis de íons cálcio no sangue normalmente são mantidos dentro de faixa bem estreita. Assim, os efeitos cardíacos das concentrações anormais de cálcio raramente se apresentam como uma preocupação clínica.

EFEITO DA TEMPERATURA NO FUNCIONAMENTO CARDÍACO

A temperatura corporal aumentada, como ocorre quando alguém tem febre, provoca elevação muito importante da frequência cardíaca às vezes até ao dobro do valor normal. A redução da temperatura provoca queda da frequência, caindo até a poucos batimentos por minuto, quando a pessoa está próxima à morte por hipotermia, com a temperatura corporal entre 15 e 21 °C. Provavelmente, isso é decorrente do fato de o calor aumentar a permeabilidade das membranas do músculo cardíaco aos íons que controlam a frequência cardíaca, com resultante aceleração do processo de autoestimulação.

Em geral, a *força contrátil* do coração é temporariamente melhorada por aumentos moderados da temperatura, como o que acontece durante o exercício, mas elevações prolongadas da temperatura exaurem os sistemas metabólicos do coração e podem acabar causando fraqueza. Portanto, o funcionamento ótimo do coração depende em grande parte do controle adequado da temperatura corporal por seus mecanismos de controle, explicados no Capítulo 74.

O AUMENTO DA PRESSÃO ARTERIAL (ATÉ CERTO LIMITE) NÃO REDUZ O DÉBITO CARDÍACO

Note pela Figura 9-15 que o aumento da pressão na aorta não reduz o débito cardíaco até que se atinja o valor de pressão arterial média de 160 mmHg. Em outras palavras, isso equivale a dizer que, durante o funcionamento cardíaco normal, com pressões sistólicas arteriais normais (entre 80 e 140 mmHg), a determinação do débito cardíaco é feita quase inteiramente pela facilidade com que o fluxo sanguíneo escoa através dos tecidos corporais que, por sua vez, controlam o *retorno venoso* do sangue ao coração. Esse mecanismo é o principal assunto a ser abordado no Capítulo 20.

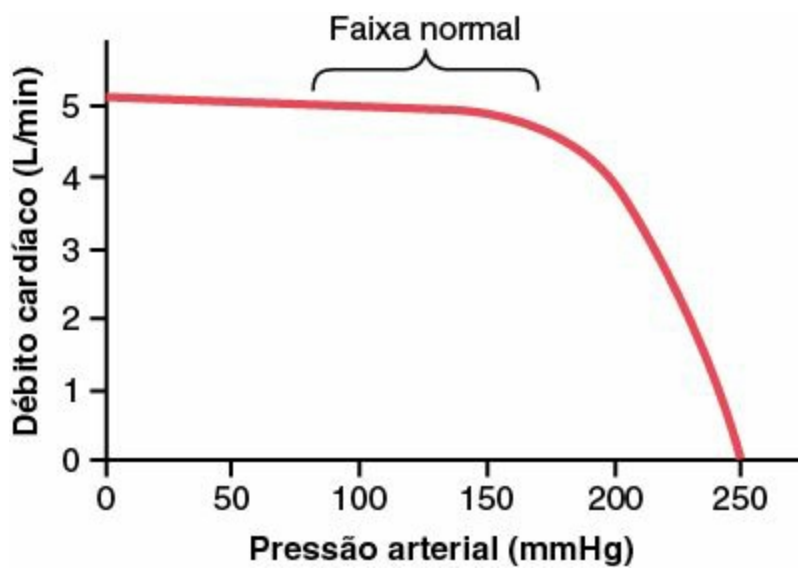



Figura 9-15. Constância do débito cardíaco até o valor da pressão de 160 mmHg. Apenas quando a pressão arterial aumenta além desse limite normal ocorre queda significativa do débito cardíaco, em decorrência dessa sobrecarga de pressão.

Bibliografia

Bers DM, Shannon TR: Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. J Mol Cell Cardiol 58:59, 2013.

Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. J Appl Physiol 105:1342, 2008.

Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL: The Anrep effect: 100 years later. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H175, 2013.

Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. Physiology (Bethesda) 23:151, 2008.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Eisner D, Caldwell J, Trafford A: Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. Circ Res 113:958, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM: The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. Proc Biol Sci 278:2714, 2011.

Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. Nat Rev Cardiol 9:717, 2012.

Korzick DH: From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. Adv Physiol Educ 35:22, 2011.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

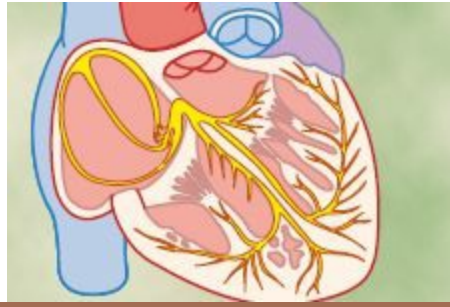
Marks AR: Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. J Clin Invest 123:46, 2013.

Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM: The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. Adv Physiol Educ 37:28, 2013.

Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.

Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T: Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. Circ Res 112:355, 2013.

Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.

ter Keurs HE: The interaction of Ca^{2+} with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H38, 2012.

CAPÍTULO 10

Excitação Rítmica do Coração

O coração humano tem um sistema especial para a autoexcitação rítmica e a contração repetitiva de aproximadamente cem mil vezes ao dia, ou três bilhões de vezes em uma vida humana de duração média. Esse feito impressionante é realizado por um sistema que: (1) gera impulsos elétricos rítmicos para iniciar contrações rítmicas do miocárdio; e (2) conduz esses impulsos rapidamente por todo o coração. Quando esse sistema funciona normalmente, os átrios se contraem aproximadamente um sexto de segundo antes da contração ventricular, o que permite o enchimento dos ventrículos, antes de bombearem o sangue para os pulmões e para a circulação periférica. Outra característica especial desse sistema é que ele faz com que as diferentes porções do ventrículo se contraiam quase simultaneamente, o que é essencial para gerar pressão, com o máximo de eficiência, nas câmaras ventriculares.

Esse sistema rítmico e condutor do coração é suscetível a danos por doenças cardíacas, especialmente a isquemia dos tecidos cardíacos, por causa de circulação coronária deficiente. O resultado, com frequência, é ritmo cardíaco estranho ou sequências anormais e contrações das câmaras cardíacas, podendo muitas vezes afetar gravemente a eficiência do bombeamento cardíaco, chegando até a causar morte.

O SISTEMA EXCITATÓRIO E CONDUTOR ESPECIALIZADO DO CORAÇÃO

A Figura 10-1 mostra o sistema especializado condutor e excitatório do coração que controla as contrações. A figura mostra o nodo sinusal (também chamado de nodo sinoatrial ou nodo S-A), no

qual são gerados os impulsos rítmicos normais; as vias internodais que conduzem os impulsos do nodo sinusal ao nodo atrioventricular (nodo A-V); o próprio nodo A-V, no qual os impulsos vindo dos átrios são retardados antes de passar para os ventrículos; o feixe A-V, que conduz os impulsos dos átrios para os ventrículos, e os ramos direito e esquerdo do feixe de fibras de Purkinje, que conduzem os impulsos cardíacos para todas as partes dos ventrículos.

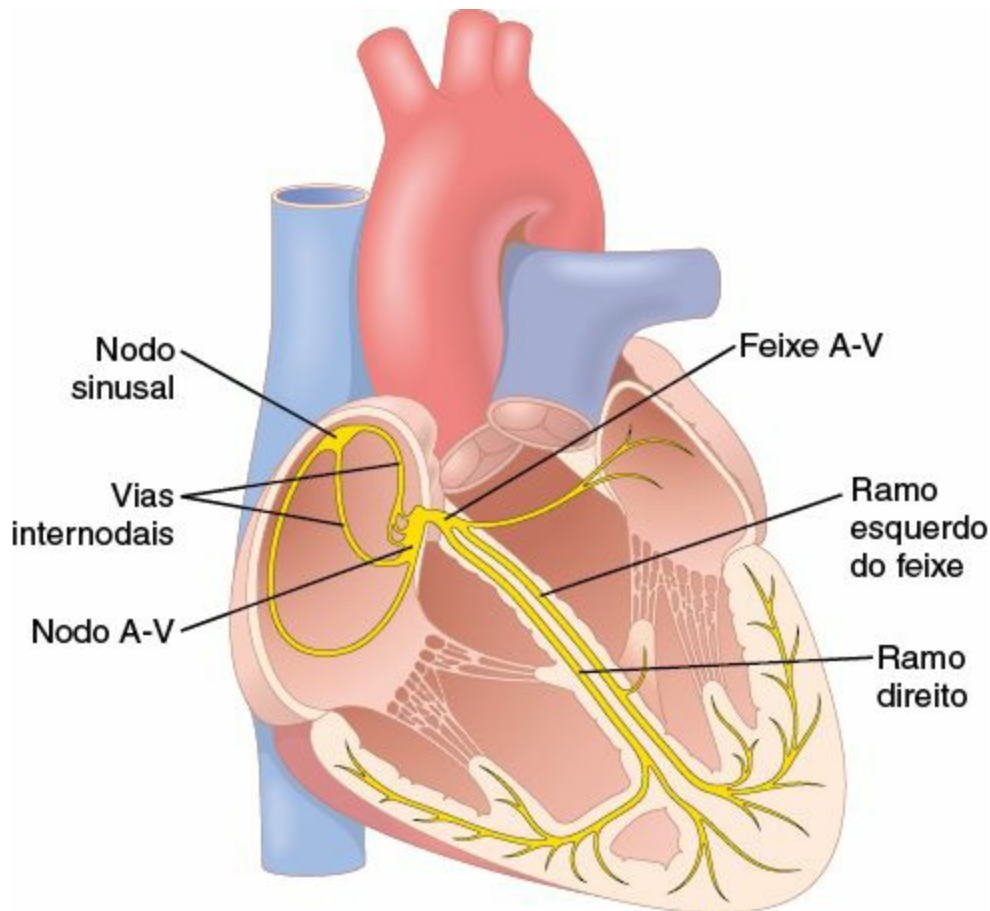



Figura 10-1. O nodo sinusal e o sistema de Purkinje do coração, mostrando ainda o nodo atrioventricular (*A-V*), as vias atriais internodais e os ramos ventriculares.

NODO SINUSAL (SINOATRIAL)

O nodo sinusal (também denominado *nodo sinoatrial*) é uma faixa pequena, achatada e elipsoide, de músculo cardíaco especializado, com aproximadamente 3 milímetros de largura por 15 milímetros de comprimento e 1 milímetro de espessura. Está situado na parede posterolateral superior do átrio direito, imediatamente abaixo e pouco lateral à abertura da veia cava superior. As fibras desse nodo quase não têm filamentos musculares contráteis, e tem cada uma apenas 3 a 5 micrômetros de diâmetro, diferindo dos 10 a 15 micrômetros de diâmetro das fibras atriais musculares que as circundam. Entretanto, as fibras do nodo sinusal se conectam diretamente às fibras musculares atriais, de modo que qualquer potencial de ação que se inicie no nodo sinusal se difunde de imediato para a parede do músculo atrial.

Ritmicidade Elétrica Automática das Fibras Sinusais

Algumas fibras cardíacas têm a capacidade de *autoexcitação*, processo que pode causar descarga automática rítmica e, consequentemente, contrações rítmicas. Essa capacidade é de modo especial válida para as fibras do sistema condutor especializado cardíaco, incluindo as fibras do nodo sinusal. Por essa razão, o nodo sinusal controla normalmente a frequência dos batimentos de todo o coração, como veremos adiante neste Capítulo. Primeiro, descreveremos essa ritmicidade automática.

Mecanismos da Ritmicidade do Nodo Sinusal. A Figura 10-2 mostra potenciais de ação, registrados no interior de fibra do nodo sinusal, de três batimentos cardíacos e como comparação apenas um potencial de ação de fibra muscular ventricular. Note que entre as descargas o "potencial de repouso da membrana" da fibra sinusal tem negatividade de aproximadamente −55 a −60 milivolts, comparada com −85 a −90 milivolts da fibra muscular ventricular. A explicação para essa menor negatividade é que as membranas celulares das fibras sinusais são por natureza mais permeáveis ao cálcio e ao sódio, e as cargas positivas desses íons, que cruzam a membrana, neutralizam boa parte da negatividade intracelular.

Antes de tentar explicar a ritmicidade das fibras nodais sinusais, vamos relembrar o que foi discutido nos Capítulos 5 e 9, mostrando que o miocárdio apresenta três tipos de canais iônicos nas suas membranas que desempenham papéis importantes para deflagrar as variações da voltagem do potencial de ação. Eles são: (1) *canais rápidos de sódio*; (2) *canais de cálcio do tipo L (canais lentos de sódio-cálcio)*; e (3) *canais de potássio*.

A abertura dos canais rápidos de sódio, durante poucos décimos de milésimos de segundo, já é responsável pelo potencial em ponta rápido do potencial de ação, observado no músculo ventricular por causa da entrada rápida de íons sódio positivos para a fibra. Em seguida, o "platô" do potencial de ação ventricular é originado, em sua grande parte, pela abertura mais vagarosa dos canais de sódio-cálcio lentos, durando aproximadamente 0,3 segundo. Por fim, a abertura dos canais de potássio permite a difusão de grandes quantidades de íons positivos de potássio para o exterior da fibra muscular, trazendo o potencial de membrana de volta a seu nível de repouso.

Entretanto, existe uma diferença no funcionamento desses canais nas fibras do nodo sinusal, pois o seu valor "de repouso" é bem menos negativo — apenas −55 milivolts na fibra nodal, em lugar dos −90 milivolts na fibra muscular ventricular. Nesse valor de −55 milivolts, os canais rápidos de sódio já foram em sua maioria "inativados", o que significa que ficaram bloqueados. A causa disso é que, a qualquer momento em que o potencial da membrana esteja menos negativo que os −55 milivolts, por mais do que poucos milissegundos, as comportas de inativação na membrana celular que fecham os canais de sódio se fecham e assim se mantêm. Dessa maneira, só os canais lentos de sódio-cálcio

podem se abrir (isto é, serem “ativados”) e assim deflagrar o potencial de ação. Como resultado, o potencial de ação nodal atrial ocorre mais lentamente que o potencial de ação do músculo ventricular. Além disso, depois de ocorrer o potencial de ação, a volta do potencial para seu estado negativo também ocorre lentamente, diferentemente do retorno abrupto nas fibras ventriculares.

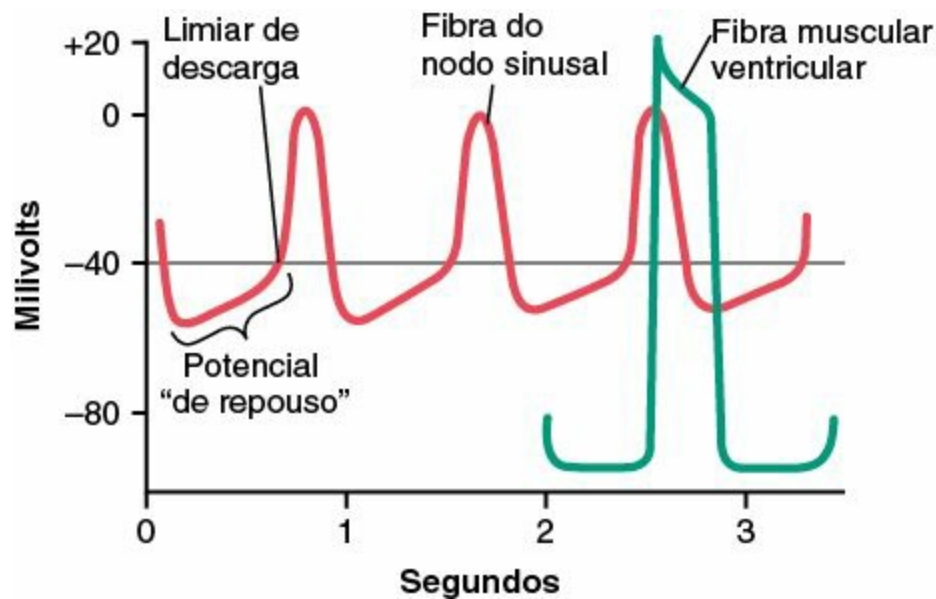



Figura 10-2. Descarga rítmica de fibra do nodo sinusal. Comparação do potencial de ação do nodo sinusal com o de fibra muscular ventricular.

Autoexcitação das Fibras do Nodo Sinusal. Em virtude da alta concentração de íons sódio no líquido extracelular por fora da fibra nodal, além do número razoável de canais de sódio já abertos, os íons positivos de sódio tendem a vazar para o interior dessas células. É por isso que, entre os batimentos cardíacos, o influxo de sódio positivamente carregado provoca lento aumento do potencial de membrana de repouso em direção aos valores positivos. Assim, como mostrado na Figura 10-2, o potencial “de repouso” gradualmente aumenta e fica menos negativo entre dois batimentos cardíacos. Quando o potencial atinge o limiar de voltagem de cerca de −40 milivolts, os canais de cálcio do tipo L são “ativados”, originando o potencial de ação. Portanto, basicamente é o vazamento inerente das fibras do nodo sinusal que causa a autoexcitação.

Por que esse vazamento de íons sódio e cálcio não faz com que essas fibras permaneçam continuamente despolarizadas? Dois eventos que acontecem durante o potencial de ação evitam este estado de despolarização constante. Primeiro, os canais de cálcio do tipo L se inativam (isto é, se fecham) em 100 a 150 milissegundos após sua abertura, e segundo nesse mesmo tempo grande número de canais de potássio se abre. Assim, o influxo de íons positivos (cálcio e sódio) cessa, enquanto ao mesmo tempo, grandes quantidades de íons positivos de potássio se difundem para o exterior da fibra. Esses dois efeitos negativam o potencial de membrana que volta a seu valor de repouso e, portanto, põem fim ao potencial de ação. Na sequência, os canais de potássio permanecem abertos por mais alguns décimos de segundo, permitindo, temporariamente, a saída de cargas

positivas do interior da célula, resultando em excesso de negatividade dentro da fibra; esse fenômeno se chama *hiperpolarização*. O estado de hiperpolarização leva de início os valores do potencial de membrana "de repouso" até cerca de −55 a −60 milivolts, quando termina o potencial de ação.

Por que esse estado de hiperpolarização não se mantém permanentemente? A explicação é que pelos próximos décimos de segundo, após o fim do potencial de ação, cada vez mais canais de potássio vão progressivamente se fechando. O vazamento das cargas de sódio e cálcio para o interior da célula mais uma vez desequilibra e ultrapassa o efluxo de cargas de potássio, fazendo com que o potencial "de repouso" se eleve mais uma vez para, por fim, atingir o limiar de descarga do potencial, em torno de −40 milivolts. E então todo o processo se reinicia: a autoexcitação causa o potencial de ação, a recuperação do potencial de ação, a elevação do potencial "de repouso" até o disparo e finalmente a reexcitação que deflagra mais um ciclo. Esse processo continua indefinidamente durante a vida de cada pessoa.

AS VIAS INTERNODAL E INTERATRIAL TRANSMITEM IMPULSOS CARDÍACOS PELOS ÁTRIOS

As extremidades das fibras do nodo sinusal conectam-se diretamente ao tecido muscular atrial circundante. Assim, potenciais de ação originados no nodo sinusal se propagam para diante por essas fibras musculares atriais. Desse modo, o potencial de ação se espalha por toda a massa muscular atrial e, por fim, até o nodo A-V. A velocidade de condução na maior parte do músculo atrial é de cerca de 0,3 m/s, mas a condução é mais rápida, de até 1 m/s em diversas pequenas faixas de tecido atrial. Uma dessas bandas, denominada *banda interatrial anterior*, cursa pelas paredes anteriores dos átrios, alcançando o átrio esquerdo. Adicionalmente, três outras pequenas faixas teciduais se curvam pelas paredes anterior, lateral e posterior dos átrios, terminando no nodo A-V. Elas estão representadas nas **Figuras** 10-1 e 10-3 e são denominadas, respectivamente, *vias internodais anterior, média e posterior*. A causa da maior velocidade de condução nessas faixas é a presença de fibras condutoras especializadas. Essas fibras se assemelham às "fibras de Purkinje" ventriculares, de condução ainda mais rápida, que serão discutidas adiante.

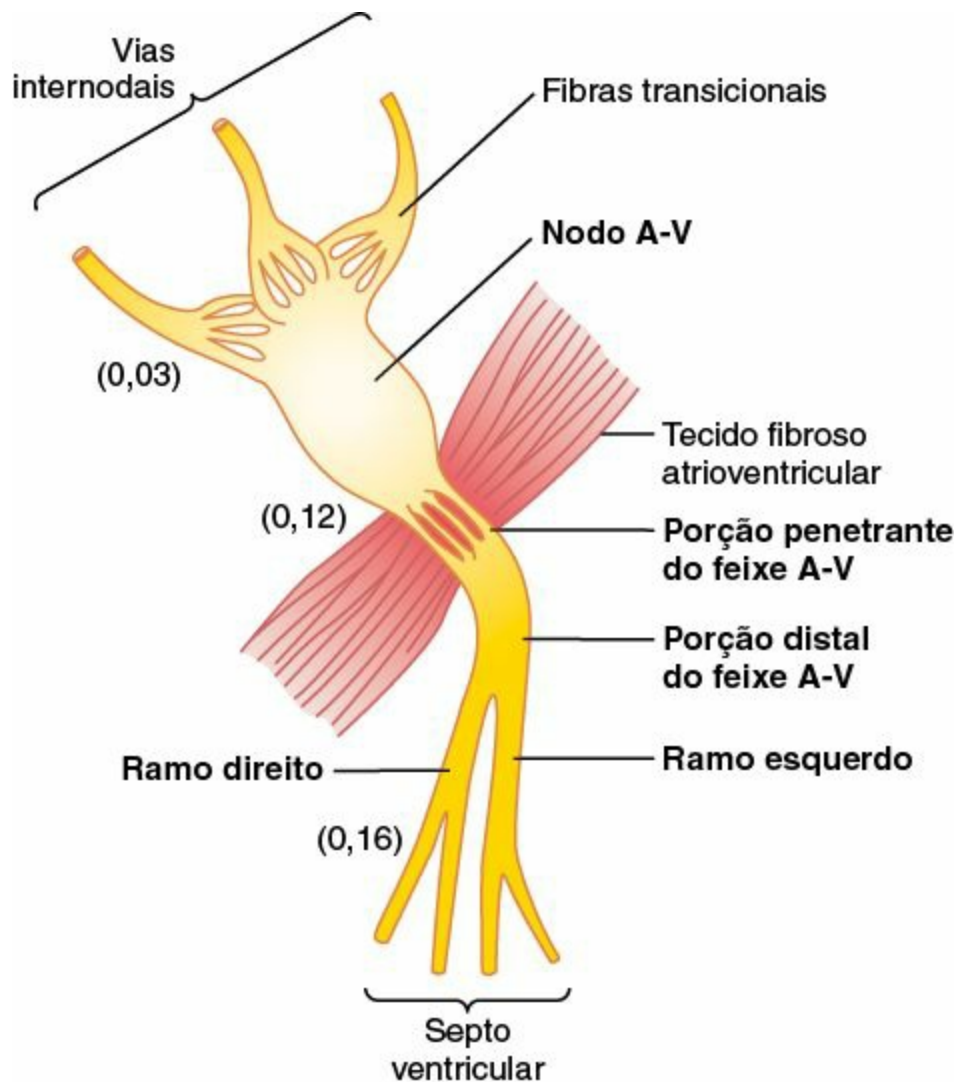



Figura 10-3. Organização do nodo atrioventricular (*A-V*). Os números representam o intervalo de tempo desde a origem do impulso no nodo sinusal. Os valores foram extrapolados para corações humanos.

O NODO ATRIOVENTRICULAR RETARDA A CONDUÇÃO DO IMPULSO DOS ÁTRIOS PARA OS VENTRÍCULOS

O sistema condutor atrial é organizado de tal modo que o impulso cardíaco não se propague dos átrios aos ventrículos muito rapidamente; esse retardo permite que os átrios se contraiam e esvaziem seu conteúdo nos ventrículos antes que comece a contração ventricular. Os responsáveis por esse retardo da transmissão para os ventrículos são principalmente o nodo A-V e suas fibras condutoras adjacentes.

O nodo A-V está situado na parede posterior do átrio direito, imediatamente atrás da valva tricúspide, como mostrado na Figura 10-1. A Figura 10-3 mostra diagrama das diversas porções desse nodo, além das suas conexões com as fibras das vias internodais atriais aferentes, e para sua saída o feixe A-V. Essa figura também mostra os intervalos de tempo aproximados, em frações de segundo, entre o início do impulso cardíaco no nodo sinusal, e a sua subsequente chegada ao sistema do nodo A-V. Repare que o impulso após percorrer as vias internodais atinge o nodo A-V cerca de 0,03 segundo após sua origem sinusal. Então ocorre retardo de cerca de 0,09 segundo no próprio

nodo A-V, antes que o impulso alcance a porção penetrante do feixe A-V, pelo qual atinge os ventrículos. Retardo final, de cerca de 0,04 segundo, ocorre nesse feixe penetrante, que é composto por múltiplos e delgados fascículos que atravessam o tecido fibroso que separa os átrios dos ventrículos.

Assim, o retardo total no nodo A-V e no sistema do feixe A-V é de aproximadamente 0,13 segundo. Esse retardo, somado ao retardo de 0,03 segundo, desde o nodo sinusal até o nodo A-V, resulta em 0,16 segundo de retardo antes que o impulso excitatório chegue finalmente ao tecido contrátil ventricular.

Causa da Condução Lenta. A condução lenta, nas fibras transicionais, nodais e do feixe penetrante A-V, é explicada em grande parte pelo reduzido número de junções comunicantes (*gap junctions*) entre as sucessivas células das vias de condução, de modo que existe grande resistência para a passagem de íons excitatórios de uma fibra condutora para a próxima. Desse modo, é fácil perceber por que cada célula é sucessivamente mais lenta em sua ativação.

TRANSMISSÃO RÁPIDA NO SISTEMA DE PURKINJE VENTRICULAR

A condução do nodo A-V, pelo feixe A-V, para os ventrículos é feita pelas fibras de Purkinje especializadas. Exceto em sua porção inicial, onde atravessam a barreira fibrosa A-V, elas têm características funcionais que são praticamente opostas às das fibras do nodo A-V. São fibras muito calibrosas, mesmo maiores que as fibras musculares normais do ventrículo, e conduzem potenciais de ação com velocidade de 1,5 a 4,0 m/s, cerca de seis vezes maior que a do músculo ventricular comum e 150 vezes maior que a velocidade de algumas das fibras do nodo A-V. Essa velocidade permite a transmissão quase instantânea do impulso cardíaco por todo o restante do músculo ventricular.

A transmissão rápida dos potenciais de ação, pelas fibras de Purkinje, é creditada à permeabilidade muito alta das junções comunicantes nos discos intercalados, entre as sucessivas células que constituem as fibras de Purkinje. Dessa maneira, os íons são facilmente transmitidos de uma célula à próxima, aumentando a velocidade de transmissão. As fibras de Purkinje também contêm muito poucas miofibrilas, o que significa que elas pouco ou nada se contraem durante a transmissão do impulso.

Transmissão Unidirecional pelo Feixe A-V. Uma característica especial do feixe A-V é a incapacidade, exceto em estados anormais, dos potenciais de ação de serem conduzidos retrogradamente para os átrios a partir dos ventrículos. Essa característica impede a reentrada de impulsos cardíacos por essa via, dos ventrículos para os átrios, permitindo apenas condução anterógrada dos átrios para os ventrículos.

Além disso, deve ser lembrado que, exceto pelas fibras do feixe A-V, os átrios e os ventrículos são completamente separados por barreira fibrosa contínua, parte da qual é mostrada na Figura 10-3. Essa barreira normalmente funciona como isolante para evitar a passagem do impulso dos átrios para os ventrículos por qualquer via que não a anterógrada pelo próprio feixe A-V. (Em casos muito raros, parte anormal do músculo atravessa a barreira fibrosa em mais um ponto, além do feixe A-V. Nesses casos, o impulso cardíaco pode reentrar nos átrios a partir dos ventrículos e causar arritmias graves.)

A Distribuição das Fibras de Purkinje nos Ventrículos — Os Ramos Direito e Esquerdo. Após atravessar o tecido fibroso entre os átrios e os ventrículos, a porção distal do feixe A-V se prolonga para baixo, pelo septo interventricular por 5 a 15 milímetros em direção ao ápice cardíaco, como mostrado nas **Figuras** 10-1 e 10-3. Nesse ponto, o feixe se divide nos ramos direito e esquerdo do feixe que cursam pelo endocárdio respectivamente nos dois lados do septo ventricular. Cada ramo se dirige para o ápice cardíaco progressivamente dividindo-se em ramos cada vez menores. Esses ramos, por sua vez, se dispersam lateralmente em torno de cada câmara ventricular e retornam em direção à base do coração. As extremidades finais das fibras de Purkinje penetram o miocárdio por cerca de um terço da sua espessura e, por fim, ficam contínuas com as fibras musculares do coração.

Do momento em que o impulso cardíaco atinge os ramos no septo ventricular, até alcançar as extremidades das fibras de Purkinje, o tempo total despendido é de apenas 0,03 segundo em média. Assim, uma vez que o estímulo tenha atingido o sistema condutor de Purkinje, ele se dispersa de modo quase imediato por toda a massa muscular dos ventrículos.

TRANSMISSÃO DO IMPULSO CARDÍACO PELO MÚSCULO VENTRICULAR

Uma vez tendo atingida a extremidade final das fibras de Purkinje, o impulso é transmitido para toda a massa muscular ventricular pelas próprias fibras musculares. A velocidade dessa transmissão é de apenas 0,3 a 0,5 m/s, um sexto da das fibras de Purkinje.

O músculo cardíaco se enrola em torno das cavidades cardíacas em espiral dupla, com septos fibrosos entre as camadas espiraladas; portanto, o impulso cardíaco não é, necessariamente, conduzido diretamente para fora para a camada mais superficial do coração, mas, ao contrário, passa por sobre angulações em direção à superfície, acompanhando a direção das espirais. Por causa dessa angulação, a transmissão do impulso da superfície endocárdica até a superfície epicárdica leva mais 0,03 segundo, aproximadamente igual ao tempo necessário para a transmissão do impulso por toda a porção ventricular do sistema de Purkinje. Assim, o tempo total de transmissão do impulso cardíaco, desde o início dos ramos ventriculares até a última fibra miocárdica no coração normal é cerca de

0,06 segundo.

RESUMO DA DISPERSÃO DO IMPULSO CARDÍACO AO LONGO DO CORAÇÃO

A Figura 10-4 resume a transmissão do impulso cardíaco no coração humano. Os números da figura representam os intervalos de tempo em frações de segundo entre a origem do estímulo, no nodo sinusal, e sua chegada em cada ponto respectivo do coração. Note que o impulso se espalha com velocidade moderada pelos átrios, mas tem retardo de mais de 0,1 segundo na região do nodo A-V antes de atingir o feixe A-V no septo. Uma vez atingido esse ponto, ele se espalha muito rapidamente por meio das fibras de Purkinje para toda a superfície endocárdica dos ventrículos. Em seguida, o impulso mais uma vez se espalha com menor rapidez pelo músculo ventricular até as superfícies epicárdicas.

É extremamente importante que o estudante aprenda em detalhes o trajeto do impulso cardíaco pelo coração e os tempos precisos de sua chegada a cada parte do coração em separado; o conhecimento detalhado desse processo é essencial para a compreensão do eletrocardiograma, discutida nos Capítulos 11 a 13.

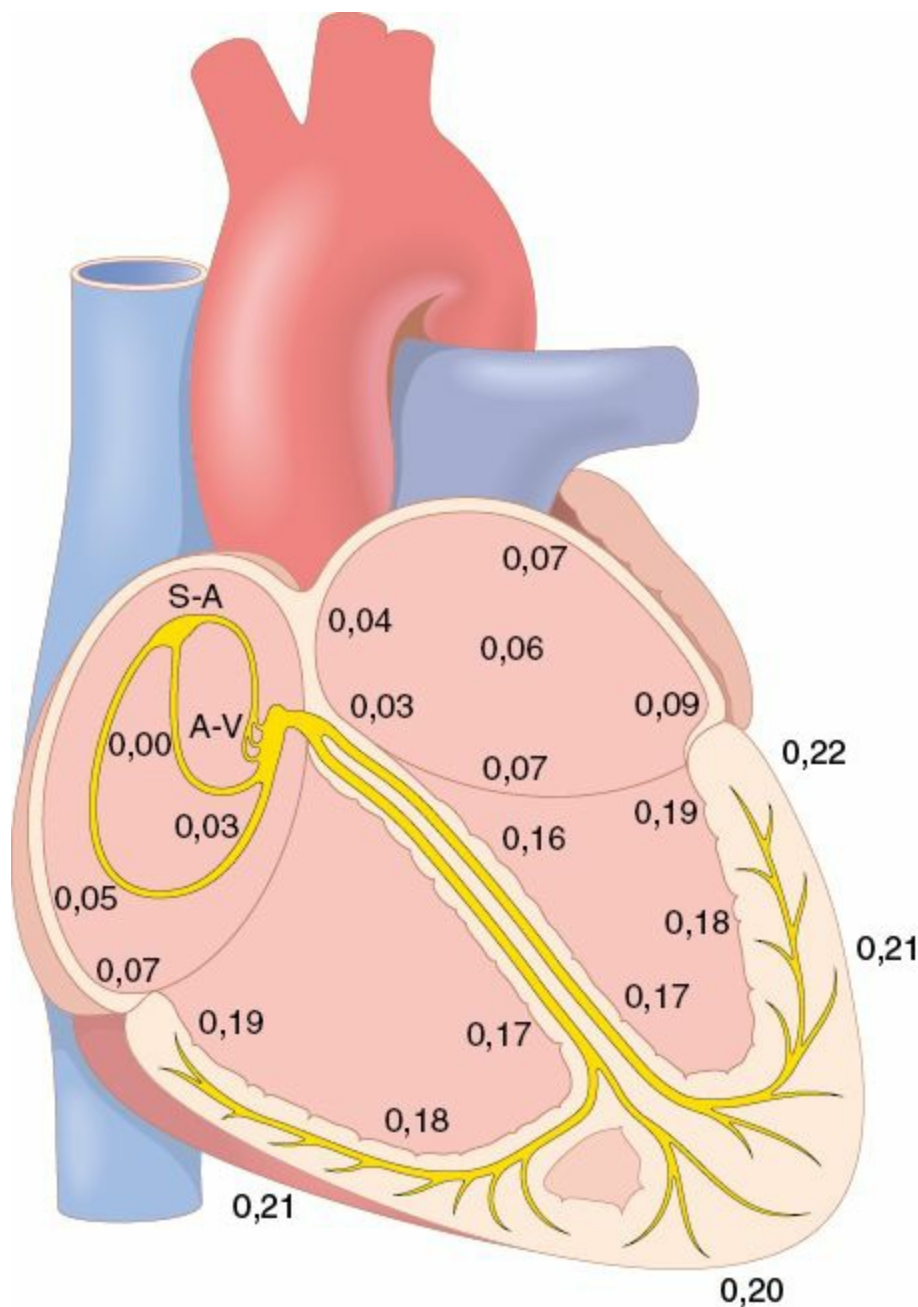



Figura 10-4. Transmissão do impulso cardíaco pelo coração, mostrando o tempo de aparecimento nas diferentes partes do órgão (em frações de segundo, após o aparecimento inicial no nodo sinoatrial). A-V, atrioventricular; S-A, sinoatrial.

CONTROLE DA EXCITAÇÃO E DA CONDUÇÃO NO CORAÇÃO

O NODO SINUSAL É O MARCA-PASSO NORMAL DO CORAÇÃO

A esta altura do que já foi discutido sobre a gênese e a transmissão do impulso cardíaco, nota-se que o impulso normalmente se origina no nodo sinoatrial. Em certas condições anormais isso não acontece. Algumas outras partes do coração também podem apresentar excitação intrínseca rítmica do mesmo modo que as fibras do nodo sinusal; essa capacidade é, de modo particular, verdadeira para as fibras do nodo A-V e as de Purkinje.

As fibras do nodo A-V, quando não estimuladas a partir de local externo, emitem descargas intrínsecas rítmicas, com frequência aproximada de 40 a 60 vezes por minuto, e as fibras de Purkinje

têm frequência de descarga entre 15 e 40 vezes por minuto. Esses valores diferem dos da frequência normal do nodo sinusal, de 70 a 80 vezes por minuto.

A questão a ser respondida é: por que o nodo sinusal controla a ritmicidade cardíaca, e não o nodo A-V ou as fibras de Purkinje? A resposta se baseia no fato de que a descarga do nodo sinusal é consideravelmente mais rápida que a autoexcitação natural do nodo A-V e das fibras de Purkinje. A cada descarga sinusal, seu impulso é conduzido para o nodo A-V e para as fibras de Purkinje, causando, assim, a descarga de suas membranas excitáveis. Entretanto, o nodo sinusal pode de novo atingir seu limiar antes que o nodo A-V ou as fibras de Purkinje atinjam seus próprios limiares de autoexcitação. Portanto, o novo estímulo sinusal descarrega o nodo A-V e as fibras de Purkinje antes que suas autoexcitações ocorram.

Assim, o nodo sinusal controla o batimento cardíaco porque sua frequência de descargas rítmicas é mais alta que a de qualquer outra porção do coração. Portanto, o nodo sinusal é quase sempre o marca-passo do coração normal.

Marca-passos Anormais — Marca-passo "Ectópico". Ocasionalmente, alguma outra parte do coração desenvolve frequência de descargas rítmicas mais rápidas que a do nodo sinusal. Por exemplo, às vezes esse desenvolvimento acontece no nodo A-V ou nas fibras de Purkinje quando um deles fica anormal. Nesses casos, o marca-passo passa a ser o nodo A-V ou as fibras de Purkinje excitadas. Sob certas condições mais raras, um local no músculo atrial ou ventricular desenvolve excitabilidade excessiva e passa a ser o marca-passo.

Um marca-passo em qualquer lugar que não o nodo sinusal é referido como *marca-passo "ectópico"*. O marca-passo ectópico produz sequências anormais da contração das diferentes partes do coração e pode comprometer, de modo significativo, o bombeamento.

Outra causa de troca do marca-passo é o bloqueio da condução do impulso cardíaco do nodo sinusal para as demais porções do coração. O novo marca-passo, então, mais frequentemente se situa no nodo A-V ou nas porções penetrantes do feixe A-V a caminho dos ventrículos.

Quando ocorre bloqueio A-V — ou seja, quando o impulso cardíaco falha em passar dos átrios para os ventrículos pelo sistema nodal e pelo feixe A-V —, os átrios continuam a se contrair com a frequência normal do nodo sinoatrial, enquanto novo marca-passo geralmente se desenvolve no sistema ventricular de Purkinje, conduzindo o músculo ventricular a novas frequências, entre 15 e 40 batimentos por minuto. Após bloqueio A-V repentino, o sistema de Purkinje não inicia imediatamente a emissão de impulsos, mas apenas após o intervalo de 5 a 20 segundos, pois antes do bloqueio as fibras de Purkinje estavam "sobrepujadas" (*overdriven*) pelos rápidos impulsos sinusais e se encontravam consequentemente em estado de supressão. Durante esses 5 a 20 segundos, os ventrículos não bombeiam sangue, e a pessoa desmaia após 4 a 5 segundos, em virtude da falta de fluxo sanguíneo para o cérebro. Essa retomada tardia dos batimentos cardíacos é chamada de

síndrome de Stokes-Adams. Se esse período de atraso se prolongar muito, pode ocasionar a morte.

O PAPEL DAS FIBRAS DE PURKINJE NA SINCRONIA DA CONTRAÇÃO DO MÚSCULO VENTRICULAR

A rápida condução do sistema de Purkinje permite normalmente que o impulso cardíaco chegue a quase todas as porções do coração dentro de pequeno intervalo de tempo, excitando a primeira fibra muscular ventricular apenas 0,03 a 0,06 segundo antes de excitar o último cardiomiócito ventricular. Essa coincidência temporal faz com que todas as porções musculares dos dois ventrículos iniciem sua contração praticamente ao mesmo tempo e, em seguida, se mantenham contraídos por mais 0,3 segundo.

O bombeamento eficaz de ambos os ventrículos depende dessa contração sincrônica. Se o impulso cardíaco tiver de ser conduzido lentamente pelos ventrículos, boa parte da massa muscular irá se contrair antes da massa restante; nesse caso, o efeito global do bombeamento ficará bastante prejudicado. Na realidade, em alguns casos de debilidade cardíaca, muitos dos quais serão discutidos nos Capítulos 12 e 13, ocorre transmissão lenta, e a eficácia do bombeamento pode ficar reduzida por até 20% a 30%.

OS NERVOS SIMPÁTICOS E PARASSIMPÁTICOS CONTROLAM A RITMICIDADE CARDÍACA E A CONDUÇÃO DE IMPULSOS PELOS NERVOS CARDÍACOS

O coração recebe inervação pelos nervos simpáticos e pelos parassimpáticos, como mostrado na Figura 9-13 do Capítulo 9. Os nervos parassimpáticos (vagos) distribuem-se majoritariamente para os nodos S-A e A-V, pouco menos para a musculatura atrial e muito pouco para o músculo ventricular. Os nervos simpáticos, por outro lado, distribuem-se por todas as porções do coração com forte representação no músculo ventricular, bem como em outras áreas.

A Estimulação Parassimpática (Vagal) Desacelera o Ritmo e a Condução Cardíaca. A estimulação da inervação parassimpática do coração (nervos vagos) provoca liberação do hormônio *acetilcolina* pelas terminações vagais. Esse hormônio tem dois efeitos principais sobre o coração. Primeiro, ele diminui o ritmo do nodo sinusal e, segundo, ele reduz a excitabilidade das fibras juncionais A-V entre a musculatura atrial e o nodo A-V, lentificando, assim, a transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos.

A estimulação vagal, leve a moderada, reduz a frequência cardíaca frequentemente até cerca da metade do valor normal. Além disso, a estimulação intensa dos vagos pode interromper por completo a excitação rítmica do nodo sinusal ou pode bloquear a transmissão do impulso cardíaco dos átrios

para os ventrículos pelo nodo A-V. Em ambos os casos, os sinais excitatórios não são conduzidos para os ventrículos. O batimento ventricular pode ser interrompido por 5 a 20 segundos, mas então algum ponto das fibras de Purkinje, mais comumente na porção septal interventricular do feixe A-V, desenvolve ritmo próprio, causando contração ventricular na frequência de 15 a 40 batimentos por minuto. Esse fenômeno é denominado *escape ventricular*.

Mecanismo dos Efeitos Vagais. A liberação de acetilcolina pelas terminações vagais aumenta muito a permeabilidade da membrana aos íons potássio, permitindo o rápido vazamento desse íon para fora das fibras condutoras. Esse processo provoca aumento da negatividade no interior das células, efeito esse conhecido como *hiperpolarização*, que torna esses tecidos excitáveis muito menos excitáveis, como explicado no Capítulo 5.

No nodo sinusal, o estado de hiperpolarização torna o potencial "de repouso" da membrana das fibras sinusais consideravelmente mais negativo que o usual, isto é, de −65 a −75 milivolts, em lugar dos −55 a −60 milivolts normais. Portanto, a subida inicial do potencial de membrana sinusal, decorrente do influxo de sódio e cálcio, exige muito mais tempo para atingir o potencial limiar para a excitação. Esse requisito reduz em muito a frequência da ritmicidade dessas fibras sinusais. Se o estímulo vagal for suficientemente intenso, é possível interromper por completo a autoexcitação desse nodo.

No nodo A-V, o estado de hiperpolarização provocado pela estimulação vagal faz com que fique mais difícil para as pequenas fibras atriais que chegam ao nodo gerarem eletricidade suficiente para excitar as fibras nodais. Portanto, o fator de segurança para a transmissão do impulso cardíaco pelas fibras transicionais para as fibras do nodo A-V diminui. A redução moderada simplesmente retarda a condução do estímulo, mas a redução mais intensa bloqueia completamente esse processo.

A Estimulação Simpática Aumenta o Ritmo Cardíaco e a Condução. A estimulação simpática causa essencialmente efeitos opostos aos observados no coração pela estimulação parassimpática, como se segue. Primeiro, aumentando a frequência de descargas do nodo sinusal. Segundo, aumentando a velocidade da condução, bem como a excitabilidade em todas as porções do coração. Terceiro, aumentando muito a força de contração de toda a musculatura cardíaca, tanto atrial quanto ventricular, como discutido no Capítulo 9.

Em resumo, o estímulo simpático aumenta a atividade global do coração. A estimulação máxima pode praticamente triplicar a frequência cardíaca e duplicar a força de contração.

Mecanismo do Efeito Simpático. A estimulação simpática leva à liberação do hormônio *norepinefrina* pelas terminações nervosas. A norepinefrina, por sua vez, estimula os *receptores adrenérgicos beta 1* mediadores do efeito sobre a frequência cardíaca. O mecanismo preciso pelo

qual a estimulação adrenérgica beta 1 atua sobre as fibras musculares do coração ainda não está totalmente esclarecido, mas acredita-se que aumente a permeabilidade das fibras aos íons sódio e cálcio. No nodo sinusal, o aumento da permeabilidade sódio-cálcio torna o potencial de repouso mais positivo, provocando também aumento da inclinação da elevação do potencial de membrana durante a diástole em direção ao nível limiar de autoexcitação, acelerando esse processo e, portanto, aumentando a frequência cardíaca.

No nodo A-V e nos feixes A-V, o aumento da permeabilidade ao sódio-cálcio torna mais fácil para o potencial de ação excitar as porções sucessivas do sistema condutor, reduzindo o tempo de condução entre os átrios e os ventrículos.

O aumento da permeabilidade aos íons cálcio é no mínimo parcialmente responsável pelo aumento da força de contração do miocárdio, sob a influência de estímulo simpático, já que o cálcio desempenha potente papel na excitação e nos processos contráteis das miofibrilas.

Bibliografia

Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF: The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. J Cardiovasc Transl Res 6:187, 2013.

Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by “funny” channels in health and disease. Ann N Y Acad Sci 1123:213, 2008.

DiFrancesco D: The role of the funny current in pacemaker activity. Circ Res 106:434, 2010.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R: Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. Am J Physiol Heart Circ Physiol 302:H1773, 2012.

Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. Physiol Rev 84:431, 2004.

Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art. Circulation 109:296, 2004.

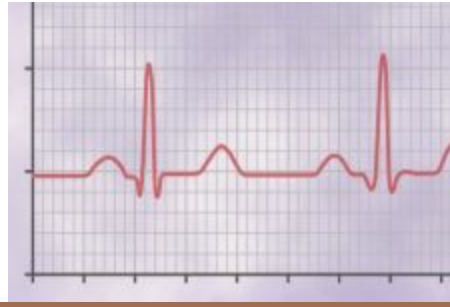
Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. Physiol Rev 88:919, 2008.

Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG: Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. Physiology (Bethesda) 28:74, 2013.

Munshi NV: Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. Circ Res 110:1525, 2012.

Roubille F, Tardif JC: New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. Circulation 127:1986, 2013.

Smaill BH, Zhao J, Trew ML: Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. Circ Res 112:834, 2013.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.

CAPÍTULO 11

O Eletrocardiograma Normal

Quando o impulso cardíaco passa através do coração, uma corrente elétrica também se propaga do coração para os tecidos adjacentes que o circundam. Pequena parte da corrente se propaga até a superfície do corpo. Se eletródios forem colocados sobre a pele, em lados opostos do coração, será possível registrar os potenciais elétricos gerados por essa corrente: esse registro é conhecido como *eletrocardiograma (ECG)*. A Figura 11-1 mostra o registro de dois batimentos cardíacos de um ECG normal.

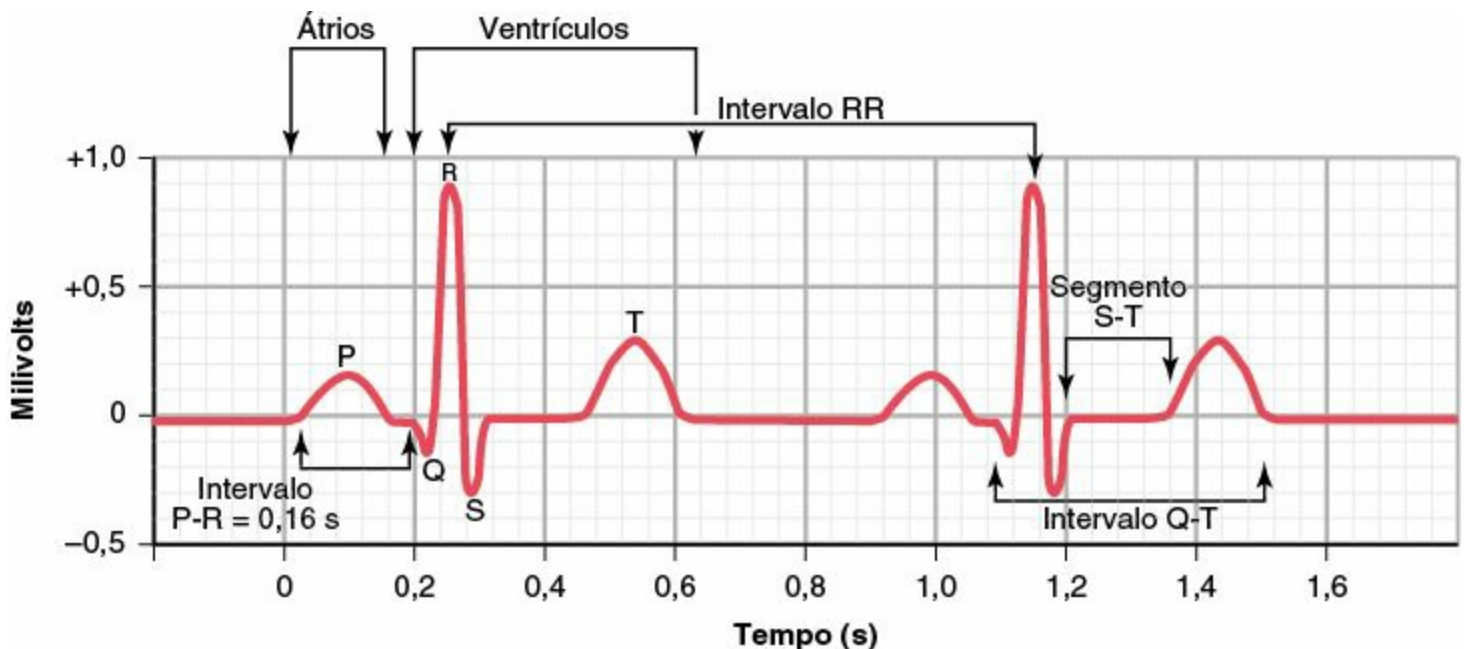



Figura 11-1. Eletrocardiograma normal.

CARACTERÍSTICAS DO ELETROCARDIOGRAMA NORMAL

O ECG normal (Fig. 11-1) é composto por onda P, complexo QRS e onda T. O complexo QRS apresenta, com frequência, mas nem sempre, três ondas distintas: a onda Q, a onda R e a onda S.

A onda P é produzida pelos potenciais elétricos gerados quando os átrios se despolarizam, antes de a contração atrial começar. O complexo QRS é produzido pelos potenciais gerados quando os ventrículos se despolarizam antes de sua contração, isto é, enquanto a onda de despolarização se propaga pelos ventrículos. Portanto, tanto a onda P como os componentes do complexo QRS são *ondas de despolarização*.

A onda T é produzida pelos potenciais gerados, enquanto os ventrículos se restabelecem do estado de despolarização. Esse processo no músculo ventricular normalmente ocorre 0,25 a 0,35 segundo após a sua despolarização, e a onda T é conhecida como *onda de repolarização*.

Assim, o ECG é formado por ondas de despolarização e por ondas de repolarização. Os princípios da despolarização e da repolarização foram discutidos no Capítulo 5. A distinção entre as ondas de despolarização e as ondas de repolarização é tão importante na eletrocardiografia que esclarecimento adicional se faz necessário.

Ondas de Despolarização versus Ondas de Repolarização

A Figura 11-2 mostra uma fibra muscular única do coração em quatro fases diferentes do processo de despolarização e de repolarização. Nessa figura, a cor vermelha indica a despolarização. Durante a despolarização, o potencial negativo normal presente no interior da fibra se inverte, ficando levemente positivo no interior e negativo no exterior.

Na Figura 11-2A, a despolarização representada pelas cargas positivas vermelhas, no interior, e pelas cargas negativas vermelhas, no exterior da fibra, está se deslocando da esquerda para a direita. A primeira metade da fibra já se despolarizou, enquanto a metade restante ainda está polarizada. Entretanto, o eletródio esquerdo, situado no exterior da fibra, está em área negativa, e o eletródio direito está em área positiva, o que faz com que o aparelho registre valor positivo. À direita da fibra muscular, evidencia-se o registro das variações que ocorrem no potencial entre os dois eletródios como mostra o aparelho registrador de alta velocidade. Na Figura 11-2A, observe que, quando a despolarização alcança a metade do comprimento da fibra, o registro sobe até o valor positivo máximo.

Na Figura 11-2B, a despolarização já se estendeu por toda a fibra muscular, e o registro à direita retornou à linha de base zero, porque ambos os eletródios estão agora em áreas igualmente negativas. A onda completa é uma onda de despolarização, pois resulta da propagação da despolarização ao longo da membrana da fibra muscular.

A Figura 11-2C mostra metade do trecho da mesma fibra muscular já repolarizada. A positividade está retornando para o lado externo da fibra. Nesse momento, o eletródio esquerdo está em área

positiva, e o eletródio direito em área negativa. Essa polaridade agora é oposta à polaridade mostrada na Figura 11-2A. Como consequência, o registro mostrado à direita fica negativo.

Na Figura 11-2D, a fibra muscular se repolarizou completamente, e ambos os eletródios estão agora em áreas positivas, de modo que não existe diferença de potencial entre eles para ser registrada. Assim, no registro à direita, o potencial retorna novamente ao zero. Essa onda negativa completa é uma onda de repolarização, porque resulta da propagação da repolarização ao longo da membrana da fibra muscular.

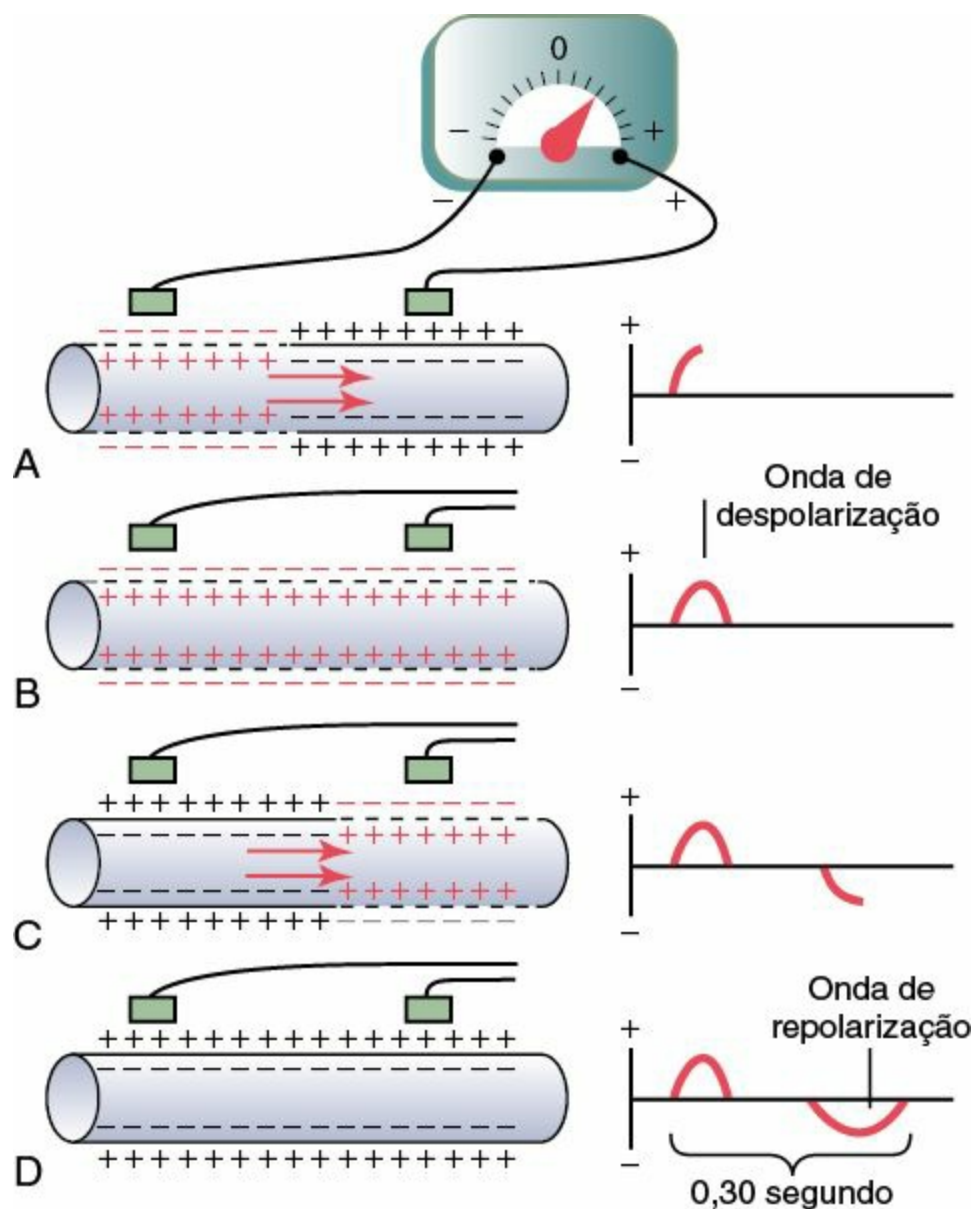



Figura 11-2. Registro da onda de despolarização (*A* e *B*) e da onda de repolarização (*C* e *D*) de fibra muscular do coração.

Relação entre o Potencial de Ação Monofásico do Músculo Ventricular e as Ondas QRS e T do Eletrocardiograma Padrão. O potencial de ação monofásico do músculo ventricular, discutido no Capítulo 10, dura normalmente de 0,25 a 0,35 segundo. A parte superior da Figura 11-3 mostra um potencial de ação monofásico registrado por um microeletródio inserido no interior de uma fibra muscular única ventricular. A deflexão inicial, ascendente e íngreme desse

potencial de ação é produzida pela despolarização, e o retorno do potencial à linha de base é causado pela repolarização.

A parte inferior da Figura 11-3 mostra o registro do ECG simultâneo desse mesmo ventrículo. Observa-se que as ondas QRS surgem no início do potencial de ação monofásico, aparecendo a onda T no final. Observe, sobretudo, que *nenhum potencial é registrado no ECG quando o músculo ventricular está completamente polarizado ou completamente despolarizado*. Somente quando o músculo está em parte polarizado e em parte despolarizado é que a corrente flui de uma parte dos ventrículos para outra e, consequentemente, flui também até a superfície do corpo, permitindo o registro ECG.

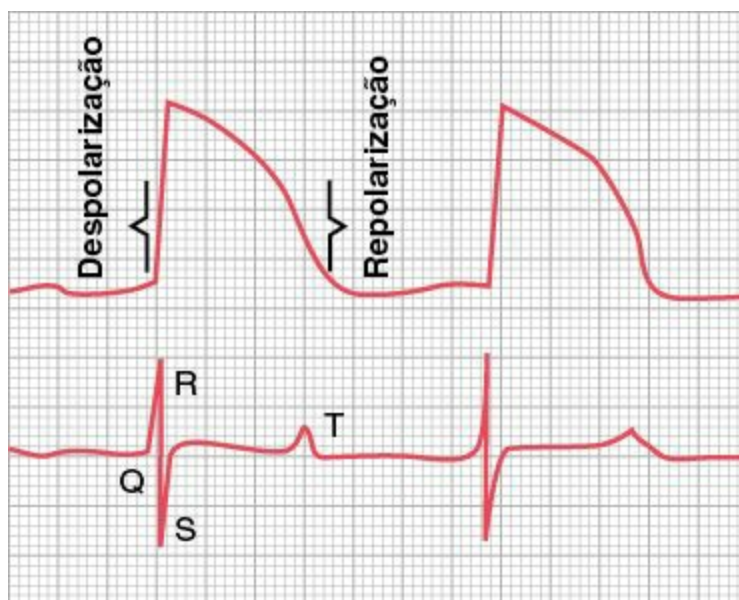



Figura 11-3. *Acima*, Potencial de ação monofásico de fibra do músculo ventricular durante a função cardíaca normal, mostrando a despolarização rápida, seguida pela repolarização lenta, durante a fase de platô, e pela repolarização rápida, já próximo do final do processo. *Abaixo*, Registro eletrocardiográfico feito simultaneamente.

Relação entre a Contração Atrial e a Ventricular e as Ondas do Eletrocardiograma

Antes que a contração do músculo possa ocorrer, é preciso que a despolarização se propague pelo músculo para iniciar os processos químicos da contração. Voltando à Figura 11-1: a onda P ocorre no início da contração dos átrios, e o complexo QRS de ondas ocorre no início da contração dos ventrículos. Os ventrículos permanecem contraídos até que a repolarização tenha ocorrido, ou seja, até o final da onda T.

Os átrios se repolarizam cerca de 0,15 a 0,20 segundo, após o término da onda P, coincidindo aproximadamente com o momento em que o complexo QRS está sendo registrado no ECG. Como consequência, a onda de repolarização atrial conhecida como *onda T atrial* é em geral encoberta pelo complexo QRS que é muito maior. Por essa razão, raramente se observa uma onda T atrial no

ECG.

A onda de repolarização ventricular é a onda T do ECG normal. Normalmente, a repolarização do músculo ventricular começa em algumas fibras, cerca de 0,20 segundo após o início da onda de despolarização (o complexo QRS), mas em muitas outras fibras demora até 0,35 segundo. Assim, o processo de repolarização ventricular se estende por período longo, cerca de 0,15 segundo. Por isso, a onda T do ECG normal é uma onda de longa duração, mas sua voltagem é consideravelmente menor que a voltagem do complexo QRS, em parte por causa de sua duração prolongada.

Calibração da Voltagem e do Tempo do Eletrocardiograma

Todos os registros ECG são feitos com linhas de calibração apropriadas no papel de registro. Essas linhas de calibração já podem estar traçadas no papel, como ocorre quando se utilizam aparelhos com pena inscritora, ou são registradas no papel ao mesmo tempo em que o ECG é registrado, como ocorre nos eletrocardiógrafos de tipo fotográfico.

Como mostrado na Figura 11-1, as linhas de calibração horizontais do ECG padrão estão dispostas de tal modo que cada 10 linhas horizontais correspondem a 1 milivolt, as linhas horizontais acima da linha de base indicam valores positivos, e as que estão abaixo da linha de base indicam valores negativos.

As linhas verticais do ECG são as linhas de calibração do tempo. Um ECG típico tem velocidade de impressão de 25 milímetros por segundo, embora às vezes sejam usadas velocidades maiores. Portanto, cada 25 milímetros na direção horizontal correspondem a 1 segundo, e cada segmento de 5 milímetros indicado por linhas verticais escuras representa 0,20 segundo. Os intervalos de 0,20 segundo estão, por sua vez, divididos em cinco intervalos menores por linhas finas, e cada um desses intervalos menores corresponde a 0,04 segundo.

Voltagens Normais do Eletrocardiograma. As voltagens das ondas registradas no ECG normal dependem da maneira pela qual os eletródios são postos em contato com a superfície do corpo e de quão próximos eles estão do coração. Quando um eletródio é colocado diretamente sobre os ventrículos e um segundo eletródio é disposto em outro lugar do corpo, distante do coração, a voltagem do complexo QRS pode atingir 3 a 4 milivolts. Inclusive essa voltagem é pequena quando comparada com o potencial de ação monofásico de 110 milivolts registrado diretamente na membrana da fibra muscular cardíaca. Assim que ECGs são registrados por eletródios colocados nos dois braços ou em um braço e uma perna, a voltagem do complexo QRS é geralmente de 1,0 a 1,5 milivolt desde o pico da onda R até o ponto mais baixo da onda S. Já a voltagem da onda P permanece entre 0,1 e 0,3 milivolt, e a da onda T fica entre 0,2 e 0,3 milivolt.

Intervalo P-Q ou P-R. O tempo decorrido entre o início da onda P e o início do complexo QRS

corresponde ao intervalo entre o começo da estimulação elétrica dos átrios e o começo da estimulação dos ventrículos. Esse período é denominado *intervalo P-Q*. O intervalo P-Q normal é de cerca de 0,16 segundo. (Com frequência, esse intervalo é chamado *intervalo P-R*, porque é comum a onda Q estar ausente.)

Intervalo Q-T. A contração do ventrículo dura aproximadamente do início da onda Q (ou da onda R, quando a onda Q está ausente) até o final da onda T. Esse período é denominado *intervalo Q-T* e tem normalmente cerca de 0,35 segundo.

Determinação da Frequência dos Batimentos Cardíacos por meio do Eletrocardiograma. A frequência dos batimentos cardíacos pode ser determinada com facilidade no ECG, visto que a frequência cardíaca corresponde ao inverso do intervalo de tempo entre dois batimentos cardíacos sucessivos. Se, de acordo com as linhas de calibração do tempo, o intervalo entre dois batimentos for de 1 segundo, a frequência cardíaca será de 60 batimentos por minuto. O intervalo de tempo normal entre dois complexos QRS sucessivos de adulto é de cerca de 0,83 segundo, o que corresponde a uma frequência cardíaca de 60/0,83 vezes por minuto, ou 72 batimentos/min.

O FLUXO DA CORRENTE AO REDOR DO CORAÇÃO DURANTE O CICLO CARDÍACO

Registro de Potenciais Elétricos de uma Massa de Músculo Cardíaco Sincicial Parcialmente Despolarizada

A Figura 11-4 mostra uma massa sincicial de músculo cardíaco que recebeu um estímulo na região central. Antes da estimulação, a parte externa das células musculares estava positiva, e a parte interna, negativa. Pelas razões apresentadas no Capítulo 5, durante a discussão sobre os potenciais de membrana, assim que uma área do sincício cardíaco fica despolarizada, cargas negativas escapam para o lado externo das fibras musculares despolarizadas, tornando essa parte da superfície eletronegativa, conforme representado pelos sinais negativos da Figura 11-4. O restante da superfície do coração ainda polarizado é representado pelos sinais positivos. Por isso, quando o terminal negativo de um medidor é conectado à área de despolarização e o terminal positivo é conectado a uma das áreas ainda polarizadas, como mostrado à direita na figura, o registro é positivo.

A Figura 11-4 também evidencia as leituras de dois outros medidores com terminais em posições diferentes da anterior. Essas localizações de eletródios e leituras correspondentes devem ser estudados cuidadosamente, e o leitor precisa ser capaz de explicar as causas das leituras de cada medidor. Pelo fato de a despolarização se propagar em todas as direções pelo coração, as diferenças

de potencial mostradas na figura só persistem por poucos milésimos de segundo, e as medições da voltagem real só podem ser realizadas com aparelho para registros de alta velocidade.

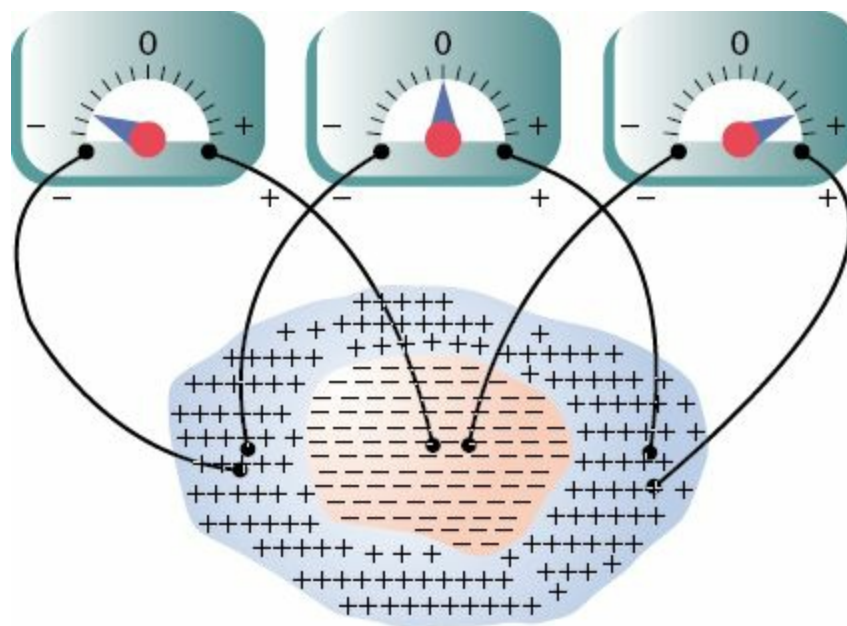



Figura 11-4. Desenvolvimento de potenciais instantâneos na superfície de uma massa de músculo cardíaco despolarizada na região central.

O Fluxo das Correntes Elétricas no Tórax ao Redor do Coração

A Figura 11-5 mostra o músculo ventricular dentro do tórax. Mesmo os pulmões, que estão, em sua maior parte, cheios de ar, conduzem eletricidade em grau surpreendente, e os líquidos presentes nos outros tecidos que circundam o coração conduzem eletricidade ainda com maior facilidade. Portanto, o coração está de fato suspenso em meio condutor. Quando parte dos ventrículos se despolariza e, como consequência, fica eletronegativa em relação ao restante, a corrente elétrica flui da área despolarizada para a área polarizada por meio de grandes curvas, como pode ser observado na figura.

Vale lembrar aqui o que foi discutido sobre o sistema de Purkinje no Capítulo 10. O impulso cardíaco chega primeiro ao septo ventricular e, logo em seguida, propaga-se para as superfícies internas da parte restante dos ventrículos, como mostram as áreas vermelhas e os sinais negativos da Figura 11-5. Esse processo faz com que a parte interna dos ventrículos fique eletronegativa; e as paredes externas dos ventrículos, eletropositivas, com a corrente elétrica fluindo pelos líquidos que banham os ventrículos, seguindo percursos elípticos como mostrados pelas setas curvas da figura. Se for calculada algebricamente a média de todas as linhas do fluxo da corrente (as linhas elípticas), será constatado que *o fluxo médio da corrente é negativo em direção à base do coração e positivo em direção ao ápice*.

Durante a maior parte do restante do processo de despolarização, a corrente também continua a fluir nessa mesma direção, enquanto a despolarização se propaga da superfície do endocárdio para o

exterior do órgão pela massa do músculo ventricular. Em seguida, pouco antes de a despolarização completar seu curso pelos ventrículos, a direção média do fluxo da corrente se inverte durante cerca de 0,01 segundo, fluindo do ápice ventricular em direção à base, pois as paredes externas dos ventrículos, situadas junto à base do coração, são a última parte desse órgão a ser despolarizada.

Assim, nos ventrículos normais, a corrente flui das áreas negativas para as áreas positivas, principalmente da base do coração para o ápice, durante quase todo o ciclo de despolarização, exceto bem próximo do final do processo. E, se um aparelho medidor for conectado a eletródios posicionados na superfície do corpo, como mostrado na Figura 11-5, o eletródio que estiver mais próximo da base ficará negativo, ao passo que o eletródio que estiver mais próximo do ápice ficará positivo, e o aparelho medidor mostrará registro positivo no ECG.

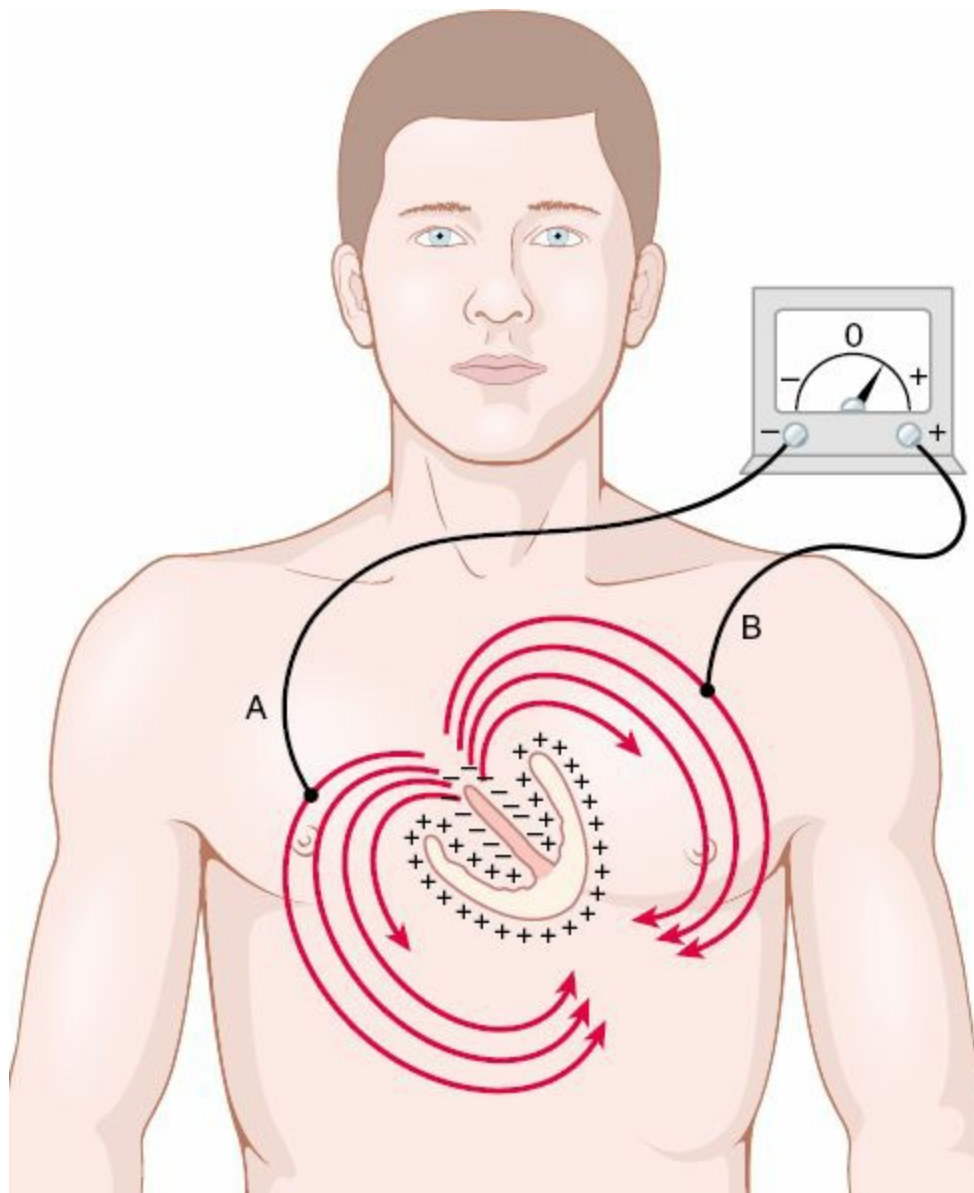



Figura 11-5. Fluxo da corrente no tórax ao redor dos ventrículos parcialmente despolarizados. *A* e *B* são eletródios.

DERIVAÇÕES ELETROCARDIOGRÁFICAS

As Três Derivações Bipolares dos Membros

A Figura 11-6 mostra as conexões elétricas entre os membros do paciente e o ECG, para obtenção dos registros eletrocardiográficos das chamadas derivações *bipolares padrão* (ou *standard*) *dos membros*. O termo “bipolar” quer dizer que o eletrocardiograma é registrado por dois eletródios posicionados em lados diferentes do coração — nesse caso, nos membros. Assim, uma “derivação” não é um só fio conectado ao corpo, mas a combinação de dois fios e seus eletródios para formar um circuito completo entre o corpo e o eletrocardiógrafo. Em cada exemplo, o eletrocardiógrafo está representado por aparelho elétrico de medida, embora o verdadeiro eletrocardiógrafo seja um sistema informático de alta velocidade, associado a mostradores eletrônicos.

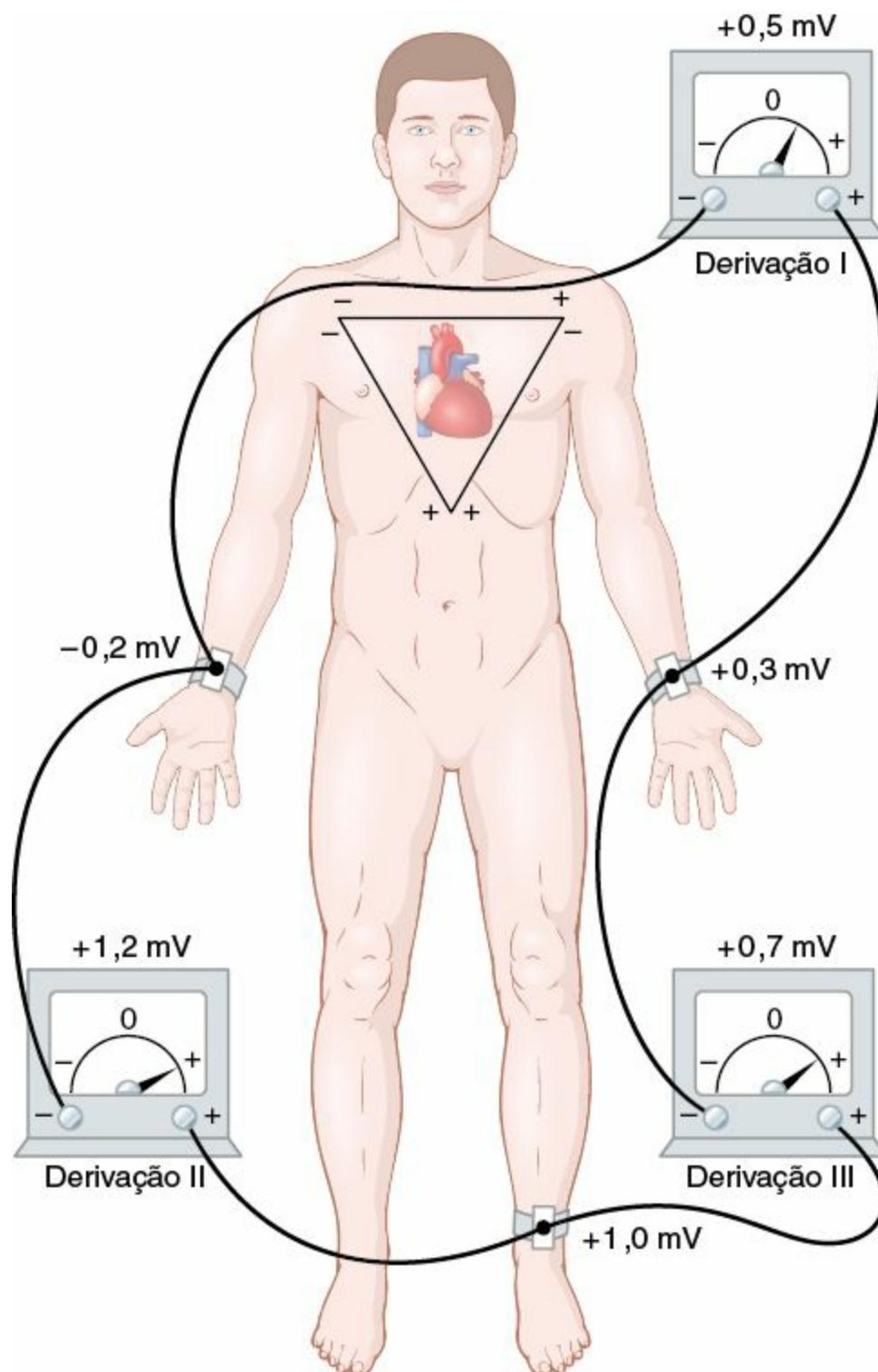



Figura 11-6. Disposição convencional dos eletródios para o registro das derivações eletrocardiográficas padrão. O triângulo de Einthoven está sobreposto ao tórax.

Derivação I. No registro da derivação I dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço direito, e o terminal positivo, ao braço esquerdo. Portanto, quando a área pela qual o braço direito se une ao tórax está eletronegativa, em relação à área pela qual o braço esquerdo se une ao tórax, o eletrocardiógrafo registra valor positivo, isto é, valor situado acima da linha de voltagem zero do ECG. Quando ocorre o oposto, o eletrocardiógrafo registra valor situado abaixo da linha.

Derivação II. Para registrar a derivação II dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço direito, e o terminal positivo, à perna esquerda. Portanto, quando o braço direito está negativo em relação à perna esquerda, o eletrocardiógrafo exibe registro positivo.

Derivação III. Para registrar a derivação III dos membros, o terminal negativo do eletrocardiógrafo é conectado ao braço esquerdo, e o terminal positivo, à perna esquerda. Essa configuração significa que o eletrocardiógrafo apresentará registro positivo quando o braço esquerdo estiver negativo em relação à perna esquerda.

Triângulo de Einthoven. Na Figura 11-6, um triângulo, denominado *triângulo de Einthoven*, está traçado ao redor da área do coração. Essa figura geométrica mostra que os dois braços e a perna esquerda formam os ápices de um triângulo que circunda o coração. Os dois ápices da parte superior do triângulo representam os pontos pelos quais os dois braços se conectam eletricamente aos líquidos situados ao redor do coração, e o ápice inferior é o ponto pelo qual a perna esquerda se conecta a esses líquidos.

Lei de Einthoven. A lei de Einthoven afirma que se os ECGs forem registrados simultaneamente nas três derivações dos membros, a soma dos potenciais registrados nas derivações I e III é igual ao potencial da derivação II.

Potencial da derivação I + Potencial da derivação III = Potencial da derivação II

Por outras palavras, se os potenciais elétricos de duas das três derivações eletrocardiográficas bipolares dos membros forem conhecidos em um dado momento, o potencial elétrico da terceira derivação poderá ser determinado pela simples soma dos dois primeiros. Note, entretanto, que os sinais positivo e negativo das diferentes derivações precisam ser levados em consideração quando a soma for realizada.

Por exemplo, suponha-se que, momentaneamente, como mostrado na Figura 11-6, o braço direito apresente −0,2 milivolt (negativo) em relação ao potencial médio do corpo, o braço esquerdo apresente +0,3 milivolt (positivo) e a perna esquerda apresente +1,0 milivolt (positivo). Ao observarmos os medidores da figura, veremos que a derivação I registra potencial positivo de +0,5 milivolt, porque essa é a diferença entre −0,2 milivolt do braço direito e +0,3 milivolt do braço esquerdo. De modo semelhante, a derivação III registra potencial positivo de +0,7 milivolt, e a derivação II registra potencial positivo de +1,2 milivolt, porque essas são as diferenças instantâneas de potencial entre os respectivos pares de membros.

Agora, note que a soma das voltagens das derivações I e III é igual à voltagem da derivação II, ou seja, 0,5 mais 0,7 são iguais a 1,2. Matematicamente, esse princípio, denominado lei de Einthoven, é válido em dado momento enquanto os três ECG bipolares "padrão" estão sendo registrados.

Eletrocardiogramas Normais, Registrados pelas Três Derivações Bipolares Padrão dos Membros. A Figura 11-7mostra os registros dos ECG nas derivações I, II e III. É óbvio que os ECG, obtidos por essas três derivações, são semelhantes entre si, porque todos eles registram ondas P e T positivas, e a parte principal do complexo QRS também é positiva.

Quando se analisam os três ECG, é possível mostrar, por meio de medidas cuidadosas e da observação adequada das polaridades, que, em dado momento, a soma dos potenciais nas derivações I e III é igual ao potencial na derivação II, demonstrando assim a validade da lei de Einthoven.

Pelo fato de os registros obtidos pelas derivações bipolares dos membros serem semelhantes entre si, não importa muito qual derivação está sendo registrada quando se quer diagnosticar diferentes arritmias cardíacas, pois o diagnóstico das arritmias depende principalmente das relações temporais entre as diferentes ondas do ciclo cardíaco. Entretanto, quando se busca diagnosticar lesão no músculo atrial ou ventricular ou no sistema de condução de Purkinje, é muito importante saber quais derivações estão sendo registradas, pois as anormalidades da contração do músculo cardíaco ou da condução do impulso cardíaco alteram muito os padrões de algumas derivações, porém podem não afetar outras. A interpretação ECG desses dois tipos de distúrbios — miopatias cardíacas e arritmias cardíacas — é discutida separadamente nos Capítulos 12 e 13.

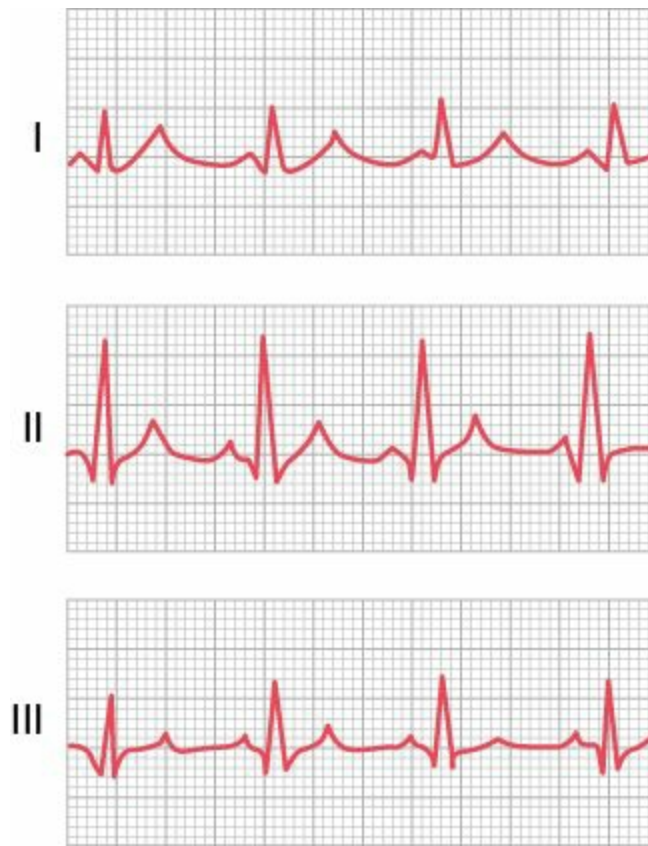



Figura 11-7. Eletrocardiogramas normais, registrados das três derivações eletrocardiográficas padrão.

As Derivações Torácicas (Derivações Precordiais)

Com frequência, os ECGs são registrados pela colocação de eletródio na superfície anterior do tórax, diretamente sobre o coração, em um dos pontos mostrados na Figura 11-8. Esse eletródio é conectado ao terminal positivo do eletrocardiógrafo, e o eletródio negativo, denominado *eletródio indiferente*, é conectado, simultaneamente, ao braço direito, ao braço esquerdo e à perna esquerda, por meio de resistências elétricas iguais, como mostrado na mesma figura. Em geral, faz-se o registro de seis derivações torácicas padrão, uma por vez, na parede anterior do tórax, colocando-se o eletródio torácico de forma sequencial nos seis pontos mostrados no diagrama. Os diferentes registros são conhecidos como derivações V_1, V_2, V_3, V_4, V_5 e V_6.

A Figura 11-9 mostra ECG de coração saudável, registrados por essas seis derivações torácicas padrão. Pelo fato de as superfícies do coração estarem próximas da parede do tórax, cada derivação torácica registra principalmente o potencial elétrico da musculatura cardíaca situada imediatamente abaixo do eletródio. Por essa razão, anormalidades relativamente pequenas dos ventrículos, em especial na parede ventricular anterior, podem provocar alterações acentuadas nos ECG registrados pelas derivações torácicas individuais.

Nas derivações V_1 e V_2, os registros do complexo QRS do coração normal são na maioria das vezes negativos, porque, como mostrado na Figura 11-8, o eletródio torácico dessas derivações está mais próximo da base cardíaca que do ápice, e a base do coração permanece eletronegativa durante a maior parte do processo de despolarização ventricular. De modo oposto, nas derivações V_4, V_5 e V_6, os complexos QRS são em sua maior parte positivos, porque o eletródio torácico dessas derivações está mais próximo do ápice do coração que permanece eletropositivo durante a maior parte da despolarização.

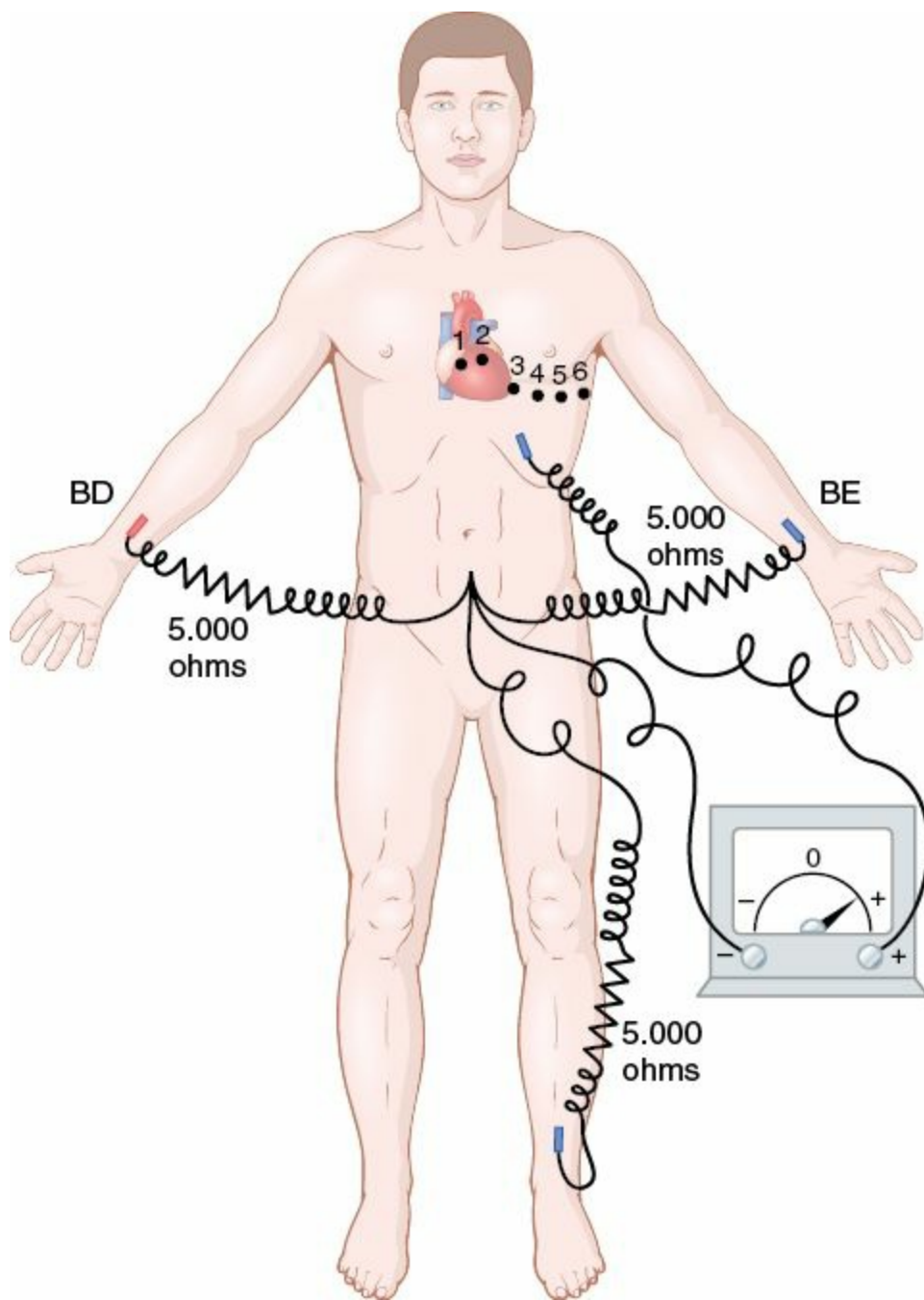



Figura 11-8. Conexões do corpo com o eletrocardiógrafo para o registro das derivações torácicas. BD, braço direito; BE, braço esquerdo.

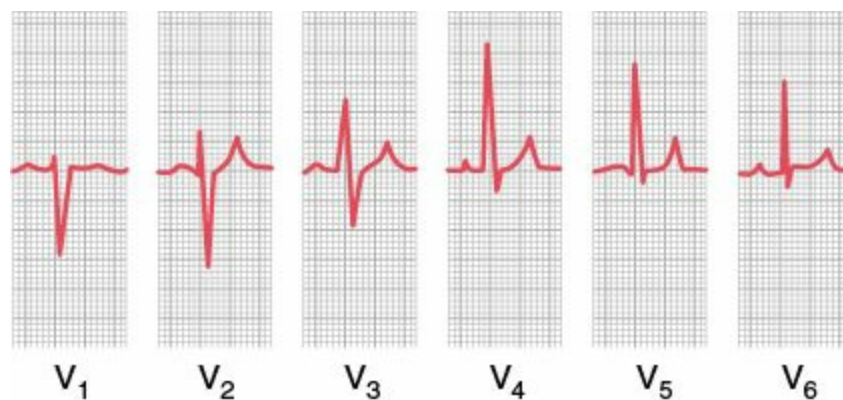



Figura 11-9. Eletrocardiogramas normais registrados pelas seis derivações torácicas padrão.

As Derivações Unipolares Aumentadas dos Membros

Outro sistema de derivações muito utilizado consiste na *derivação unipolar aumentada dos membros*. Nesse tipo de registro, dois dos membros são conectados ao terminal negativo do eletrocardiógrafo por meio de resistências elétricas, e o terceiro membro é conectado ao terminal positivo. Quando o terminal positivo está no braço direito, a derivação é denominada aVR; quando está no braço esquerdo, aVL; e quando está na perna esquerda, aVF.

A Figura 11-10 mostra registros normais das derivações unipolares aumentadas dos membros. Eles são semelhantes aos registros das derivações padrão dos membros, com exceção do registro da derivação aVR, que é invertido. (Por que ocorre essa inversão? Estude as conexões das polaridades com o eletrocardiógrafo para responder a esta questão.)

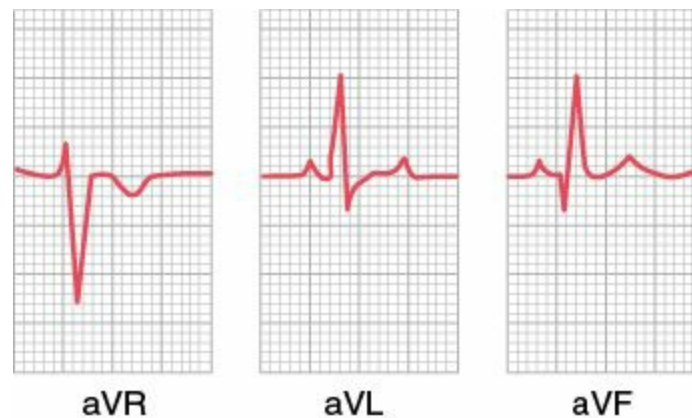



Figura 11-10. Eletrocardiogramas normais registrados pelas três derivações unipolares aumentadas dos membros.

Métodos para o Registro de Eletrocardiogramas

Às vezes, as correntes elétricas geradas pelo músculo cardíaco durante cada batimento do coração alteram os potenciais e as polaridades elétricos nos respectivos lados do coração, em menos de 0,01 segundo. Por essa razão, é essencial que qualquer aparelho para registro de ECG seja capaz de responder rapidamente a essas variações dos potenciais. Os eletrocardiógrafos clínicos modernos utilizam sistemas informáticos e mostradores eletrônicos.

Eletrocardiograma Ambulatorial

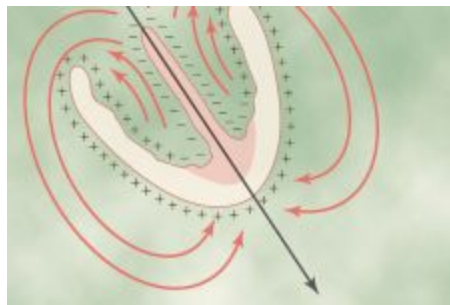
Os ECGs padrão fornecem uma avaliação dos eventos cardíacos elétricos, no decurso de um curto período de tempo, em geral com o paciente em repouso. Em condições associadas a anormalidades raras, mas importantes nos ritmos cardíacos, pode ser útil analisar o ECG por um período prolongado, permitindo a avaliação das variações nos fenômenos elétricos cardíacos que são transitórias e que foram omitidos no ECG padrão. A extensão do ECG para facilitar a avaliação de eventos elétricos cardíacos com o paciente deambulante durante as atividades diárias cotidianas é chamado *eletrocardiograma ambulatorial*.

O monitoramento do ECG ambulatorial é muitas vezes usado quando um paciente apresenta sintomas, que se suspeitam serem causados por arritmia transitória ou outras anormalidades cardíacas transitórias. Entre esses sintomas são incluídos dor cardíaca, síncope ou quase síncope, tonturas e batimentos cardíacos irregulares. A informação crucial necessária para diagnosticar arritmias transitórias graves ou outras doenças cardíacas semelhantes é o registro de um ECG durante o tempo exato em que ocorre o sintoma. Uma vez que a variabilidade de um dia para o outro na frequência de arritmias é importante, a detecção precisa muitas vezes de um monitoramento ECG durante todo o dia.

Existem duas categorias de equipamento de registro de ECG ambulatorial: (1) contínuos, normalmente

utilizados por 24 a 48 horas para investigar a relação dos sintomas e episódios do ECG que provavelmente tenham lugar durante esse período de tempo e; (2) intermitentes, utilizados durante períodos mais longos (semanas ou meses) para fornecer registros breves e intermitentes, a fim de detectar eventos que ocorrem com pouca frequência. Em alguns casos, um pequeno dispositivo do tamanho de um pacote de chicletes chamado *gravador implantável de alça,* é colocado logo abaixo da pele no tórax para monitorar a atividade elétrica do coração de forma intermitente até 2 a 3 anos. O dispositivo pode ser programado para iniciar a gravação quando o ritmo cardíaco desce abaixo, ou se eleva acima, de um nível predeterminado ou pode ser ativado manualmente pelo paciente quando se percebe um sintoma como tonturas, por exemplo. As melhorias na tecnologia digital de estado sólido e nos equipamentos de registro com os microprocessadores, permite, atualmente, a transmissão contínua ou intermitente de dados digitais de ECG por meio de linhas telefônicas, e sofisticados sistemas de *software* proporcionam uma análise computadorizada *on-line* dos dados enquanto são adquiridos.

Bibliografia

Veja as referências do Capítulo 13.

CAPÍTULO 12

Interpretação Eletrocardiográfica das Anormalidades do Músculo Cardíaco e do Fluxo Sanguíneo Coronariano: Análise Vetorial

Pela discussão do Capítulo 10 sobre a transmissão do impulso pelo coração, é óbvio que qualquer variação desse padrão de transmissão pode causar potenciais elétricos anormais em volta do coração e, consequentemente, alterar os formatos das ondas no eletrocardiograma (ECG). Por essa razão, muitas anormalidades sérias do músculo cardíaco podem ser diagnosticadas pela análise dos contornos das ondas, nas diferentes derivações eletrocardiográficas.

PRINCÍPIOS DA ANÁLISE VETORIAL DOS ELETROCARDIOGRAMAS

Uso de Vetores para Representar Potenciais Elétricos

Para compreender como as anormalidades cardíacas afetam os contornos do ECG, deve-se inicialmente estar familiarizado com os conceitos de *vetores* e de *análise vetorial*, aplicados aos potenciais elétricos dentro e em volta do coração.

No Capítulo 11, foi apontado que as correntes cardíacas seguem em direção particular pelo coração, em dado momento, durante o ciclo cardíaco. Um vetor é uma seta que aponta na direção do

potencial elétrico, gerado pelo fluxo de corrente, *com a ponta voltada para a direção positiva*. Também, por convenção, o comprimento da seta é traçado *em proporção à voltagem do potencial*.

Vetor "Resultante" no Coração em Qualquer Momento Dado. A Figura 12-1 mostra, pela área sombreada e os sinais negativos, a despolarização do septo ventricular e de partes das paredes endocárdicas apicais dos dois ventrículos. No momento da excitação cardíaca, a corrente elétrica segue entre as áreas despolarizadas, dentro do coração, e as áreas não despolarizadas fora do coração, como indicado pelas longas setas elípticas. Alguma corrente também segue por dentro das câmaras cardíacas diretamente das áreas despolarizadas em direção às áreas ainda polarizadas. No geral, muito mais corrente segue para baixo, da base dos ventrículos em direção ao ápice, do que para cima. Portanto, o vetor somado do potencial, gerado nesse instante particular, chamado *vetor instantâneo médio*, é representado pela longa seta *preta* traçada pelo centro dos ventrículos, na direção da base para o ápice. Além disso, como a corrente somada tem quantidade considerável, o potencial é grande, e o vetor é longo.

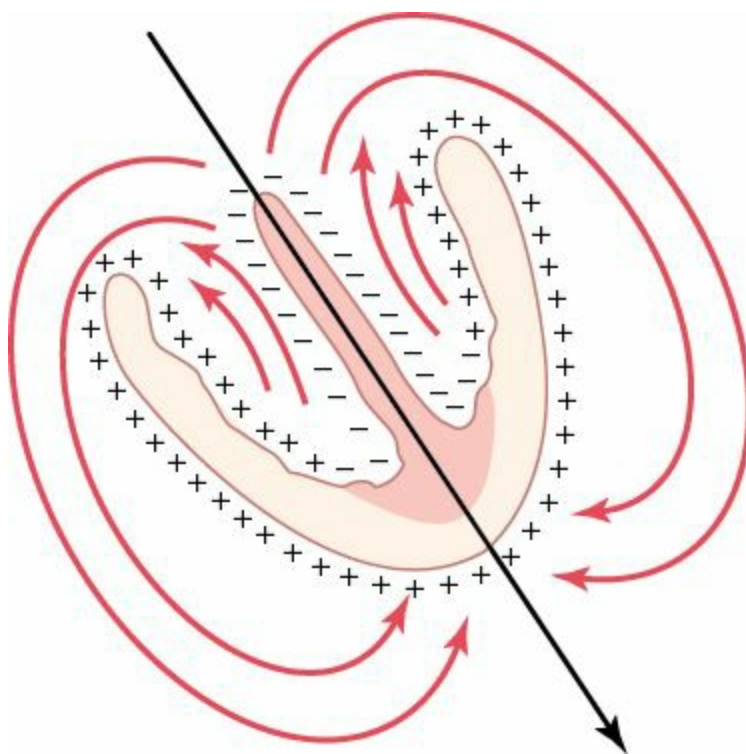



Figura 12-1. Vetor médio de ventrículos parcialmente despolarizados.

A Direção de um Vetor é Definida em Termos de Graus

Quando um vetor está exatamente na horizontal e direcionado para o lado esquerdo da pessoa, diz-se que ele está na direção de 0 grau, como mostrado na Figura 12-2. Desse ponto de referência zero, a escala dos vetores gira em sentido horário: quando o vetor é vertical e vem de cima para baixo, tem a direção de $^{+}90^{o}$; quando se estende do lado esquerdo ao direito da pessoa, ele tem a direção de

+180º; e quando vai de baixo para cima, tem a direção de −90º (ou +270).

No coração normal, a direção usual do vetor durante a propagação da onda de despolarização pelos ventrículos, chamado *vetor QRS médio*, é por volta de +59º, que é representado pelo vetor A traçado do centro da Figura 12-2 na direção +59º. Isso significa que, durante a maior parte da onda de despolarização, o ápice do coração permanece positivo em relação à base, como discutido adiante neste Capítulo.

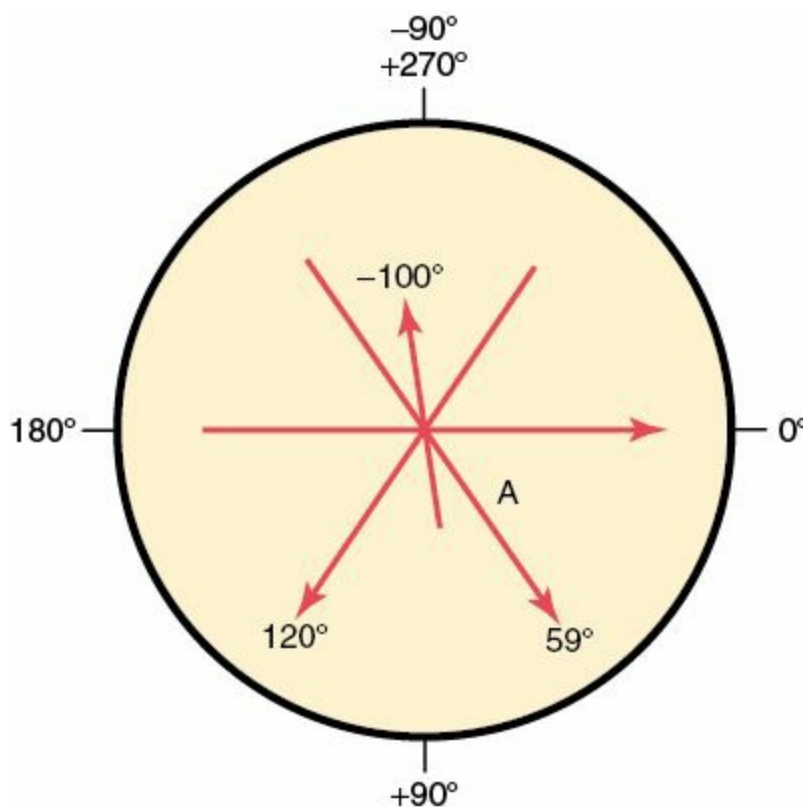



Figura 12-2. Vetores traçados para representar potenciais de vários corações diferentes, e o "eixo" do potencial (expresso em graus) para cada coração.

Eixo para Cada Derivação Bipolar Padrão e Cada Derivação Unipolar dos Membros

No Capítulo 11, as três derivações bipolares-padrão e as três derivações unipolares dos membros foram descritas. Cada derivação é, de fato, um par de eletródios conectados ao corpo em lados opostos do coração, e a direção do eletródio negativo para o eletródio positivo é chamada "eixo" da derivação. A derivação I é registrada por dois eletródios colocados, respectivamente, em um dos braços. Como os eletródios ficam exatamente na direção horizontal, com o eletródio positivo na esquerda, o eixo da derivação I é de 0 grau.

Para registrar a derivação II, os eletródios são colocados no braço direito e na perna. O braço direito se liga ao tronco em seu limite superior direito, e a perna esquerda, no limite inferior esquerdo. Portanto, a direção dessa derivação fica em torno de +60º.

Por análise semelhante, pode ser visto que a derivação III tem eixo de cerca de $^{+}120^{o}$; a derivação aVR, $^{+}210^{o}$; aVF, $^{+}90^{o}$; e aVL, -30^{o}. As direções dos eixos de todas essas derivações estão mostradas na Figura 12-3, que é referida como *sistema de referência hexagonal*. As polaridades dos eletródios são mostradas pelos sinais de mais e de menos na figura. *O leitor deve aprender esses eixos e suas polaridades particularmente para as derivações bipolares dos membros I, II e III, a fim de compreender o restante deste Capítulo*.

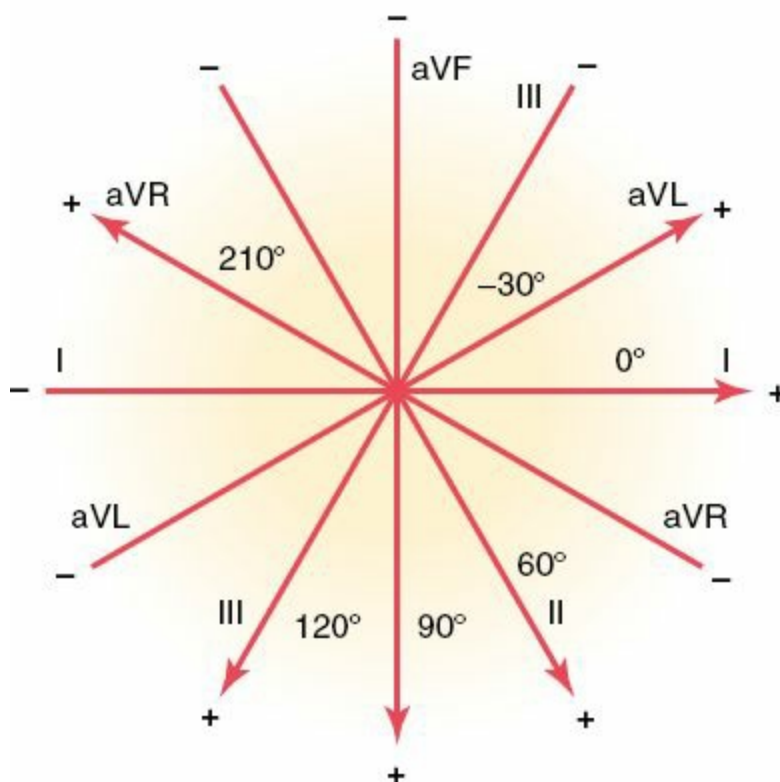



Figura 12-3. Eixos das três derivações bipolares e das três derivações unipolares.

Análise Vetorial dos Potenciais Registrados em Diferentes Derivações

A Figura 12-4 mostra um coração parcialmente despolarizado, onde o vetor *A* representa a direção média instantânea do fluxo de corrente nos ventrículos. Nesse caso, a direção do vetor é $^{+}55^{o}$, e a voltagem do potencial, representada pelo comprimento do vetor *A*, é de 2 milivolts. Abaixo, no diagrama do coração, o vetor *A* é mostrado de novo, com uma linha traçada para representar o eixo da derivação I, na direção de 0 grau. Para determinar quanto da voltagem do vetor *A* será registrado na derivação I, é traçada uma linha perpendicular ao eixo da derivação I, da ponta do vetor *A* ao eixo da derivação I, e um chamado *vetor projetado (B)* é marcado ao longo do eixo da derivação I. A seta desse vetor projetado aponta na direção da extremidade positiva do eixo da derivação I, o que significa que o registro no ECG da derivação I é positivo. A voltagem instantânea registrada será igual ao tamanho de *B* dividido pelo tamanho de *A* vezes 2 milivolts ou cerca de 1 milivolt.

A Figura 12-5 mostra outro exemplo de análise vetorial. Nesse exemplo, o vetor *A* representa o

potencial elétrico e seu eixo em dado momento durante a despolarização ventricular, em coração onde o lado esquerdo se despolariza mais rápido que o direito. Nesse caso, o vetor instantâneo tem a direção de 100º, e sua voltagem é de novo 2 milivolts. Para determinar o potencial realmente registrado na derivação I, traça-se uma linha perpendicular, da ponta do vetor A ao eixo da derivação I, e encontra-se o vetor projetado B. O vetor B é muito pequeno e, nesse exemplo, fica na direção negativa, indicando que nesse instante particular o registro na derivação I será negativo (abaixo da linha zero no ECG), e a voltagem registrada será pequena, cerca de −0,3 milivolts. Essa figura demonstra que, *quando o vetor cardíaco está em direção praticamente perpendicular ao eixo da derivação, a voltagem registrada no ECG dessa derivação será muito baixa*. Por sua vez, *quando o vetor cardíaco tem quase o mesmo eixo da derivação, praticamente toda a voltagem do vetor será registrada*.

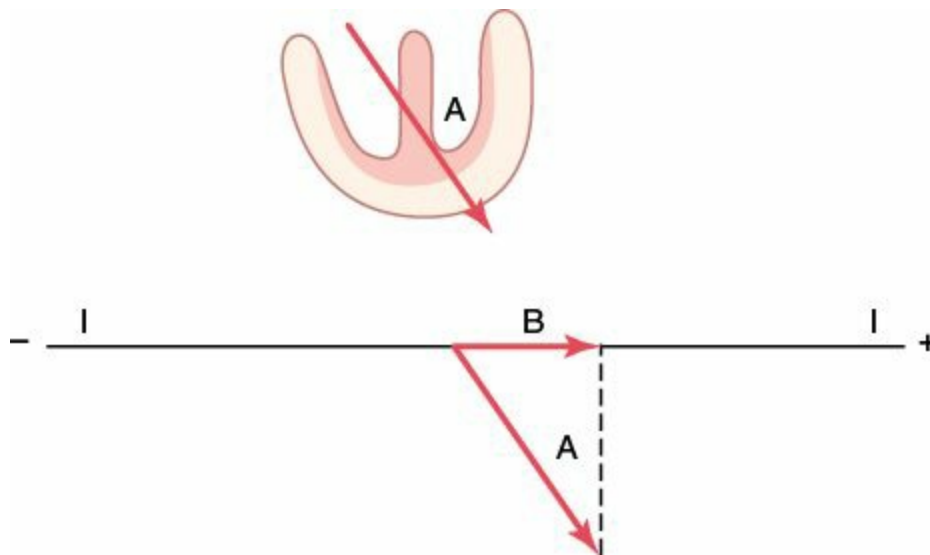



Figura 12-4. Determinação do vetor projetado B ao longo do eixo da derivação I quando o vetor A representa o potencial instantâneo dos ventrículos.

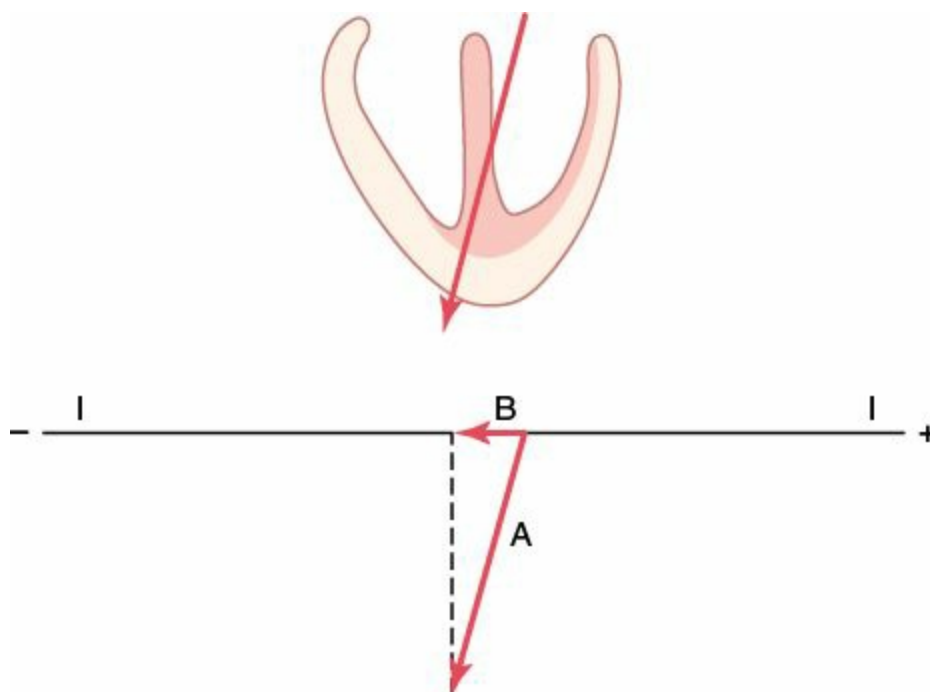



Figura 12-5. Determinação do vetor projetado B ao longo do eixo da derivação I quando o vetor A representa o potencial instantâneo dos ventrículos.

Análise Vetorial dos Potenciais nas Três Derivações Bipolares Padronizadas dos Membros. Na Figura 12-6, o vetor *A* representa o potencial elétrico instantâneo de coração parcialmente despolarizado. Para determinar o potencial registrado nesse instante no ECG, para cada uma das três derivações bipolares padronizadas dos membros, linhas perpendiculares (as linhas tracejadas) são traçadas da ponta do vetor *A* para as três linhas representando os eixos das três diferentes derivações padronizadas, como mostrado na figura. O vetor projetado *B* representa o potencial registrado nesse instante na derivação I, o vetor projetado *C* representa o potencial na derivação II, e o vetor projetado *D* representa o potencial na derivação III. Em todos eles, o registro no ECG é positivo — ou seja, acima da linha zero —, porque os vetores projetados apontam nas direções positivas, ao longo dos eixos de todas as derivações. O potencial no eixo I (vetor *B*) é cerca da metade do potencial real no coração (vetor *A*); na derivação II (vetor *C*), é quase igual ao do coração; e na derivação III (vetor *D*) é cerca de um terço do coração.

Análise idêntica pode ser usada para determinar os potenciais registrados nas derivações aumentadas dos membros; a diferença é que os respectivos eixos das derivações aumentadas (Fig. 12-3) são usados no lugar dos eixos das derivações bipolares padronizadas dos membros, usados na Figura 12-6.

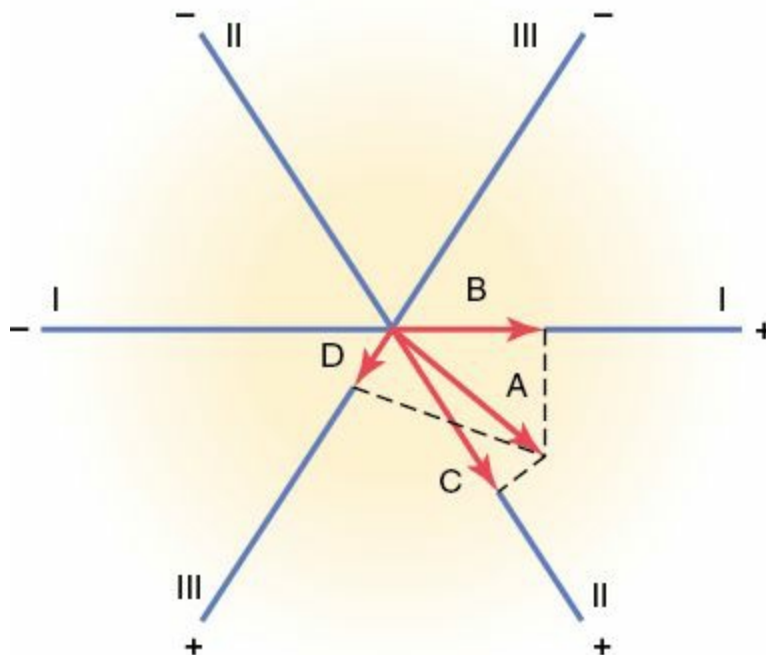



Figura 12-6. Determinação dos vetores projetados nas derivações I, II e III quando o vetor A representa o potencial instantâneo nos ventrículos.

ANÁLISE VETORIAL DO ELETROCARDIOGRAMA NORMAL

Vetores que Ocorrem a Intervalos Sucessivos Durante a Despolarização dos Ventrículos — o Complexo QRS

Quando o impulso cardíaco chega aos ventrículos pelo feixe atrioventricular, a primeira parte dos ventrículos a se despolarizar é a superfície endocárdica esquerda do septo. Então, a despolarização se espalha rapidamente para atingir ambas as superfícies endocárdicas do septo, como demonstrado pela porção sombreada do ventrículo, na Figura 12-7A. Depois, a despolarização se espalha ao longo das superfícies endocárdicas do restante dos dois ventrículos, como mostrado na Figura 12-7B e C. Por fim, ela se espalha pelo músculo ventricular, até a superfície externa do coração, como mostrado, progressivamente, na Figura 12-7C, D e E.

Em cada estágio na Figura 12-7, partes *A* a *E*, o potencial elétrico médio instantâneo dos ventrículos é representado pelo vetor vermelho, sobreposto ao ventrículo em cada painel da figura. Cada um desses vetores é, então, analisado pelo método descrito na seção anterior, para determinar as voltagens que serão registradas a todo instante em cada uma das três derivações eletrocardiográficas padronizadas. À direita, em cada figura, é mostrado o desenvolvimento progressivo do complexo QRS eletrocardiográfico. *Tenha em mente que o vetor positivo em uma derivação terá registro acima da linha zero no ECG, ao passo que o vetor negativo terá registro abaixo da linha zero*.

Antes de continuarmos com considerações adicionais da análise vetorial, é essencial que essa

análise dos vetores normais sucessivos, apresentada na Figura 12-7, seja entendida. Cada uma dessas análises deve ser estudada detalhadamente pelo procedimento exposto aqui. Um pequeno resumo dessa sequência vem a seguir.

Na Figura 12-7A, o músculo ventricular apenas começou a ser despolarizado, representando um instante de cerca de 0,01 segundo depois do início da despolarização. Nesse momento, o vetor é pequeno, porque apenas pequena porção dos ventrículos — o septo — está despolarizada. Portanto, todas as voltagens ECG são baixas e registradas para a direita do músculo ventricular em cada uma das derivações. A voltagem na derivação II é maior que as voltagens nas derivações I e III, porque o vetor cardíaco se estende, de forma preponderante, na mesma direção que o eixo da derivação II.

Na Figura 12-7B, que representa cerca de 0,02 segundo após o início da despolarização, o vetor cardíaco é grande, visto que muito da massa muscular ventricular já se despolarizou. Portanto, as voltagens em todas as derivações eletrocardiográficas aumentaram.

Na Figura 12-7C, cerca de 0,035 segundo depois do início da despolarização, o vetor cardíaco está ficando menor, e as voltagens eletrocardiográficas registradas estão menores, porque o lado externo do ápice do coração está agora eletronegativo, neutralizando grande parte da positividade nas outras superfícies epicárdicas do coração. Inclusive, o eixo do vetor está começando a girar para o lado esquerdo do tórax, uma vez que o ventrículo esquerdo se despolariza pouco mais lentamente que o direito. Por conseguinte, a proporção entre as voltagens da derivação I e da derivação III está aumentando.

Na Figura 12-7D, cerca de 0,05 segundo depois do início da despolarização, o vetor cardíaco aponta na direção da base do ventrículo esquerdo e é curto, porque apenas uma porção muito pequena do músculo ventricular ainda está polarizada. Por causa da direção do vetor nesse momento, as voltagens registradas nas derivações II e III são ambas negativas — isto é, abaixo da linha zero —, enquanto a voltagem na derivação I ainda é positiva.

Na Figura 12-7E, cerca de 0,06 segundo depois do início da despolarização, toda a massa muscular ventricular está despolarizada e, então, nenhuma corrente flui em torno do coração, e nenhum potencial elétrico é gerado. O vetor passa a ser zero, e as voltagens em todas as derivações são zeradas.

Assim, os complexos QRS são completados nas três derivações bipolares padronizadas dos membros.

Às vezes, o complexo QRS apresenta pequena depressão negativa em seu início, em uma ou mais das derivações, o que não é mostrado na Figura 12-7; essa depressão é a onda Q. Quando ela ocorre, deve-se à despolarização inicial do lado esquerdo do septo, antes do lado direito, que cria um fraco vetor da esquerda para a direita por fração de segundo antes que o usual vetor base para ápice ocorra. A maior deflexão positiva, mostrada na Figura 12-7, é a onda R, e a deflexão final negativa é a onda S.

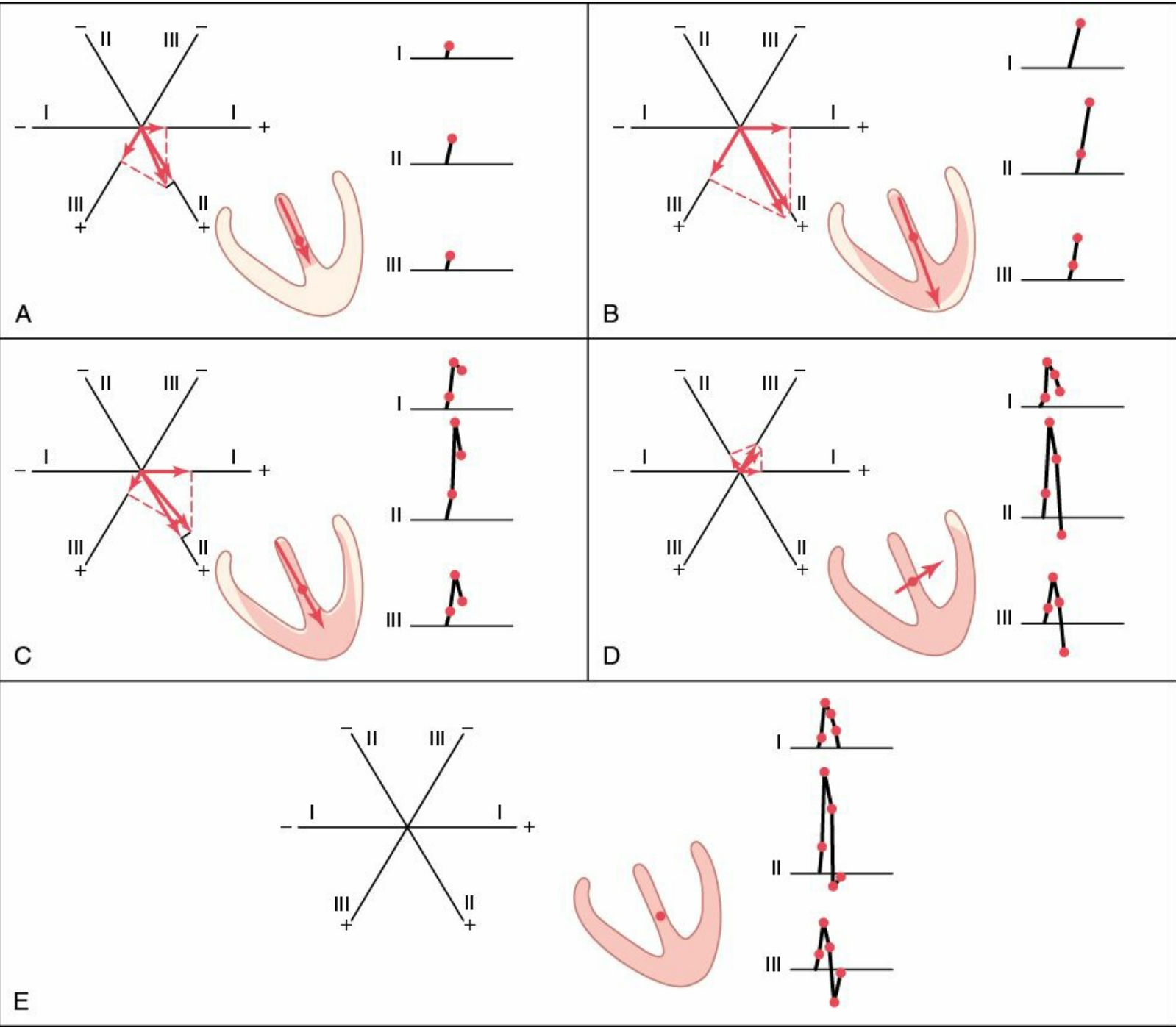



Figura 12-7. As áreas sombreadas dos ventrículos estão despolarizadas (−); as áreas não sombreadas ainda estão polarizadas ($^{+}$). Os vetores ventriculares e os complexos QRS, 0,01 segundo após o início da despolarização ventricular (*A*); 0,02 segundo depois do início da despolarização (*B*); 0,035 segundo depois do início da despolarização (*C*); 0,05 segundo depois do início da despolarização (*D*); e depois que a despolarização dos ventrículos se completou, 0,06 segundo depois do início (*E*).

Eletrocardiograma durante a Repolarização — a Onda T

Depois de o músculo ventricular ter sido despolarizado, a repolarização começa, cerca de 0,15 segundo após, e continua até se completar em aproximadamente 0,35 segundo. Essa repolarização causa a onda T no ECG.

Como o septo e as áreas endocárdicas do músculo ventricular se despolarizam primeiro, parece

lógico que essas áreas deveriam se repolarizar também em primeiro lugar. No entanto, isso não é o usual, porque o septo e as outras áreas endocárdicas têm período de contração mais longo que a maior parte das superfícies externas do coração. Portanto, *a maior porção da massa muscular ventricular a se repolarizar primeiro é toda a superfície externa dos ventrículos, especialmente perto do ápice do coração*. As áreas endocárdicas normalmente se repolarizam por último. Postula-se que essa sequência de repolarização seja provocada pela alta pressão sanguínea dentro dos ventrículos durante a contração, o que reduz muito o fluxo sanguíneo coronariano para o endocárdio,-retardando, assim, a repolarização das áreas endocárdicas.

Como as superfícies apicais externas dos ventrículos se repolarizam antes das superfícies internas, a extremidade positiva do vetor ventricular resultante, durante a repolarização, é na direção do ápice do coração. *Como consequência, a onda T normal em todas as derivações bipolares dos membros é positiva, que consiste também na polaridade da maioria dos complexos QRS normais*.

Na Figura 12-8, cinco estágios da repolarização dos ventrículos estão representados pelo aumento progressivo das áreas claras — as áreas repolarizadas. Em cada estágio, o vetor se estende da base do coração em direção ao ápice, até desaparecer no último estágio. Primeiro, o vetor é relativamente pequeno, uma vez que a área de repolarização é pequena. Depois, o vetor fica maior em virtude dos graus maiores de repolarização. Por fim, o vetor volta a ficar menor, porque as áreas de despolarização que ainda persistem são tão pequenas que a quantidade total de fluxo de corrente fica muito pequena. Essas variações demonstram também que o vetor é máximo quando cerca da metade do coração está no estado polarizado, e cerca da metade está despolarizada.

As variações nos ECG das três derivações padronizadas dos membros durante a repolarização são representadas abaixo de cada um dos ventrículos, mostrando os estágios progressivos da repolarização. Assim, após em torno de 0,15 segundo, o tempo necessário para que todo o processo aconteça, é gerada a onda T do ECG.

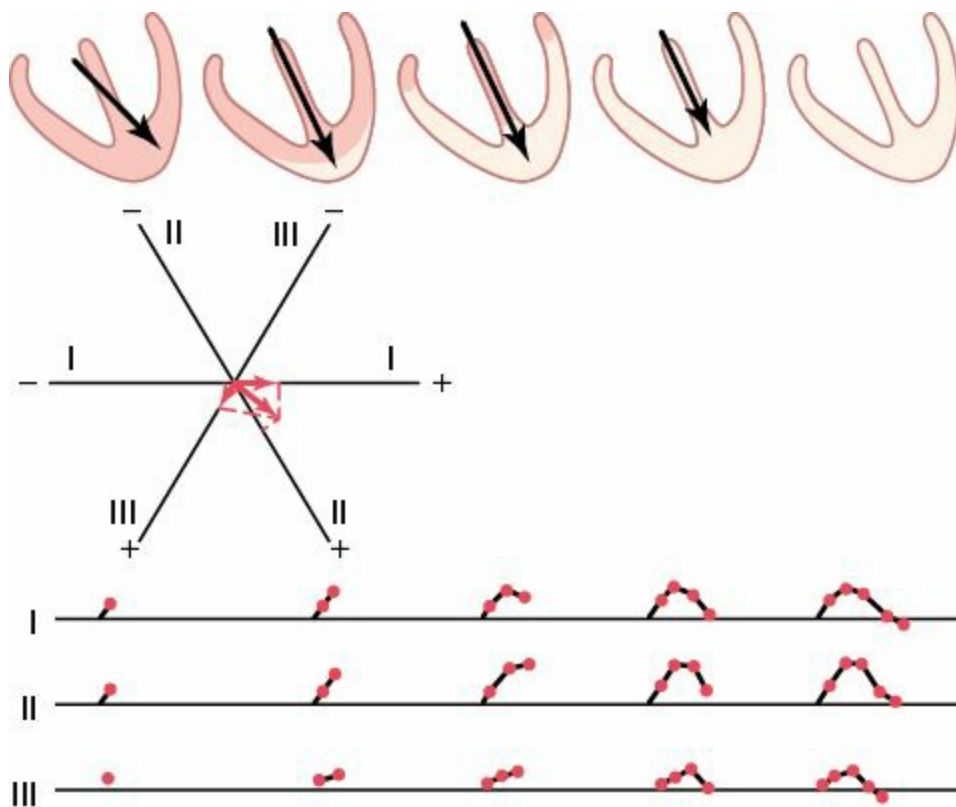



Figura 12-8. Geração da onda T durante a repolarização dos ventrículos, mostrando também a análise vetorial do primeiro estágio da repolarização. O tempo total decorrido, desde o início da onda T até seu término, é de aproximadamente 0,15 segundo.

Despolarização dos Átrios — a Onda P

A despolarização dos átrios começa no nodo sinusal e espalha-se em todas as direções pelos átrios. Por isso, o ponto original de eletronegatividade nos átrios fica, aproximadamente, no ponto de entrada da veia cava superior, onde está situado o nodo sinusal: a direção da despolarização inicial é mostrada pelo vetor preto na Figura 12-9. Além disso, o vetor permanece em geral nessa direção durante todo o processo da despolarização atrial normal. Como essa direção é usualmente na direção positiva dos eixos das três derivações bipolares padronizadas dos membros-padrão I, II e III, os ECG registrados nos átrios durante a despolarização são também, em geral, positivos em todas essas derivações, como mostrados na Figura 12-9. Esse registro da despolarização atrial é conhecido como onda P atrial.

Repolarização dos Átrios — a Onda T Atrial. A propagação da despolarização pelo músculo atrial é *muito mais lenta que nos ventrículos,* porque os átrios não têm sistema de Purkinje para a condução rápida do sinal de despolarização. Assim, a musculatura ao redor do nodo sinusal fica despolarizada por longo tempo, antes que a musculatura nas partes distais dos átrios o seja. Por consequência, *a área nos átrios que também se repolariza primeiro é a região do nodo sinusal, a área que originalmente tinha se despolarizado primeiro*. Dessa forma, quando a repolarização começa, a região em volta do nodo sinusal fica positiva em relação ao restante dos átrios. Portanto, o

vetor de repolarização atrial é *o oposto em relação ao vetor de despolarização*. (Note que isso é contrário ao que ocorre nos ventrículos.) Assim, como mostrado à direita, na Figura 12-9, a chamada onda T atrial vem cerca de 0,15 segundo depois da onda P atrial, mas essa onda T ocorre no lado oposto da linha zero de referência da onda P; isto é, usualmente ela é negativa em vez de positiva nas três derivações bipolares padronizadas dos membros.

No ECG normal, a onda T *atrial* ocorre quase ao mesmo tempo que o complexo QRS dos ventrículos. Desse modo, ela é quase sempre totalmente obscurecida pelo grande complexo QRS *ventricular*, apesar de que, em alguns estados muito anormais, ela realmente apareça no registro do ECG.

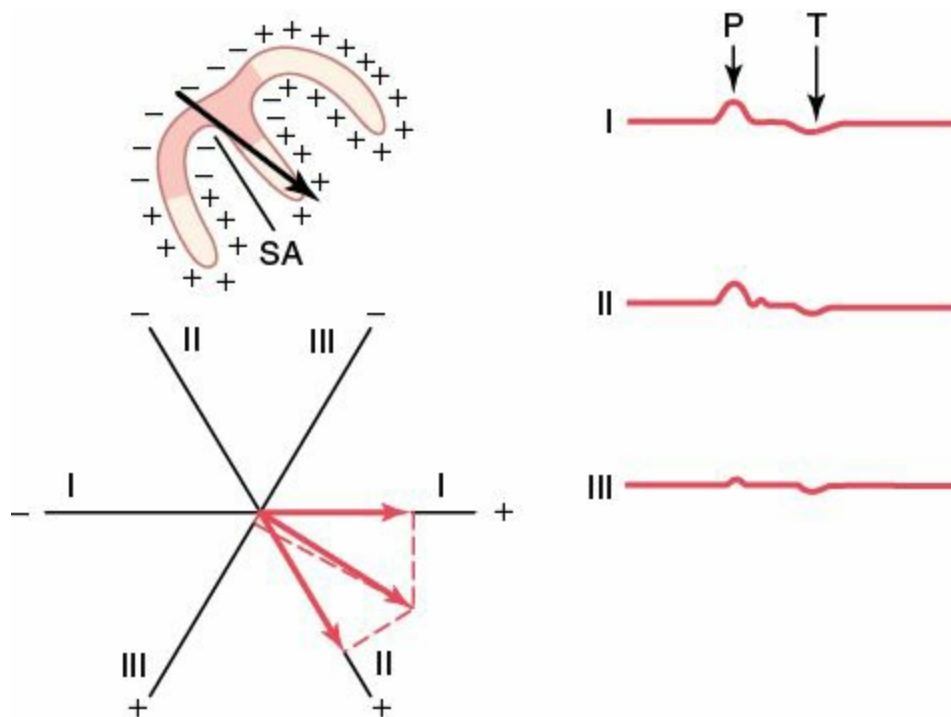



Figura 12-9. Despolarização dos átrios e geração da onda P, mostrando o vetor máximo dos átrios e os vetores resultantes nas três derivações-padrão. À direita são mostradas as ondas P e T atriais. SA, nodo sinoatrial.

Vetorcardiograma

Como indicado anteriormente, o vetor do fluxo da corrente pelo coração varia rapidamente à medida que o impulso se espalha pelo miocárdio. Ele varia por dois aspectos: primeiro, o vetor aumenta e diminui de tamanho, em virtude da voltagem crescente e decrescente do vetor. Segundo, o vetor muda de direção por causa das variações da direção média do potencial elétrico originário do coração. O *vetorcardiograma* mostra essas variações em diferentes tempos durante o ciclo cardíaco, como representado na Figura 12-10.

No grande vetorcardiograma da Figura 12-10, o ponto 5 é o *ponto de referência zero*; esse ponto é a extremidade negativa de todos os vetores que se sucedem. Enquanto o músculo cardíaco fica polarizado entre os batimentos cardíacos, a extremidade positiva do vetor permanece no ponto zero por não existir potencial elétrico vetorial. Entretanto, tão logo a corrente comece a fluir pelos ventrículos, no início da despolarização ventricular a extremidade positiva do vetor sai do ponto de referência zero.

Quando o septo é despolarizado primeiro, o vetor se estende para baixo em direção ao ápice dos ventrículos, mas é relativamente fraco, gerando a primeira porção do vetorcardiograma ventricular, como mostrado pela extremidade positiva do vetor 1. À medida que mais músculo ventricular é despolarizado, o vetor fica mais e mais

forte, em geral se desviando pouco para um lado. Assim, o vetor 2 da Figura 12-10 representa o estado de despolarização dos ventrículos cerca de 0,02 segundo depois do vetor 1. Após mais 0,02 segundo, o vetor 3 representa o potencial, e o vetor 4 ocorre em mais 0,01 segundo. Por fim, os ventrículos ficam totalmente despolarizados, e o vetor volta de novo ao valor zero, como mostrado no ponto 5.

A figura elíptica, gerada pelas extremidades positivas dos vetores, é referida como *vetorcardiograma do QRS*. Vetorcardiogramas podem ser registrados em osciloscópio, conectando os eletródios na superfície do pescoço e do abdome inferior às placas verticais do osciloscópio e conectando os eletródios na superfície torácica de cada lado do coração às placas horizontais. Quando o vetor varia, o ponto de luz na tela do osciloscópio segue o percurso da extremidade positiva do vetor, inscrevendo desse modo o vetorcardiograma no visor do osciloscópio.

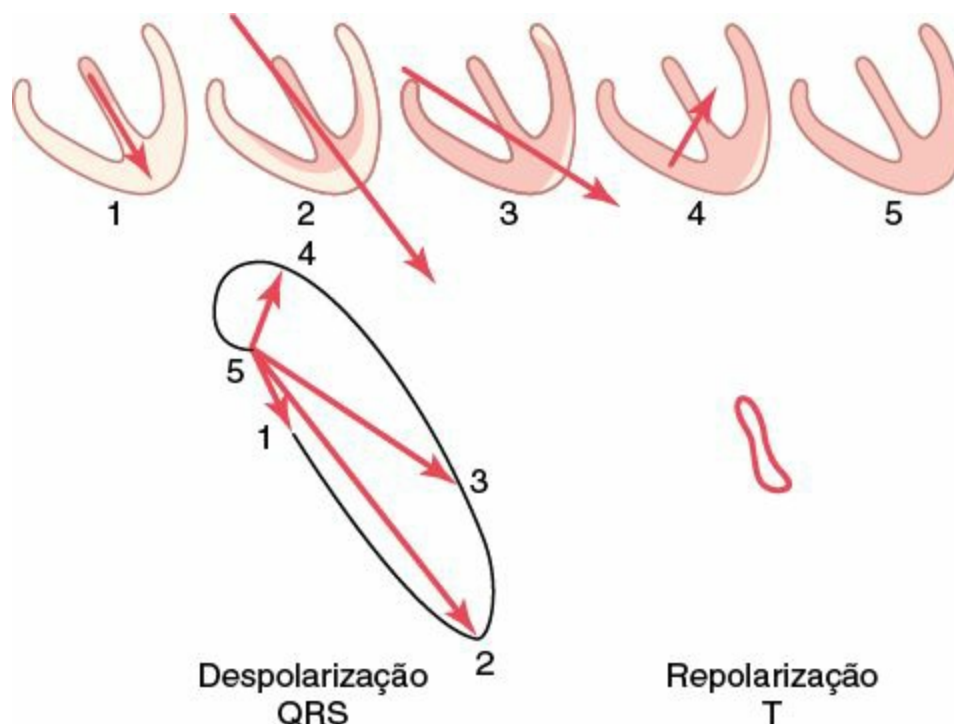



Figura 12-10. Vetorcardiogramas de QRS e T.

EIXO ELÉTRICO MÉDIO DO QRS VENTRICULAR — E SEU SIGNIFICADO

O vetorcardiograma, durante a despolarização ventricular (o vetorcardiograma do QRS) mostrado na Figura 12-10, é de um coração normal. Note nesse vetorcardiograma que a direção predominante dos vetores dos ventrículos durante a despolarização ocorre em direção ao ápice do coração. Isto é, durante a maior parte do ciclo de despolarização ventricular, a direção do potencial elétrico (negativo para positivo) é da base dos ventrículos para o ápice. Essa direção predominante do potencial durante a despolarização é referida como *eixo elétrico médio dos ventrículos*. O eixo elétrico médio dos ventrículos normais é de 59º. Em muitas condições patológicas cardíacas, essa direção se altera de modo pronunciado, às vezes, até para polos opostos do coração.

Determinação do Eixo Elétrico pelas Derivações Eletrocardiográficas Padronizadas

Na prática clínica, usualmente se estima o eixo elétrico do coração por meio das derivações eletrocardiográficas bipolares padronizadas dos membros, em vez de pelo vetorcardiograma. A Figura 12-11 apresenta o método para realizar essa estimativa. Depois de registrar as derivações padronizadas, determinam-se o potencial e a polaridade resultantes nos registros das derivações I e III. Na derivação I da Figura 12-11, o registro é positivo; na derivação III, o registro é preponderantemente positivo, mas negativo durante parte do ciclo. Se alguma parte do registro for negativa, *esse potencial negativo será subtraído da parte positiva do potencial* para determinar o *potencial resultante (ou efetivo)* para essa derivação, como mostrado pela seta à direita do complexo QRS na derivação III. Em seguida, cada potencial resultante para as derivações I e III é marcado nos eixos das respectivas derivações, com a base do potencial no ponto de interseção dos eixos, como mostrado na Figura 12-11.

Se o potencial resultante da derivação I for positivo, ele será marcado com direção positiva ao longo da linha que representa a derivação I. Inversamente, se esse potencial for negativo, ele será marcado na direção negativa. Também para a derivação III, o potencial resultante é representado com sua base no ponto de interseção e, se positivo, é marcado na direção positiva, ao longo da linha representando a derivação III. Se for negativo, será marcado na direção negativa.

Para determinar o vetor do potencial elétrico ventricular médio total do QRS, traçam-se linhas perpendiculares (as linhas tracejadas na figura), pelas pontas das derivações I e III, respectivamente. O ponto de interseção dessas duas linhas perpendiculares representa, por análise vetorial, a ponta do vetor QRS *médio* nos ventrículos, e o ponto de interseção dos eixos das derivações I e III representa a extremidade negativa do vetor médio. Assim, o *vetor QRS médio* é traçado entre esses dois pontos. O potencial médio aproximado gerado pelos ventrículos durante a despolarização é representado pelo comprimento desse vetor QRS médio, e o eixo elétrico médio é representado pela direção do vetor médio. Dessa forma, a orientação do eixo elétrico médio dos ventrículos normais, como determinada na Figura 12-11, é de 59º positivos ($^{+}$59º).

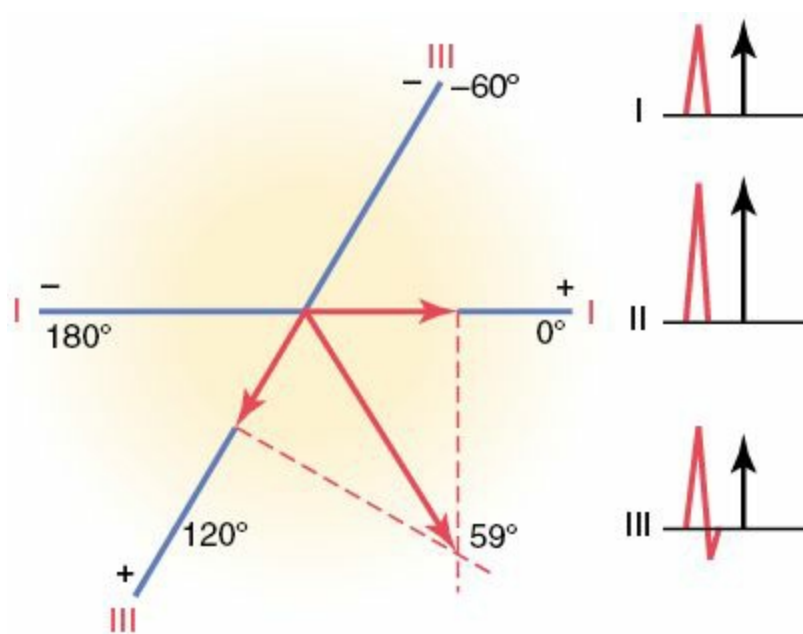



Figura 12-11. Determinação do eixo elétrico médio dos ventrículos por meio de duas derivações eletrocardiográficas (derivações I e III).

Condições Ventriculares Anormais que Causam Desvio de Eixo

Apesar de o eixo elétrico médio dos ventrículos ser, em geral, por volta de 59º, esse eixo pode se desviar mesmo em um coração normal de cerca de 20º até aproximadamente 100º. As causas das variações normais são, em sua maior parte, diferenças anatômicas do sistema de distribuição de Purkinje ou da própria musculatura dos diferentes corações. Entretanto, várias condições cardíacas anormais podem causar desvio do eixo, além dos limites normais, como se segue.

Mudança da Posição do Coração no Tórax. Se o coração está angulado para a esquerda, o eixo elétrico médio do coração também é *desviado para a esquerda*. Esse desvio ocorre (1) ao final de expiração profunda; (2) quando a pessoa se deita, porque o conteúdo abdominal faz pressão para cima, contra o diafragma; e (3) de forma relativamente frequente em pessoas obesas, cujos diafragmas, via de regra, exercem pressão para cima contra o coração por todo o tempo, em consequência do aumento da adiposidade visceral.

Analogamente, a angulação do coração para a direita causa o *desvio* do eixo elétrico médio dos ventrículos *para a direita*. Esse descolamento ocorre (1) ao final de inspiração profunda; (2) quando a pessoa se levanta; e (3) usualmente nas pessoas altas e longilíneas, cujos corações pendem.

Hipertrofia de um Ventrículo. Quando um ventrículo apresenta hipertrofia acentuada, *o eixo do coração é desviado na direção do ventrículo hipertrofiado* por duas razões. Primeira, existe uma quantidade maior de músculo no lado hipertrofiado do coração, em relação ao outro lado, e isso faz com que ocorra geração maior de potencial elétrico nesse lado. Segunda, é necessário mais tempo para que a onda de despolarização passe pelo ventrículo hipertrofiado que pelo ventrículo normal.

Consequentemente, o ventrículo *normal* é despolarizado muito antes que o ventrículo *hipertrofiado*, e essa situação causa grande vetor do lado normal do coração para o lado hipertrofiado, que permanece com forte carga positiva. Assim, o eixo se desvia em direção ao ventrículo hipertrofiado.

Análise Vetorial do Desvio de Eixo para a Esquerda em Decorrência da Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo. AFigura 12-12 mostra as três derivações eletrocadiográficas bipolares padronizadas dos membros. A análise vetorial demonstra desvio à esquerda do eixo, apontando na direção de −15º. Esse é um ECG típico, ocasionada pelo aumento de massa muscular do ventrículo esquerdo. Nesse caso, o desvio do eixo foi causado por *hipertensão* (alta pressão sanguínea arterial), que fez o ventrículo esquerdo se hipertrofiar para poder bombear sangue contra a pressão arterial sistêmica elevada. Ocorre quadro semelhante de desvio do eixo para a esquerda quando o ventrículo esquerdo se hipertrofia, como resultado de *estenose valvar aórtica*, *regurgitação valvar aórtica* ou várias *condições cardíacas congênitas*, nas quais o ventrículo esquerdo aumenta, enquanto o ventrículo direito permanece com tamanho relativamente normal.

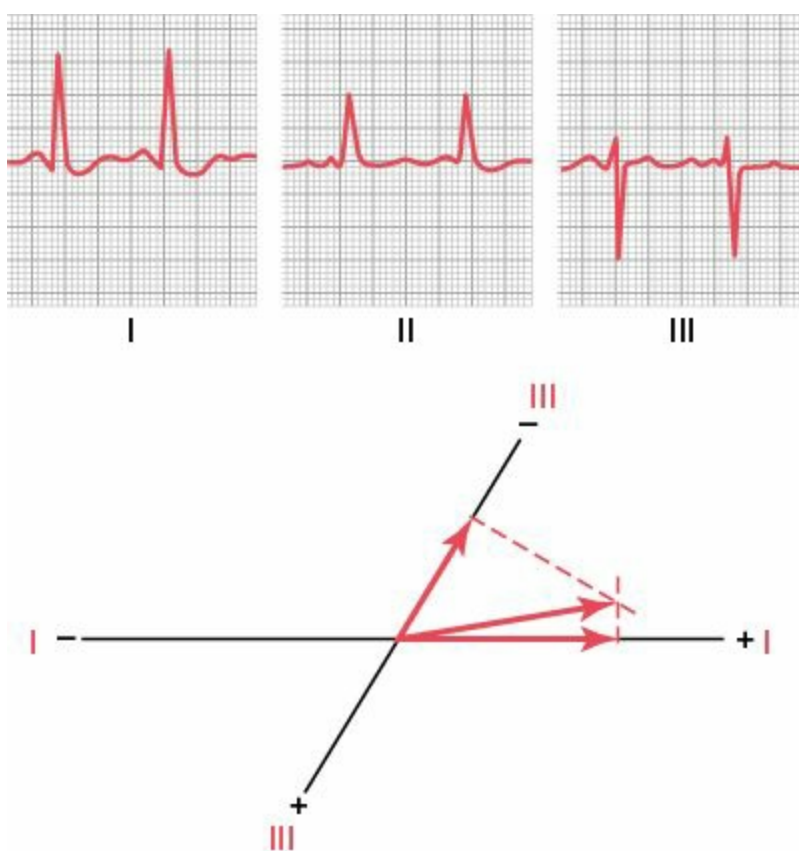



Figura 12-12. Desvio do eixo para a esquerda em um *coração hipertenso (ventrículo esquerdo hipertrófico)*. Note também o complexo QRS discretamente alargado.

Análise Vetorial do Desvio de Eixo para a Direita em Decorrência da Hipertrofia do Ventrículo Direito. O ECG daFigura 12-13 mostra desvio acentuado do eixo para a direita, para eixo elétrico de 170º, que é 111º à direita do eixo ventricular médio do QRS de 59º. O desvio do eixo para a direita, mostrado nessa figura, foi causado por hipertrofia do ventrículo direito, resultante

de *estenose valvar pulmonar congênita*. O desvio do eixo para a direita também pode ocorrer em outras condições cardíacas congênitas, causadoras de hipertrofia do ventrículo direito, como a *tetralogia de Fallot* e o *defeito do septo interventricular*.

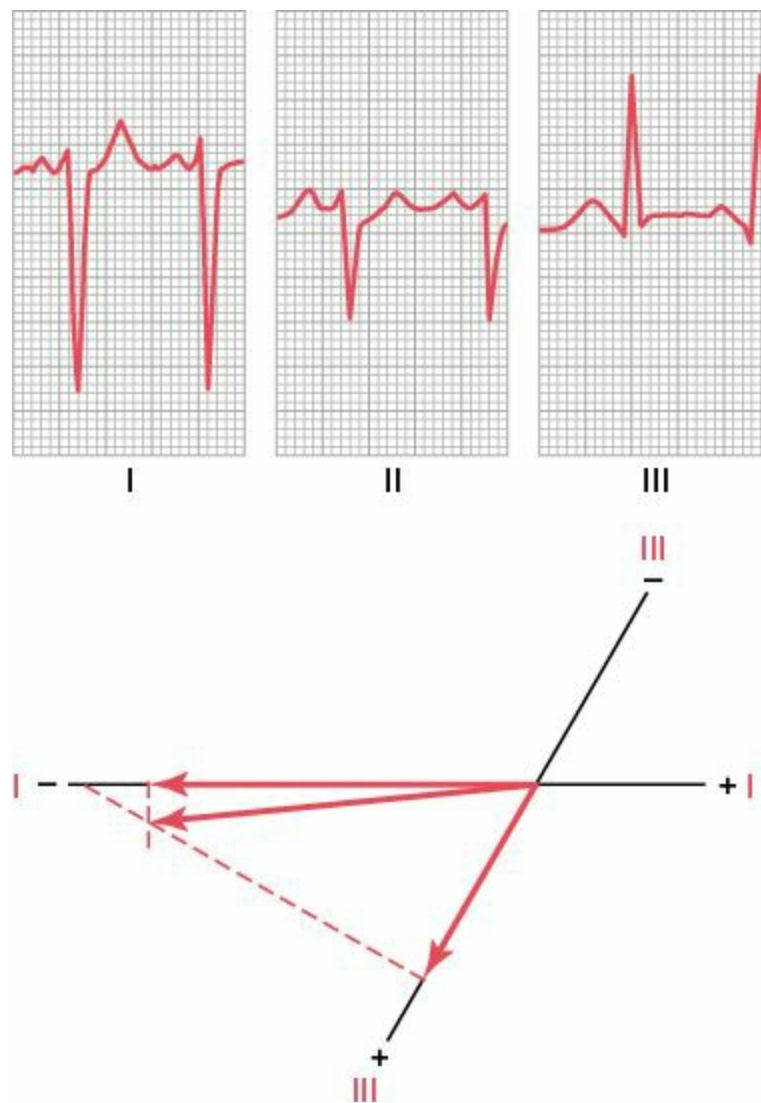



Figura 12-13. Eletrocardiograma de alta voltagem de um indivíduo com *estenose* de *valva pulmonar congênita com hipertrofia ventricular direita*. Também podem ser vistos o intenso desvio do eixo para a direita e o complexo QRS discretamente prolongado.

Bloqueio de Ramo Causa Desvio de Eixo. Normalmente, as paredes laterais dos dois ventrículos se despolarizam quase ao mesmo instante, porque os ramos esquerdo e direito do sistema de Purkinje transmitem o impulso cardíaco, de forma quase simultânea, para as duas paredes ventriculares. Como resultado, os potenciais gerados pelos dois ventrículos (nos dois lados opostos do coração) quase se neutralizam mutuamente. Entretanto, se um dos maiores ramos dos feixes estiver bloqueado, o impulso cardíaco se espalhará pelo ventrículo normal muito antes do que pelo outro. Assim, a despolarização dos dois ventrículos fica muito longe de ser simultânea, e os potenciais de despolarização não se neutralizam mutuamente. Como consequência, ocorre desvio do eixo como se segue.

Análise Vetorial do Desvio do Eixo para a Esquerda no Bloqueio de Ramo Esquerdo. Quando o ramo esquerdo é bloqueado, a despolarização cardíaca se espalha pelo ventrículo direito com rapidez duas ou três vezes maior que pelo ventrículo esquerdo. Por conseguinte, grande porção do ventrículo esquerdo permanece polarizada por até 0,1 segundo após o ventrículo direito ter sido totalmente despolarizado. O ventrículo direito passa a ser eletronegativo, ao passo que o ventrículo esquerdo permanece eletropositivo durante a maior parte do processo de despolarização, e um grande vetor se projeta do ventrículo direito na direção do ventrículo esquerdo. Em outras palavras, há um desvio acentuado do eixo para a esquerda de cerca de −50º, porque a extremidade positiva do vetor aponta na direção do ventrículo esquerdo. Essa situação é mostrada na Figura 12-14, que apresenta um típico desvio do eixo para a esquerda, resultante de bloqueio do ramo esquerdo.

Além do desvio do eixo, devido à lentidão da condução do impulso quando o sistema de Purkinje está bloqueado, a duração do complexo QRS é muito prolongada, em decorrência da extrema lentidão da despolarização no lado afetado do coração. Pode-se ver esse efeito ao notar a largura excessiva das ondas QRS na Figura 12-14. Esse tópico é discutido com mais detalhes adiante, neste Capítulo. Esse complexo QRS extremamente prolongado diferencia o bloqueio de ramo do desvio causado por hipertrofia.

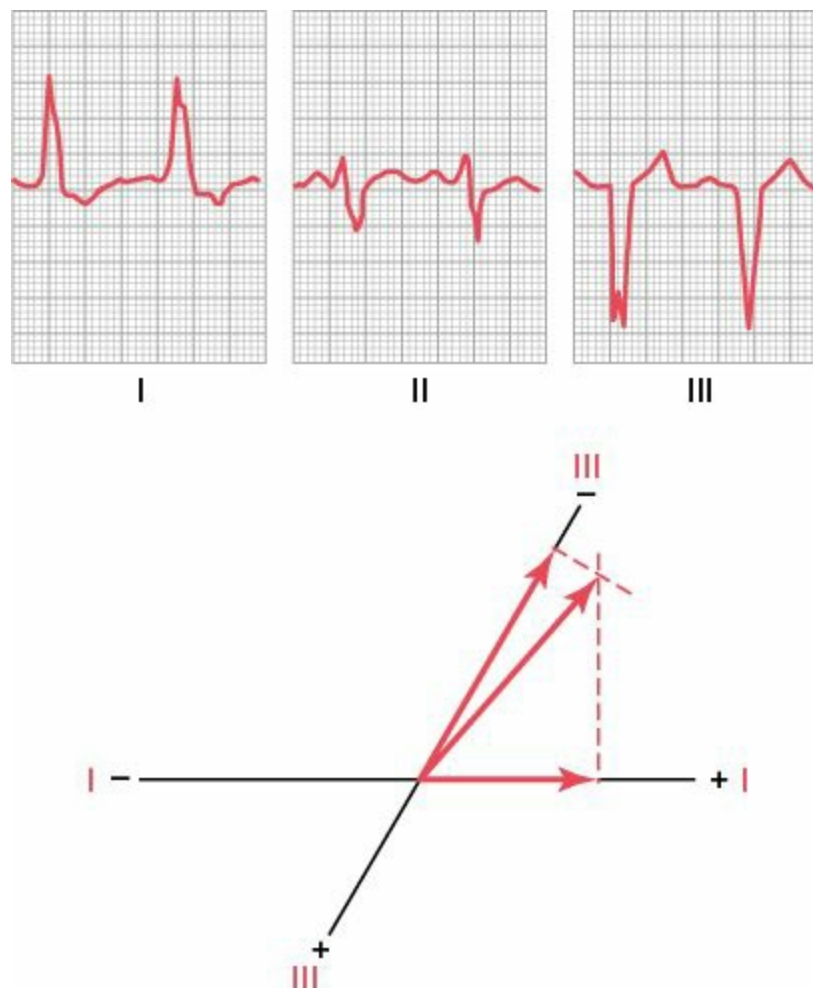



Figura 12-14. Desvio do eixo para a esquerda causado por *bloqueio do ramo esquerdo*. Note também o complexo QRS muito prolongado.

Análise Vetorial do Desvio do Eixo para a Direita no Bloqueio de Ramo Direito. Quando o ramo direito é bloqueado, o ventrículo esquerdo é despolarizado muito mais rápido que o ventrículo direito; então, o lado esquerdo dos ventrículos fica eletronegativo até 0,1 segundo antes do direito. Assim, desenvolve-se grande vetor com sua extremidade negativa na direção do ventrículo esquerdo, e sua extremidade positiva na direção do ventrículo direito. Em outras palavras, ocorre intenso desvio do eixo para a direita. Na Figura 12-15, é mostrado um desvio de eixo para a direita causado por bloqueio do ramo direito; essa análise mostra um eixo de cerca de 105º, no lugar dos 59º normais, e complexo QRS alargado, decorrente da condução lenta.

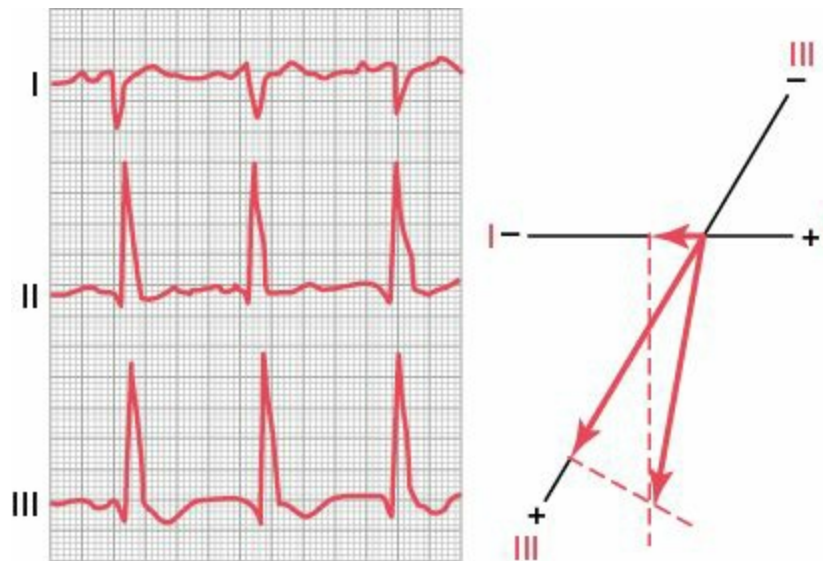



Figura 12-15. Desvio do eixo para a direita causado por *bloqueio do ramo direito*. Note também o complexo QRS muito prolongado.

CONDIÇÕES QUE CAUSAM VOLTAGENS ANORMAIS DO COMPLEXO QRS

Voltagem Aumentada nas Derivações Bipolares Padronizadas dos Membros

Em condições normais, as voltagens nas três derivações bipolares padronizadas dos membros, medidas do pico da onda R ao fundo da onda S, variam entre 0,5 e 2,0 milivolts, com a derivação III usualmente registrando a voltagem mínima, e a derivação II, a máxima. Entretanto, essas relações não são invariáveis, mesmo para o coração normal. Em geral, quando a soma das voltagens de todos os complexos QRS nas três derivações-padrão é maior que 4 milivolts, considera-se que o paciente apresenta ECG de alta voltagem.

Com muita frequência a causa dos complexos QRS de alta voltagem é o aumento da massa muscular do coração que usualmente resulta de *hipertrofia do músculo* em resposta à carga excessiva sobre

uma parte do coração ou a outra. Por exemplo, o ventrículo direito se hipertrofia quando tem de bombear sangue por valva pulmonar estenosada, e o ventrículo esquerdo se hipertrofia nos casos de hipertensão arterial. A quantidade aumentada de músculo gera mais eletricidade em volta do coração. Como resultado, os potenciais elétricos, registrados nas derivações eletrocardiográficas, são muito maiores que os normais, como mostrado nas **Figuras** 12-12 e 12-13.

Voltagem Diminuída no Eletrocardiograma

Voltagem Diminuída Causada por Miopatia Cardíaca. Uma das causas mais comuns de voltagem diminuída do complexo QRS é a série de *antigos infartos miocárdicos* que resultam em *massa muscular diminuída*. Essa condição clínica também faz com que a onda de despolarização se espalhe de forma lenta pelos ventrículos e impeça que grandes porções do coração fiquem maciçamente despolarizadas ao mesmo tempo. Consequentemente, essa condição causa alargamento do complexo QRS, além da diminuição de voltagem. A Figura 12-16 mostra típico ECG de baixa voltagem com alargamento do complexo QRS, que é comum após múltiplos infartos miocárdicos pequenos terem causado atrasos locais da condução de impulso e voltagens reduzidas, devido à perda de massa muscular dos ventrículos.

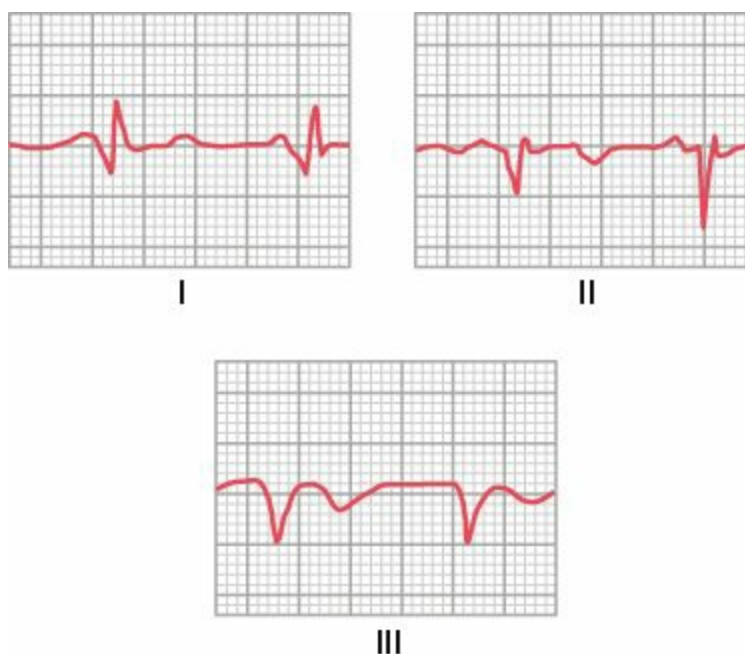



Figura 12-16. Eletrocardiograma de baixa voltagem secundário à lesão local dos ventrículos, causada por *infarto miocárdico prévio*.

Voltagem Diminuída Causada por Condições Circundantes do Coração. Uma das causas mais importantes de voltagem diminuída nas derivações eletrocardiográficas é a presença de *líquido no pericárdio*. Como o líquido extracelular conduz as correntes elétricas com muita facilidade, grande proporção da eletricidade gerada pelo coração é conduzida de uma parte do coração para a

outra pelo líquido pericárdico. Assim, essa efusão efetivamente produz “curto-circuito” dos potenciais elétricos cardíacos, diminuindo as voltagens eletrocardiográficas que atingem as superfícies externas do corpo. O *derrame pleural* menos frequentemente também pode criar “curto-circuito” da eletricidade em volta do coração, de modo que as voltagens na superfície do corpo e nos ECG fiquem diminuídas.

O *enfisema pulmonar* pode diminuir os potenciais eletrocardiográficos, mas por razão diferente do derrame pericárdico. Em indivíduos com enfisema pulmonar, a condução da corrente elétrica pelos pulmões é muito diminuída por causa da quantidade excessiva de ar nos pulmões. Além disso, a cavidade torácica aumenta, e os pulmões tendem a envolver o coração em maior grau que o normal. Como resultado, os pulmões agem como isolante para impedir a dispersão da voltagem elétrica cardíaca para a superfície do corpo, o que produz potenciais eletrocardiográficos diminuídos nas várias derivações.

PADRÕES PROLONGADOS E BIZARROS DO COMPLEXO QRS

A Hipertrofia ou a Dilatação Cardíaca Prolongam o Complexo QRS

O complexo QRS perdura enquanto a despolarização continua a se espalhar pelos ventrículos — isto é, enquanto parte dos ventrículos está despolarizada e o restante ainda está polarizado. Por conseguinte, a *condução prolongada* do impulso pelos ventrículos sempre causa o prolongamento do complexo QRS. Esse prolongamento em geral ocorre quando um ou ambos os ventrículos estão hipertrofiados ou dilatados em virtude do percurso mais longo que o impulso tem de percorrer. O complexo QRS normal dura de 0,06 a 0,08 segundo, enquanto, na hipertrofia ou dilatação do ventrículo direito ou esquerdo, o complexo QRS pode estar prolongado por até 0,09 a 0,12 segundo.

O Bloqueio do Sistema de Purkinje Prolonga o Complexo QRS

Quando as fibras de Purkinje são bloqueadas, o impulso cardíaco deve ser conduzido pelo músculo ventricular, em vez de pela via do sistema de Purkinje. Essa ação diminui a velocidade da condução do impulso a cerca de um terço do normal. Assim, quando ocorre bloqueio completo de um dos ramos, a duração do complexo QRS usualmente aumenta para 0,14 segundo ou ainda mais.

Em geral, o complexo QRS é considerado anormalmente longo quando dura mais de 0,09 segundo; quando ele dura mais de 0,12 segundo, o prolongamento é quase certamente causado por bloqueio patológico em algum ponto do sistema de condução ventricular, como mostrado nos ECG de bloqueio de ramo nas **Figuras** 12-14 e 12-15.

Condições que Causam Complexos QRS Bizarros

Padrões bizarros do complexo QRS, na maioria das vezes, são causados por duas condições: (1) destruição do músculo cardíaco em várias áreas do sistema ventricular, com substituição desse músculo por tecido cicatricial; e (2) múltiplos bloqueios pequenos e locais da condução do impulso em vários pontos do sistema de Purkinje. Como resultado, a condução do impulso cardíaco passa a ser irregular, causando rápidas inversões das voltagens e desvios de eixo. Essa irregularidade geralmente provoca picos duplos ou até mesmo triplos em algumas das derivações eletrocardiográficas, como as mostradas na Figura 12-14.

CORRENTE DE LESÃO

Muitas anormalidades cardíacas distintas, em especial as que lesam o próprio músculo cardíaco, fazem com que, em geral, parte do coração permaneça parcial ou totalmente *despolarizada durante todo o tempo*. Quando essa condição acontece, a corrente flui entre as áreas despolarizadas por patologias e as normalmente polarizadas, mesmo entre os batimentos cardíacos. Essa condição é denominada *corrente de lesão*. Note principalmente que *a parte lesada do coração é negativa, porque essa é a parte que é despolarizada e lança cargas negativas nos líquidos circundantes, enquanto a polaridade do resto do coração é neutra ou positiva*.

Algumas anormalidades causadoras de corrente de lesão são (1) *trauma mecânico*, que às vezes faz com que as membranas celulares permaneçam tão permeáveis que não permitem que ocorra a repolarização; (2) *processos infecciosos* que lesam as membranas musculares; e (3) *isquemia de áreas do músculo cardíaco, causada por oclusões coronarianas locais*, que é de longe a causa mais comum de corrente de lesão no coração. Durante a isquemia, nutrientes suficientes no sangue coronariano não ficam disponíveis para o músculo cardíaco de modo a manter a polarização normal das membranas celulares.

Efeito da Corrente de Lesão no Complexo QRS

Na Figura 12-17, pequena área na base do ventrículo esquerdo foi recentemente infartada (*i. e.*, existe perda do fluxo sanguíneo coronariano). Assim, durante o intervalo T-P — isto é, quando o músculo ventricular normal está totalmente polarizado —, ainda flui uma corrente *negativa* anormal da área infartada na base do ventrículo esquerdo e que se espalha para o restante dos ventrículos.

O vetor dessa “corrente de lesão”, como mostrado no primeiro coração na Figura 12-17, está na direção de cerca de 125º, com a base do vetor, a *extremidade negativa*, voltada para o músculo lesado. Como mostrado na parte inferior da figura, mesmo antes do início do complexo QRS, *esse vetor produz registro inicial na derivação I abaixo da linha de potencial zero*, porque o vetor

projetado da corrente de lesão na derivação I aponta na direção da extremidade negativa do eixo da derivação I. Na derivação II, o registro fica acima da linha, porque o vetor projetado aponta, de forma predominante, para a extremidade positiva da derivação. Na derivação III, o vetor projetado aponta na mesma direção que a extremidade positiva da derivação III, de modo que o registro é positivo. Além disso, como o vetor fica quase exatamente na direção do eixo da derivação III, a voltagem da corrente de lesão na derivação III é muito maior que na derivação I ou II.

À medida que o coração continua em seu processo normal de despolarização, o septo é despolarizado primeiro; em seguida, a despolarização se espalha para baixo, em direção ao ápice, e para trás, em direção às bases dos ventrículos. A última porção dos ventrículos, a ser totalmente despolarizada, é a base do ventrículo direito, porque a base do ventrículo esquerdo já está total e permanentemente despolarizada. Por análise vetorial, os estágios sucessivos da geração do ECG, pela propagação da onda de despolarização pelos ventrículos, podem ser construídos graficamente, como demonstrados na parte inferior da Figura 12-17.

Quando o coração fica totalmente despolarizado, ao final do processo de despolarização (como observado no estágio próximo ao final, na Fig. 12-17), todo o músculo ventricular emcontra-se no estado negativo. Portanto, nesse instante do eletrocardiograma, nenhuma corrente flui dos ventrículos para os eletródios do ECG, porque agora tanto o músculo cardíaco lesado como o músculo que se contrai estão despolarizados.

Depois, à medida que ocorre a repolarização, todo o coração por fim se repolariza, exceto a área de despolarização permanente, na base lesada do ventrículo esquerdo. Assim, a repolarização produz o reaparecimento da corrente de lesão em todas as derivações, como mostrado na extrema direita da Figura 12-17.

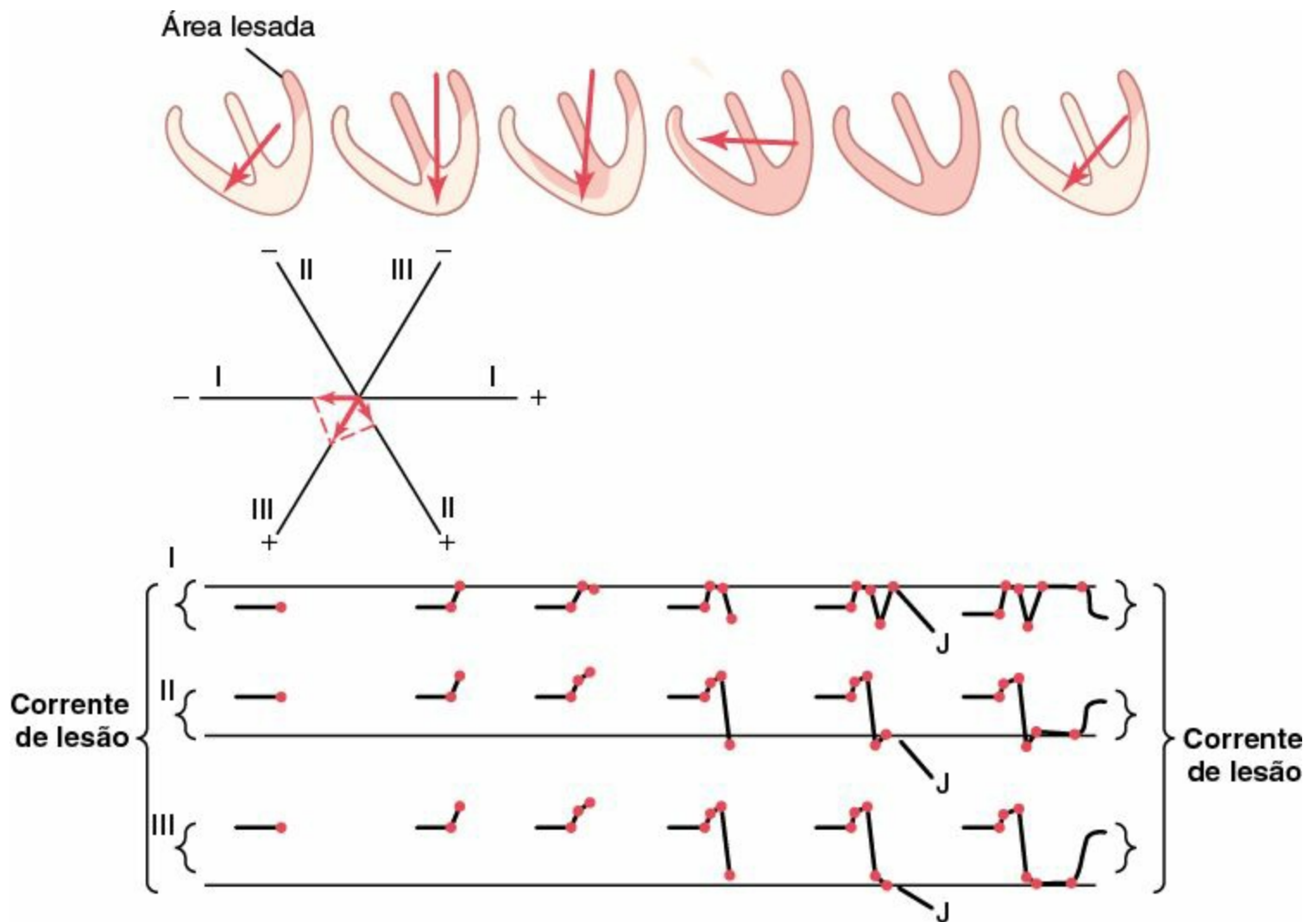



Figura 12-17. Efeito da corrente de lesão no eletrocardiograma.

O "Ponto J" é o Potencial de Referência Zero para Analisar Corrente de Lesão

Pode-se pensar que os aparelhos de ECG poderiam determinar quando não existe corrente fluindo em torno do coração. Entretanto, muitas correntes extras existem no corpo, como correntes advindas dos "potenciais da pele" e das diferenças de concentrações iônicas nos diferentes líquidos do corpo. Assim, quando dois eletródios são conectados entre os braços ou entre um braço e uma perna, essas correntes extras fazem com que seja impossível predeterminar o nível exato de referência zero no ECG.

Por essas razões, o procedimento seguinte deve ser usado para determinar o nível de potencial zero: primeiro, verifica-se *o ponto exato em que a onda de despolarização acaba de completar sua passagem pelo coração*, o que ocorre ao final do complexo QRS. Exatamente nesse ponto, todas as partes dos ventrículos se tornaram despolarizadas, incluindo tanto as partes lesadas como as normais; assim, não existe fluxo de corrente em volta do coração. Mesmo a corrente de lesão desaparece nesse ponto. O potencial do eletrocardiograma nesse instante está no zero. Esse ponto é conhecido como ponto J no ECG, como mostrado na Figura 12-18.

Então, para análise do eixo elétrico do potencial de lesão, causado pela corrente de lesão, é traçada uma linha horizontal no ECG para cada derivação no nível do ponto J. Essa linha horizontal é o *nível de potencial zero* no ECG, referência para a medida de todos os potenciais causados por correntes de lesão.

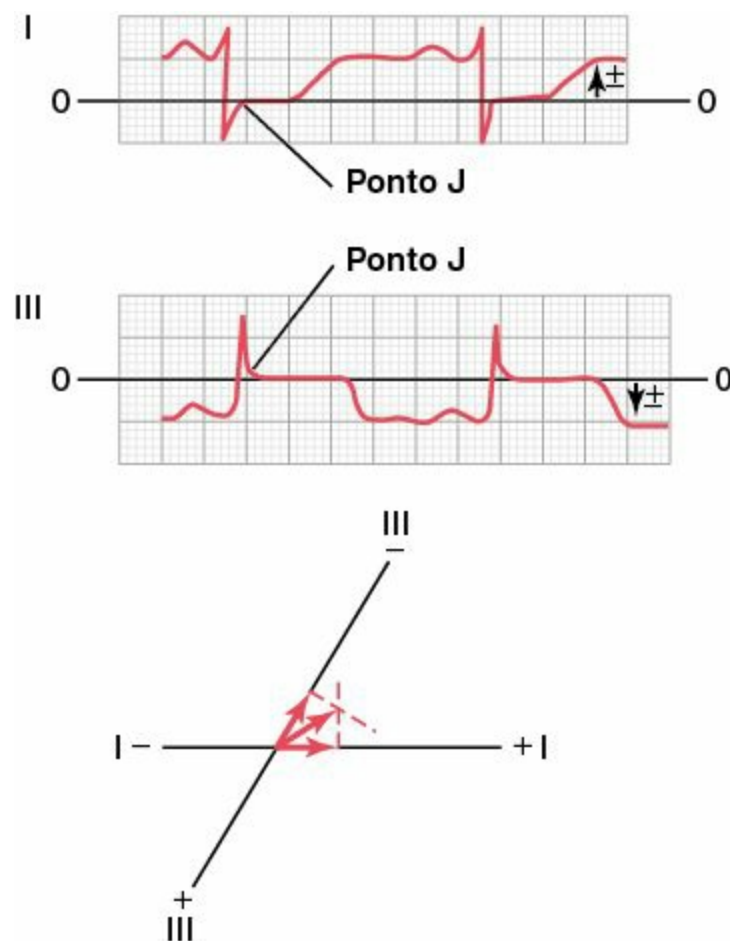



Figura 12-18. Ponto J como potencial de referência zero dos eletrocardiogramas nas derivações I e III. Também, na parte inferior da figura, é mostrado o método para determinar o eixo do potencial de lesão.

Uso do Ponto J para Determinar o Eixo do Potencial de Lesão. A Figura 12-18 mostra ECG (derivações I e III) de coração lesado. Ambos os registros mostram potenciais de lesão. Em outras palavras, o ponto J de cada um desses ECG não está na mesma linha que o segmento T-P. Na figura, foi traçada uma linha horizontal passando pelo ponto J para representar o nível de voltagem zero em cada um desses registros. O potencial de lesão em cada derivação é a diferença entre a voltagem do ECG, imediatamente antes do aparecimento da onda P, e o nível de voltagem zero, determinado pelo ponto J. Na derivação I, a voltagem registrada do potencial de lesão está acima do nível de potencial zero e é, portanto, positiva. Ao contrário, na derivação III, o potencial de lesão está abaixo do nível de voltagem zero e, portanto, é negativo.

Na parte superior da Figura 12-18, estão representados nas coordenadas dessas derivações os respectivos potenciais de lesão nas derivações I e III, e o vetor resultante do potencial de lesão para toda a massa muscular ventricular é determinado por análise vetorial como descrito. Nesse caso, o

vetor resultante se estende do lado direito dos ventrículos, na direção esquerda, e ligeiramente para cima, com eixo de cerca de −30º. Se esse vetor para o potencial de lesão for colocado diretamente sobre os ventrículos, *a extremidade negativa do vetor apontará na direção da área permanentemente despolarizada e "lesada" dos ventrículos*. No exemplo mostrado na Figura 12-18, a área lesada estaria na parede lateral do ventrículo direito.

Obviamente, essa análise é complexa. Entretanto, é essencial que o estudante retorne a ela até entendê-la completamente. Nenhum outro aspecto da análise eletrocardiográfica é mais importante.

Isquemia Coronariana como Causa do Potencial de Lesão

A insuficiência do fluxo sanguíneo para o músculo cardíaco diminui o metabolismo das células musculares por três processos: (1) falta de oxigênio; (2) acúmulo excessivo de dióxido de carbono; e (3) falta de nutrientes. Consequentemente, a repolarização das membranas musculares não pode ocorrer nas áreas de isquemia coronariana grave. Em geral, o músculo cardíaco não morre, porque o fluxo de sangue é suficiente para manter a vida do músculo, ainda que não seja suficiente para permitir a repolarização normal de suas membranas. Enquanto esse estado persistir, um potencial de lesão continua a fluir durante o tempo diastólico (o segmento T-P) de cada ciclo cardíaco.

Ocorre isquemia extrema do músculo cardíaco depois de oclusão coronária, e forte corrente de lesão flui da área infartada dos ventrículos durante o intervalo T-P entre os batimentos cardíacos, como mostrado nas **Figuras** 12-19 e 12-20. Assim, um dos aspectos diagnósticos mais importantes dos ECG registrados após trombose coronariana aguda é a corrente de lesão.

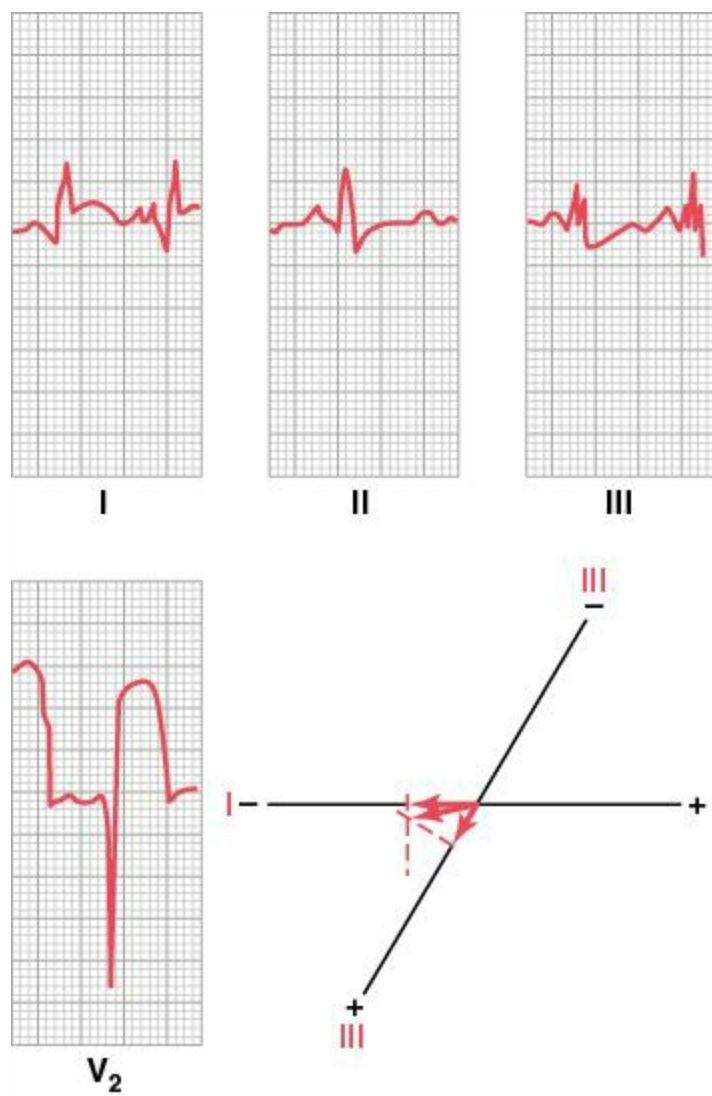



Figura 12-19. Corrente de lesão em *infarto agudo da parede anterior*. Note o intenso potencial de lesão na derivação V_2.

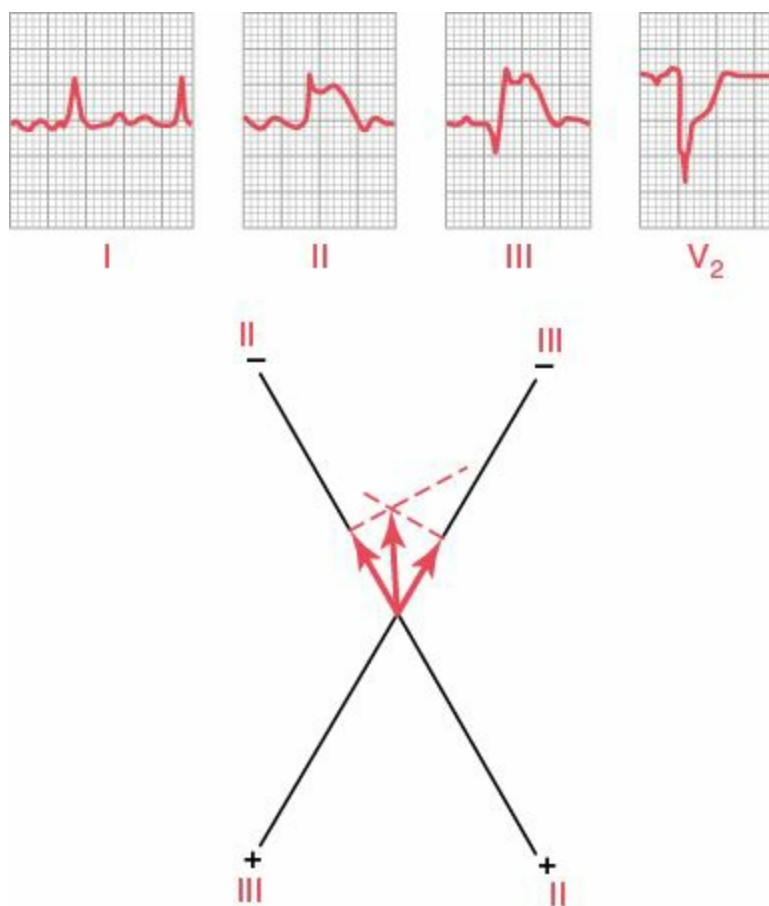



Figura 12-20. Potencial de lesão em *infarto agudo da parte apical da parede posterior*.

Infarto Agudo da Parede Anterior. A Figura 12-19 mostra o ECG nas três derivações bipolares padronizadas dos membros e em uma derivação torácica (derivação V_2), registrado em paciente com infarto agudo da parede anterior do miocárdio. O aspecto diagnóstico mais importante desse ECG é o grande potencial de lesão na derivação torácica V_2. Se for traçada a linha horizontal do potencial zero pelo ponto J nesse eletrocardiograma, será encontrado um forte potencial de lesão *negativo* durante o intervalo T-P, significando que o eletródio torácico na parte anterior do coração está em área de potencial fortemente negativo. Em outras palavras, a extremidade negativa do vetor do potencial de lesão nesse coração está contra a parede torácica anterior. Isso significa que a corrente de lesão está emanando da parede anterior dos ventrículos, o que diagnostica essa condição como *infarto da parede anterior*.

Quando se analisam os potenciais de lesão, nas derivações I e III, encontra-se um potencial negativo na derivação I e um potencial positivo na derivação III. Esse achado significa que o vetor resultante do potencial de lesão no coração está em cerca de $^{+}150^{\circ}$, com a extremidade negativa apontando para o ventrículo esquerdo e a extremidade positiva apontando para o ventrículo direito. Portanto, nesse ECG em particular, a corrente de lesão está vindo principalmente do ventrículo esquerdo e da parede anterior do coração. Assim, conclui-se que esse infarto da parede anterior quase certamente foi causado por trombose do ramo descendente anterior da artéria coronária esquerda.

Infarto da Parede Posterior. A Figura 12-20 mostra as três derivações bipolares-padrão dos membros e uma derivação torácica (derivação V_2) de paciente com infarto da parede posterior. O principal aspecto diagnóstico desse ECG está também na derivação torácica. Se for traçada uma linha de referência de potencial zero pelo ponto J nessa derivação, fica de pronto aparente que, durante o intervalo T-P, o potencial da corrente de lesão é positivo. Isso significa que a extremidade positiva do vetor está na direção da parede torácica anterior, e a extremidade negativa (extremidade lesada do vetor) aponta para fora da parede torácica. Em outras palavras, a corrente de lesão está vindo da parte de trás do coração, oposta à parede torácica anterior, que é a razão para que esse tipo de ECG seja a base para diagnosticar infarto da parede posterior.

Se forem analisados os potenciais de lesão nas derivações II e III da Figura 12-20, estará aparente que o potencial de lesão é negativo em ambas as derivações. Por análise vetorial, como mostrado na figura, vê-se que o vetor resultante do potencial de lesão é de cerca de −95º, com a extremidade negativa apontando para baixo e a extremidade positiva apontando para cima. Assim, devido ao fato de o infarto, como indicado na derivação torácica, encontrar-se na parede posterior do coração e, conforme indicado pelos potenciais de lesão nas derivações II e III, estar na porção apical do coração, infere-se que esse infarto está perto do ápice na parede posterior do ventrículo esquerdo.

Infarto em Outras Partes do Coração. Com o uso dos mesmos procedimentos demonstrados nas discussões anteriores dos infartos das paredes anterior e posterior, é possível determinar o local de qualquer área infartada causadora de corrente de lesão, independentemente de qual parte do coração está envolvida. Fazendo tais análises vetoriais, deve ser lembrado que *a extremidade positiva do vetor do potencial de lesão aponta na direção do músculo cardíaco normal, e a extremidade negativa aponta na direção da porção lesada do coração que está gerando a corrente de lesão*.

Recuperação da Trombose Coronariana Aguda. A Figura 12-21 exibe a derivação torácica V_3 de paciente com infarto agudo de parede posterior, demonstrando as variações no ECG a partir do dia do ataque, 1 semana depois, 3 semanas depois e, finalmente, 1 ano depois. Por esse ECG, pode-se ver que o potencial de lesão é forte, imediatamente após o ataque agudo (o segmento T-P é deslocado positivamente em relação ao segmento S-T). Entretanto, após cerca de 1 semana, o potencial de lesão diminuiu consideravelmente e, depois de 3 semanas, não existe mais. Depois disso, o ECG não se altera muito durante o ano seguinte. Esse é o padrão usual de recuperação de infarto agudo do miocárdio de grau moderado, mostrando que o *novo fluxo sanguíneo coronariano colateral* se desenvolve o suficiente para restabelecer nutrição apropriada para a maior parte da área infartada.

Em pacientes com infarto do miocárdio, a área infartada nunca volta a desenvolver um aporte

sanguíneo coronariano adequado. Geralmente, parte do músculo cardíaco morre, mas se o músculo não morrer ele continuará a mostrar um potencial de lesão enquanto a isquemia persistir, em particular durante o exercício, quando o coração está sobrecarregado.

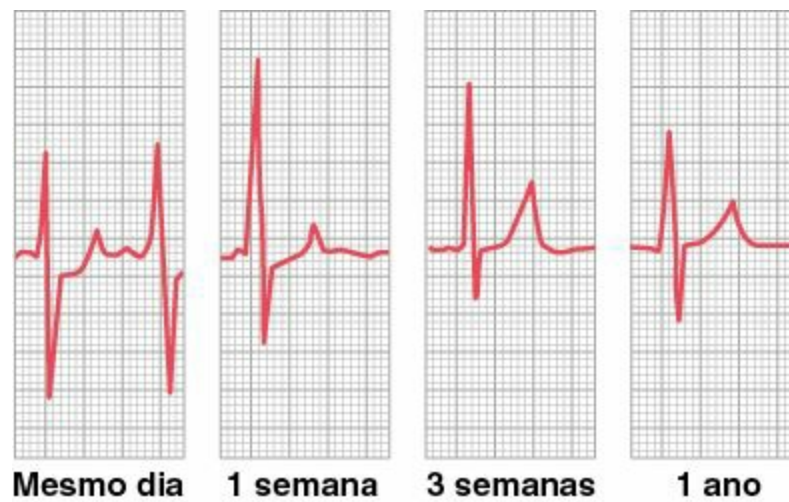



Figura 12-21. Recuperação do miocárdio após *infarto moderado da parede posterior*, mostrando o desaparecimento do potencial de lesão que está presente no primeiro dia depois do infarto e ainda presente, de forma discreta, após 1 semana.

Infarto Miocárdico Antigo Recuperado. A Figura 12-22 mostra as derivações I e III depois *de infarto anterior* e as derivações I e III depois de *infarto posterior*, cerca de 1 ano depois do ataque agudo. Os registros mostram o que poderiam ser chamadas de configurações "ideais" do complexo QRS nesses tipos de infarto miocárdico recuperado. Em geral, desenvolve-se a onda Q no início do complexo QRS na derivação I no infarto anterior por causa da perda de massa muscular na parede anterior do ventrículo esquerdo, ao passo que, no infarto posterior, a onda Q se desenvolve na derivação III pela perda de músculo na parte apical posterior do ventrículo.

Essas configurações não são certamente encontradas em todos os casos de infarto cardíaco antigo. Perda local de músculo e pontos locais de bloqueio na condução do sinal cardíaco podem causar padrões de QRS muito bizarros (p. ex., ondas Q especialmente proeminentes), voltagem reduzida e alargamento do QRS.

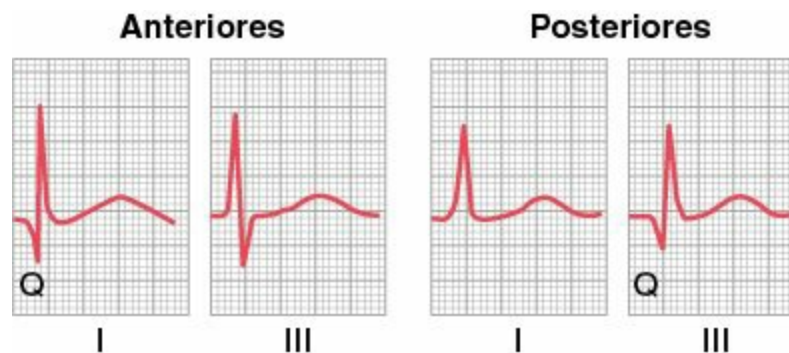



Figura 12-22. Eletrocardiogramas de infarto das paredes anteriores e posteriores que ocorreram há cerca de 1 ano, mostrando a onda Q na derivação I no infarto de parede anterior e a onda Q na derivação III no *infarto da parede posterior*.

Corrente de Lesão na Angina Pectoris. "Angina *pectoris*" significa dor vinda do coração, sentida nas regiões peitorais do tórax superior. Essa dor usualmente se irradia para o lado esquerdo do pescoço e para baixo, no braço esquerdo. Tipicamente, a dor é causada por isquemia moderada do coração. Em geral, a dor não é sentida enquanto a pessoa está em repouso, mas logo que ela sobrecarrega o coração a dor aparece.

Às vezes, aparece potencial de lesão no ECG durante uma crise grave de angina *pectoris*, porque a insuficiência coronariana passa a ser suficientemente intensa para impedir a repolarização adequada de algumas áreas do coração durante a diástole.

ANORMALIDADES DA ONDA T

Antes, neste Capítulo, foi apontado que a onda T é normalmente positiva em todas as derivações bipolares-padrão dos membros e que isso é causado pela repolarização do ápice e das superfícies externas dos ventrículos, antes das superfícies intraventriculares. Isto é, a onda T fica anormal quando não ocorre a sequência normal da repolarização. Vários fatores podem alterar essa sequência de repolarização.

Efeito da Condução Lenta da Onda de Despolarização nas Características da Onda T

Voltando para a Figura 12-14, nota-se que o complexo QRS é considerado alargado (prolongado). A razão para esse alargamento é o *retardo da condução no ventrículo esquerdo*, resultante do bloqueio do ramo esquerdo. Essa condução retardada faz com que o ventrículo esquerdo fique despolarizado cerca de 0,08 segundo após a despolarização do ventrículo direito, o que dá grande vetor QRS médio *para a esquerda*. Entretanto, os períodos refratários das massas musculares ventriculares esquerda e direita não são muito diferentes uns dos outros. Portanto, o ventrículo direito começa a se repolarizar muito antes do ventrículo esquerdo; isso causa forte positividade no ventrículo direito e negatividade no ventrículo esquerdo, no momento em que a onda T está se desenvolvendo. Em outras palavras, o eixo médio da onda T está agora desviado *para a direita*, o que é contrário ao eixo elétrico médio do complexo QRS no mesmo ECG. Assim, quando a condução do impulso de despolarização pelos ventrículos é muito retardada, a onda T tem quase sempre polaridade oposta à do complexo QRS.

Despolarização Encurtada em Porções do Músculo Ventricular Pode Causar Anormalidades da Onda T

Se a base dos ventrículos tiver período de despolarização anormalmente curto, isto é, um potencial de ação encurtado, a repolarização dos ventrículos não começará no ápice como ocorre

normalmente. Em vez disso, a base dos ventrículos se repolarizaria antes do ápice, e o vetor de repolarização apontaria do ápice em direção à base do coração, oposto ao vetor padrão de repolarização. Consequentemente, a onda T em todas as três derivações-padrão seria negativa, em vez de positiva. Assim, o simples fato de que a base dos ventrículos tem período encurtado de despolarização é suficiente para causar mudanças pronunciadas na onda T, até mesmo a ponto de alterar toda a polaridade da onda T, como mostrado na Figura 12-23.

Isquemia leve é de longe a causa mais comum de encurtamento da despolarização do músculo cardíaco, porque esta condição clínica aumenta o fluxo de corrente pelos canais de potássio. Quando a isquemia ocorre em apenas uma área do coração, o período de despolarização dessa área diminui sem proporção às outras áreas. Como resultado, podem ocorrer alterações definidas da onda T. A isquemia pode resultar de oclusão coronariana progressiva crônica; oclusão coronariana aguda; ou insuficiência coronariana relativa, como a que ocorre durante o exercício.

Modo de detectar insuficiência coronariana leve é fazer o paciente se exercitar e registrar o ECG, reparando quando ocorrem alterações das ondas T. Essas alterações das ondas T não precisam ser específicas, porque qualquer alteração na onda T, em qualquer derivação — inversão, por exemplo, ou onda bifásica —, é, em geral, evidência suficiente de que alguma parte do músculo ventricular está com período de despolarização desproporcional ao resto do coração, causado por insuficiência coronariana leve a moderada.

Figura 12-23. Onda T invertida, resultante de *isquemia leve na base dos ventrículos*.

Efeito de Digitálicos na Onda T. Como discutido no Capítulo 22, os digitálicos são fármacos que podem ser usados na insuficiência coronariana para aumentar a força da contração muscular cardíaca. Entretanto, quando são ministradas superdosagens de digitálicos, a duração da despolarização em parte dos ventrículos pode ficar aumentada, desproporcionalmente às outras partes. Como resultado, mudanças inespecíficas, como inversão da onda T ou ondas T bifásicas, podem ocorrer em uma ou mais derivações eletrocardiográficas. A onda T bifásica, causada por administração excessiva de digitálicos, é mostrada naFigura 12-24. Assim, alterações da onda T durante administração de digitálicos são, em geral, os sinais mais precoces de intoxicação digitálica.

Figura 12-24. Onda T bifásica, causada por *intoxicação digitálica*.

Bibliografia

Veja as referências do Capítulo 13.

CAPÍTULO 13

Arritmias Cardíacas e sua Interpretação Eletrocardiográfica

Alguns dos tipos mais preocupantes de mau funcionamento cardíaco ocorrem como resultado de ritmo cardíaco anormal. Por exemplo, algumas vezes o batimento dos átrios não é coordenado com o batimento dos ventrículos; assim, os átrios já não funcionam como bombas de escorva para os ventrículos.

A finalidade deste Capítulo é discutir a fisiologia das arritmias cardíacas comuns e seus efeitos sobre o bombeamento cardíaco, bem como seu diagnóstico por eletrocardiografia. As causas das arritmias cardíacas geralmente são combinações das seguintes anormalidades da ritmicidade-sistema de condução do coração:

- Ritmicidade anormal do marca-passo.
- Mudança do marca-passo do nodo sinusal para outro ponto do coração.
- Bloqueios, em diferentes pontos, da propagação do impulso no coração.
- Vias anormais de transmissão dos impulsos no coração.
- Geração espontânea de impulsos falsos em quase qualquer parte do coração.

RITMOS SINUSAIS ANORMAIS

Taquicardia

O termo “taquicardia” significa *frequência cardíaca rápida*, geralmente definida como acima de 100

batimentos/min no adulto. O eletrocardiograma (ECG), registrado em paciente com taquicardia, é mostrado na Figura 13-1. Esse ECG é normal, exceto que a frequência cardíaca determinada pelos intervalos de tempo entre os complexos QRS é de cerca de 150 batimentos por minuto, em lugar dos normais 72 por minuto.

Algumas causas da taquicardia incluem aumento da temperatura corporal, estimulação do coração pelos nervos simpáticos ou patologias tóxicas do coração.

Em geral, a frequência cardíaca aumenta em torno de 10 batimentos/min para cada grau Farenheit (18 batimentos por grau Celsius) de aumento da temperatura corporal, até a temperatura em torno de (105 °F) 40,5 °C; acima desse valor, a frequência cardíaca pode diminuir em virtude da debilidade progressiva do músculo cardíaco em decorrência da febre. A febre causa taquicardia, porque o aumento da temperatura aumenta a intensidade do metabolismo do nodo sinusal, que por sua vez aumenta, de forma direta, sua excitabilidade e a frequência de seu ritmo.

Muitos fatores podem fazer com que o sistema nervoso simpático excite o coração, como discutido em muitos pontos deste texto. Por exemplo, quando o paciente permanece com uma perda de sangue intensa, a estimulação reflexa simpática do coração costuma aumentar a frequência cardíaca para 150 a 180 batimentos/min.

O simples enfraquecimento do miocárdio geralmente aumenta a frequência cardíaca, porque o coração enfraquecido não bombeia sangue para a árvore arterial com intensidade normal, e esse fenômeno provoca reduções na pressão arterial, desencadeando reflexos simpáticos para aumentar a frequência cardíaca.

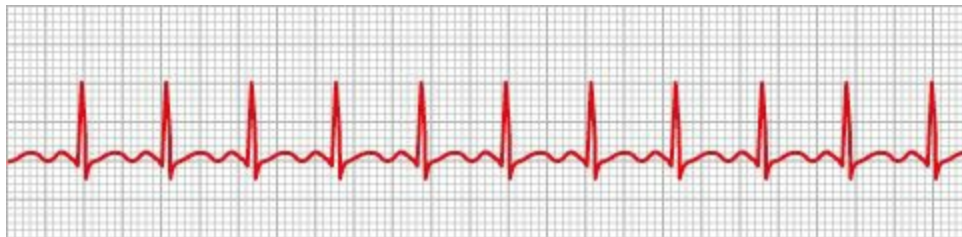



Figura 13-1. Taquicardia sinusal (derivação I).

Bradicardia

O termo "bradicardia" significa frequência cardíaca lenta, em geral definida como menos de 60 batimentos/min. A bradicardia é demonstrada pelo ECG da Figura 13-2.

Figura 13-2. Bradicardia sinusal (derivação III).

Bradicardia em Atletas. O coração do atleta bem treinado é muitas vezes maior e consideravelmente mais forte que o de pessoa normal, permitindo que o coração do atleta bombeie grande débito sistólico por batimento, até mesmo durante os períodos de repouso. Quando o atleta está em repouso, quantidades excessivas de sangue bombeadas para a árvore arterial a cada batimento desencadeiam reflexos circulatórios de *feedback* ou outros efeitos para provocar a bradicardia.

A Estimulação Vagal Causa Bradicardia. Qualquer reflexo circulatório que estimule o nervo vago causa liberação de acetilcolina pelas terminações vagais no coração, produzindo assim efeito parassimpático. Talvez, o exemplo mais notável desse fenômeno ocorra em pacientes com *síndrome do seio carotídeo*. Nesses pacientes, os receptores de pressão (barorreceptores), na região do seio carotídeo das paredes da artéria carótida, são excessivamente sensíveis. Portanto, até pressão externa leve no pescoço desencadeia forte reflexo barorreceptor com intensos efeitos vagais da acetilcolina sobre o coração, incluindo bradicardia extrema. Na verdade, algumas vezes esse reflexo é tão potente que na realidade para o coração por 5 a 10 segundos.

Arritmia Sinusal

A Figura 13-3 mostra registro de *cardiotacômetro* da frequência cardíaca, a princípio durante respiração normal e depois (na segunda metade do registro) durante respiração profunda. O cardiotacômetro é um instrumento que registra, *pela altura dos potenciais em ponta (*spikes) *sucessivos*, a duração do intervalo entre os complexos QRS sucessivos no ECG. Observe, nesse registro, que a frequência cardíaca aumentou e diminuiu por não mais que 5% durante a respiração calma (mostrado na metade esquerda do registro). Depois, *durante a respiração profunda*, a frequência cardíaca aumentou e diminuiu a cada ciclo respiratório por até 30%.

A arritmia sinusal pode decorrer de qualquer das muitas condições circulatórias que alteram as forças dos sinais dos nervos simpáticos e parassimpáticos para o nodo sinusal do coração. O tipo "respiratório" de arritmia sinusal, como mostrado na Figura 13-3, resulta principalmente do "transbordamento" (*spillover)* de sinais, do centro respiratório bulbar para o centro vasomotor adjacente, durante os ciclos inspiratório e expiratório da respiração. Os sinais de transbordamento causam alternância entre aumento e diminuição do número de impulsos transmitidos pelos nervos simpáticos e vago para o coração.

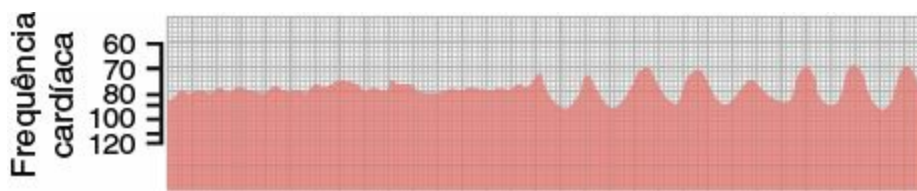



Figura 13-3. Arritmia sinusal, registrada por cardiotacômetro. À esquerda está o registro quando o indivíduo estava respirando normalmente; à direita, quando respirava profundamente.

RITMOS ANORMAIS QUE DECORREM DE BLOQUEIO DOS SINAIS CARDÍACOS NAS VIAS DE CONDUÇÃO INTRACARDÍACAS

Bloqueio Sinoatrial

Em raros casos, o impulso do nodo sinusal é bloqueado antes de entrar no músculo atrial. Esse fenômeno é apresentado na Figura 13-4, que mostra a interrupção abrupta das ondas P com a resultante parada dos átrios. No entanto, os ventrículos assumem novo ritmo pela geração espontânea do impulso, geralmente no nodo atrioventricular (AV); assim, a frequência do complexo QRS-T ventricular fica mais lenta, entretanto sem se alterar de outras maneiras.

Figura 13-4. Bloqueio nodal sinoatrial (*SA*) com ritmo nodal atrioventricular durante o período de bloqueio (derivação III).

Bloqueio Atrioventricular

O único meio pelo qual os impulsos normalmente podem passar dos átrios para os ventrículos é pelo *feixe AV*, também conhecido como *feixe de His*. As condições que podem diminuir a frequência da condução dos impulsos por esse feixe ou bloquear de forma total essa condução são as seguintes:

1. A *isquemia do nodo AV ou das fibras do feixe AV* muitas vezes retarda ou bloqueia a condução dos átrios para os ventrículos. A insuficiência coronariana pode causar isquemia do nodo AV e do feixe AV, do mesmo modo que pode causar isquemia do miocárdio.
2. A *compressão do feixe AV*, por tecido cicatricial ou por partes calcificadas do coração, pode deprimir ou bloquear a condução dos átrios para os ventrículos.
3. A *inflamação do nodo AV ou do feixe AV* pode deprimir a condução dos átrios para os ventrículos. A inflamação resulta frequentemente de diferentes tipos de miocardite, causados por exemplo por difteria ou febre reumática.

4. *Estimulação extrema do coração pelos nervos vagos*, em raros casos bloqueia a condução de impulsos pelo nodo AV. Essa excitação vagal ocasionalmente resulta da forte estimulação dos barorreceptores em pessoas com *síndrome do seio carotídeo*, já discutida em relação à bradicardia.

Bloqueio Atrioventricular Incompleto

Intervalo P-R (ou P-Q) Prolongado — Bloqueio de Primeiro Grau. O intervalo usual de tempo entre o *início* da onda P e o *início* do complexo QRS é cerca de 0,16 segundo, quando o coração está batendo na frequência normal. Esse chamado *intervalo P-R* geralmente fica mais curto com batimentos cardíacos mais rápidos e mais longos com batimentos cardíacos mais lentos. Em geral, quando o intervalo P-R aumenta por mais de 0,20 segundo, diz-se que o intervalo P-R é prolongado e que o paciente tem *bloqueio atrioventricular incompleto de primeiro grau*.

A Figura 13-5 mostra ECG com intervalo P-R prolongado; o intervalo, nesse caso, é aproximadamente 0,30 segundo, em vez de 0,20 ou menos, que é o normal. Desse modo, o bloqueio de primeiro grau é definido como o *retardo* de condução dos átrios para os ventrículos, mas não como bloqueio real da condução. O intervalo P-R quase nunca aumenta acima de 0,35 a 0,45 segundo, porque, com essa duração, a condução pelo feixe AV ficaria deprimida de tal modo que cessaria inteiramente. Uma maneira de determinar a gravidade de algumas doenças cardíacas — por exemplo, a *cardiopatia reumática aguda* — é a medida do intervalo P-R.

Figura 13-5. Intervalo P-R prolongado, causado por bloqueio atrioventricular de primeiro grau (derivação II).

Bloqueio de Segundo Grau. Quando a condução do feixe AV fica suficientemente lenta para aumentar o intervalo P-R para 0,25 a 0,45 segundo, o potencial de ação algumas vezes é forte o suficiente para atravessar o feixe até os ventrículos e outras vezes não o é. Nesse caso, ocorrerá a onda P atrial, mas não a onda QRS-T, e se diz que há "batimentos bloqueados" (perdidos) dos ventrículos. Essa patologia é chamada *bloqueio cardíaco de segundo grau*.

Existem dois tipos de bloqueio AV de segundo grau: tipo I (também conhecido como *periodicidade de Wenckebach*) e tipo II. O bloqueio do tipo I se caracteriza pelo prolongamento progressivo do intervalo PR até que se perca uma batida ventricular, seguida do reinício do P-R e a repetição do ciclo anormal. Um bloqueio do tipo I é provocado quase sempre por uma anomalia do nódulo AV. Na

maioria dos casos, esse tipo de bloqueio é benigno e não necessita de qualquer tratamento específico.

No bloqueio de tipo II, em geral, existe um número fixo de ondas P não conduzidas por cada complexo QRS. Por exemplo, um bloqueio 2:1 implica que existem duas ondas P por cada complexo QRS. Em outras ocasiões podem desenvolver ritmos de 3:2 ou 3:1. O bloqueio do tipo II costuma ser provocado por uma anomalia do feixe do sistema de His-Purkinje e pode requerer a implantação de marca-passo para evitar a progressão a um bloqueio completo e uma parada cardíaca.

A Figura 13-6 mostra intervalos P-R de 0,30 segundo, além de batimento ventricular bloqueado em decorrência de falha de condução dos átrios para os ventrículos.

Figura 13-6. Bloqueio atrioventricular de segundo grau mostrando falha ocasional dos ventrículos de receber os sinais excitatórios (derivação V_3).

Bloqueio AV Completo (Bloqueio de Terceiro Grau). Quando a patologia causadora da condução anormal no nodo A-V ou no feixe AV é grave, ocorre bloqueio completo do impulso dos átrios para os ventrículos. Nesse caso, os ventrículos estabelecem espontaneamente seu próprio sinal, em geral originado no nodo AV ou no feixe AV distal ao bloqueio. Portanto, as ondas P se dissociam dos complexos QRS-T, como mostrado na Figura 13-7. Observe que a frequência *do ritmo dos átrios* nesse ECG é cerca de 100 batimentos por minuto, enquanto a *frequência dos batimentos ventriculares* é inferior a 40 por minuto. Além disso, não existe relação entre o ritmo das ondas P e o dos complexos QRS-T, porque os ventrículos "escaparam" do controle pelos átrios e estão batendo em sua própria frequência natural, controlados, mais frequentemente, por sinais rítmicos gerados distalmente ao nodo AV ou ao feixe AV onde o bloqueio ocorre.

Figura 13-7. Bloqueio atrioventricular completo (derivação II).

Síndrome de Stokes-Adams — Escape Ventricular. Em alguns pacientes com bloqueio AV, o

bloqueio total vem e vai, isto é, impulsos são conduzidos dos átrios para os ventrículos por certo tempo e depois, subitamente, os impulsos não mais são conduzidos. A duração do bloqueio pode ser de alguns segundos, alguns minutos, algumas horas, semanas ou mais, antes que a condução reapareça. Essa patologia ocorre em corações com isquemia limítrofe (*borderline*) do sistema de condução.

A cada vez que é interrompida a condução AV, os ventrículos frequentemente não iniciam seus próprios batimentos até depois de um retardo de 5 a 30 segundos. Isso resulta do fenômeno chamado *supressão por sobremarcha* (overdrive supression). Essa supressão por sobremarcha significa que a excitabilidade ventricular é suprimida a princípio em estado de supressão, porque os ventrículos estavam sendo ativados pelos átrios com frequência maior que a frequência natural de seu ritmo. No entanto, depois de alguns segundos, alguma parte do sistema de Purkinje, além do bloqueio em geral na parte distal do nodo AV adiante do ponto bloqueado no nodo ou no feixe AV, começa a gerar descargas rítmicas, na frequência de 15 a 40 vezes por minuto, atuando como marca-passo dos ventrículos. Esse fenômeno é chamado *escape ventricular*.

Como o cérebro não pode permanecer ativo por mais de 4 a 7 segundos sem irrigação sanguínea, a maioria das pessoas desmaia alguns segundos depois de ocorrido o bloqueio completo, porque o coração não bombeia sangue por 5 a 30 segundos até que os ventrículos "escapem". Depois do escape, contudo, os ventrículos com batimentos lentos (tipicamente batendo, a menos de 40 batimentos por minuto), em geral, bombeiam sangue suficiente para permitir a recuperação rápida do desmaio e depois sustentar a pessoa. Esses desmaios periódicos são conhecidos como *síndrome de Stokes-Adams*.

Ocasionalmente, a duração do intervalo de parada ventricular no início do bloqueio completo é longa o bastante para ser prejudicial à saúde do paciente ou até causar a morte. Por consequência, a maioria desses pacientes recebe um *marca-passo artificial*, pequeno estimulador elétrico operado por bateria, implantado sob a pele e com eletródios usualmente conectados ao ventrículo direito. Esse marca-passo produz impulsos rítmicos contínuos para os ventrículos.

Bloqueio Intraventricular Incompleto — Alternância Elétrica

A maioria dos mesmos fatores que podem causar bloqueio AV também pode bloquear a condução de impulsos no sistema de Purkinje ventricular periférico. A Figura 13-8 mostra a patologia conhecida como *alternância elétrica*, que resulta de bloqueio intraventricular parcial de batimentos cardíacos alternados. Esse ECG mostra também *taquicardia* (frequência cardíaca rápida), que provavelmente foi a razão para ter ocorrido o bloqueio, porque, quando a frequência cardíaca é rápida, pode não ser possível para algumas partes do sistema de Purkinje se recuperar do período refratário anterior com rapidez suficiente para responder a todos os batimentos cardíacos sucessivos. De igual modo, muitas

patologias que deprimem o coração, como isquemia, miocardite ou intoxicação por digitálicos, podem causar bloqueio intraventricular incompleto, resultando em alternância elétrica.

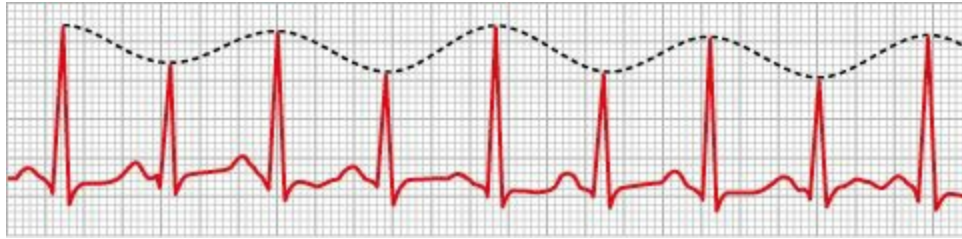



Figura 13-8. Bloqueio intraventricular parcial — "alternância elétrica" (derivação III).

CONTRAÇÕES PREMATURAS

A contração prematura do coração é a que ocorre antes do tempo em que se esperaria uma contração normal. Essa patologia é chamada de *extrassistolia, batimento prematuro* ou *batimento ectópico*.

Causas das Contrações Prematuras. A maioria das contrações prematuras (extrassístoles) decorre de *focos ectópicos* no coração que produzem impulsos anormais em tempos diferentes durante o ritmo cardíaco. As causas possíveis dos focos ectópicos são: (1) áreas locais de isquemia; (2) pequenas placas calcificadas em diferentes pontos no coração que comprimem o músculo cardíaco adjacente, de modo que algumas das fibras são irritadas; e (3) irritação tóxica do nodo AV do sistema de Purkinje ou do miocárdio, o que é causado por infecções, fármacos, nicotina ou cafeína. A iniciação mecânica das contrações prematuras também é frequente durante cateterização cardíaca; costuma ocorrer grande número de contrações prematuras quando o cateter entra no ventrículo direito e pressiona o endocárdio.

Contrações Prematuras Atriais

A Figura 13-9 mostra extrassístole atrial única. A onda P desse batimento ocorreu cedo demais no ciclo cardíaco; o intervalo P-R encurta, indicando que a origem ectópica do batimento está nos átrios perto do nodo AV. De igual modo, o intervalo entre a contração prematura e a contração seguinte está prolongado, o que é chamado *pausa compensatória*. Uma das razões para essa pausa compensatória é que a contração prematura se originou no átrio, a alguma distância do nodo sinusal, e o impulso teve de percorrer parte considerável do músculo atrial antes de atingir o nodo sinusal. Consequentemente, o nodo sinusal descarregou tardiamente no ciclo prematuro, o que fez com que a descarga seguinte do nodo sinusal também aparecesse mais tarde.

Com frequência, ocorrem contrações prematuras atriais em pessoas saudáveis. Na verdade, costumam ocorrer em atletas, cujo coração está em condição muito saudável. Patologias tóxicas leves decorrentes de fatores como tabagismo, falta de sono, ingestão excessiva de café, alcoolismo e

uso de vários medicamentos também podem desencadear essas contrações prematuras.

Figura 13-9. Batimento prematuro atrial (derivação I).

Déficit do Pulso. Quando o coração se contrai antes do tempo previsto, os ventrículos não terão se enchido normalmente de sangue, e o débito sistólico nessa contração é diminuído, deprimido ou quase ausente. Portanto, a onda de pulso que passa para as artérias periféricas depois de contração prematura pode ser tão fraca que não seja sentida na artéria radial. Desse modo, ocorre déficit no número de pulsações radiais em comparação com o número real de contrações do coração.

Contrações Prematuras do Nodo AV ou no Feixe AV

A Figura 13-10 mostra uma contração prematura que se originou no nodo AV ou no feixe AV. A onda P está faltando no registro eletrocardiográfico da contração prematura. Em vez disso, a onda P aparece sobreposta ao complexo QRS-T, porque o impulso cardíaco seguiu percurso retrógrado para os átrios ao mesmo tempo em que se dirigiu para os ventrículos; essa onda P altera pouco o complexo QRS-T, mas a própria onda P não pode ser distinguida como tal. Em geral, as contrações prematuras do nodo AV têm o mesmo significado e causas que as contrações prematuras atriais.

Figura 13-10. Contração prematura nodal atrioventricular (derivação III).

Contrações Prematuras Ventriculares

O ECG da Figura 13-11 mostra uma série de contrações prematuras ventriculares (PCVs), alternando-se com contrações normais. As PCVs produzem efeitos específicos no ECG:

1. O complexo QRS, em geral, fica muito prolongado. A razão deste prolongamento é que o impulso

é conduzido principalmente pelo músculo ventricular, com condução muito lenta, e não pelo sistema de Purkinje.

2. O complexo QRS tem voltagem elevada. Quando o impulso normal cursa pelo coração, passa por ambos os ventrículos de modo quase simultâneo; consequentemente, no coração normal, as ondas de despolarização dos dois lados do coração — em grande parte, com polaridade oposta entre eles — neutralizam parcialmente umas às outras no ECG. Quando ocorre a PCV, o impulso quase sempre vai apenas em uma direção, assim não ocorre esse efeito de neutralização, e todo um lado do ventrículo ou sua extremidade fica despolarizado à frente do outro; isso gera grandes potenciais elétricos, como mostrado nas PCVs na Figura 13-11.
3. Após quase todas as PCVs, a onda T tem a polaridade de potencial elétrico exatamente oposta à do complexo QRS, porque a *condução lenta do impulso* pelo músculo cardíaco faz com que as fibras musculares que se despolarizam primeiro também repolarizem primeiro.

Algumas PCVs são relativamente benignas em seus efeitos sobre o bombeamento global pelo coração; elas podem decorrer de fatores tais como cigarros, ingestão excessiva de café, falta de sono, vários estados tóxicos leves e até irritabilidade emocional. Inversamente, muitas outras PCVs decorrem de impulsos desgarrados ou sinais reentrantes originados em torno das bordas de áreas infartadas ou isquêmicas no coração. A presença dessas PCVs deve ser considerada com seriedade. As pessoas com número significativo de PCVs têm, em geral, probabilidade muito mais alta que a normal de desenvolver fibrilação ventricular letal, presumivelmente desencadeada por uma das PCVs. Esse desenvolvimento é verdade, sobretudo quando as PCVs ocorrem durante o período vulnerável para causar fibrilação, exatamente ao final da onda T, logo que os ventrículos estão saindo da refratariedade, como ainda será explicado neste Capítulo.

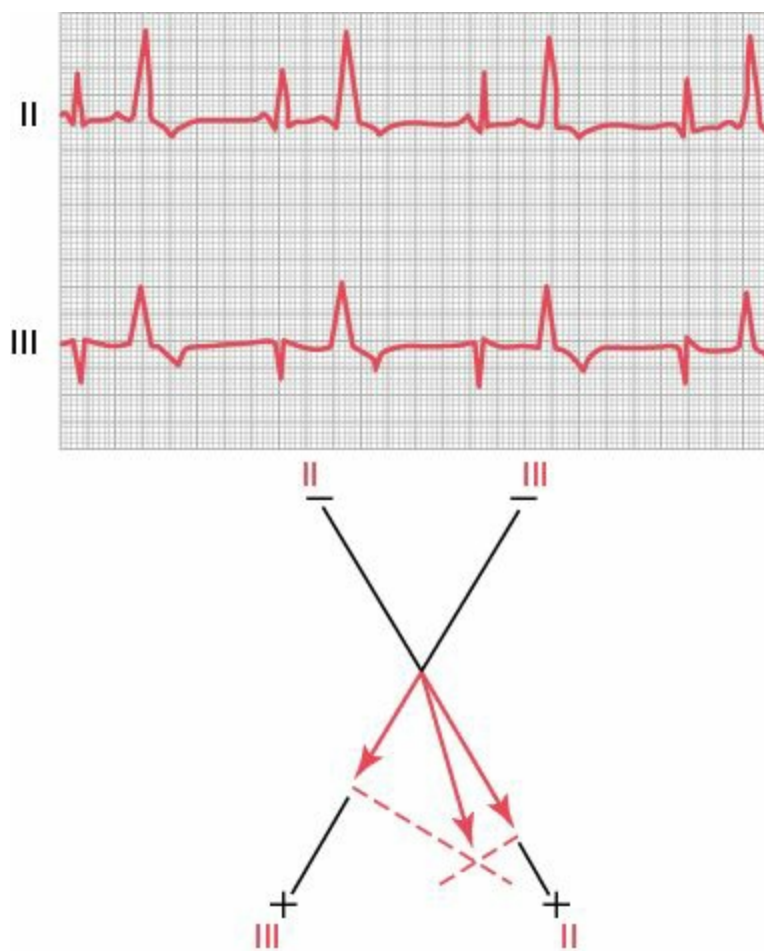



Figura 13-11. Contrações prematuras ventriculares (PCVs) representadas pelos grandes complexos QRS-T anormais (derivações II e III). O eixo das contrações prematuras é marcado de acordo com os princípios da análise vetorial explicados no Capítulo 12; ele mostra a origem da PCV perto da base dos ventrículos.

Análise Vetorial da Origem de Contração Prematura Ventricular Ectópica. No Capítulo 12 foram explicados os princípios da análise vetorial. Aplicando esses princípios, pode-se determinar, pelo ECG na Figura 13-11, o ponto de origem da PCV. Observe que os potenciais das contrações prematuras, nas derivações II e III, são ambos fortemente positivos. Colocando esses potenciais nos gráficos das derivações II e III e resolvendo por análise vetorial para o vetor QRS médio no coração, encontra-se que o vetor dessa contração prematura tem sua extremidade negativa (origem) na base do coração e sua extremidade positiva apontando para o ápice. Desse modo, a primeira parte do coração a se despolarizar durante a contração prematura fica perto da base dos ventrículos, que, portanto, é o local do foco ectópico.

Distúrbios da Repolarização Cardíaca – a Síndrome do QT Longo. Lembre-se de que a onda Q corresponde à despolarização ventricular, enquanto a onda T corresponde à repolarização ventricular. O intervalo Q-T é o intervalo de tempo entre a ponta de Q e o término da onda T. Distúrbios que retardem a repolarização do músculo ventricular após o potencial de ação causam potenciais de ação prolongados e, por conseguinte, longos intervalos QT no ECG, condição que é chamada *síndrome do QT Longo* (SLQT).

A razão principal de preocupação com a SLQT é que a repolarização retardada do músculo

ventricular aumenta a suscetibilidade da pessoa para desenvolver as arritmias ventriculares conhecidas como *torsades de pointes*, o que literalmente significa “torcer as pontas”. Esse tipo de arritmia tem as características mostradas na Figura 13-12. A forma do complexo QRS pode variar com o passar do tempo, com o início da arritmia seguindo contração prematura, pausa e outra contração prematura com longo intervalo QT, que pode desencadear arritmias, taquicardia e, em certos casos, fibrilação ventricular.

Distúrbios da repolarização cardíaca que levam à SLQT podem ser hereditários ou adquiridos. As formas congênitas da SLQT são distúrbios decorrentes de mutações nos genes dos canais de sódio ou de potássio. Pelo menos 10 mutações distintas desses genes, todas causadoras de grau variável do prolongamento Q-T, já foram identificadas.

Mais comuns são as formas adquiridas da SLQT, associadas a distúrbios eletrolíticos do plasma, como a hipomagnesemia, a hipocalemia e a hipocalcemia, ou à administração de doses exageradas de fármacos antiarrítmicos, como a quinidina, e de alguns antibióticos, como as fluroquinolonas ou a eritromicina, que prolongam o intervalo Q-T.

Embora algumas pessoas com SLQT não apresentem outros sintomas importantes (além do prolongamento do intervalo Q-T), outros apresentam desmaios e arritmias ventriculares que podem ser desencadeadas pelo exercício físico, por emoções fortes, como medo ou ira, ou quando alarmadas por barulho. As arritmias ventriculares, associadas à SLQT, podem em alguns casos evoluir para a fibrilação ventricular e morte súbita.

O tratamento pode incluir o sulfato de magnésia, para a SLQT aguda, e para a SLQT de longa duração podem ser usados medicamentos antiarrítmicos, como os bloqueadores beta-adrenérgicos ou a implantação cirúrgica de desfibrilador cardíaco.

Figura 13-12. Desenvolvimento de arritmia, na síndrome do QT longo (SLQT). Quando o potencial de ação do músculo ventricular é prolongado pela repolarização retardada, uma despolarização prematura (*linha tracejada na figura superior esquerda*) pode ocorrer antes de completada a repolarização. Despolarizações prematuras repetidas (*figura superior direita*) podem levar a múltiplas despolarizações em certas circunstâncias. Nas *torsades de pointes* (*figura inferior*), batimentos ventriculares prematuros levam a pausas, a prolongamento pós-pausa do intervalo Q-T e arritmias. *(Modificado de Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)*

TAQUICARDIA PAROXÍSTICA

Ocasionalmente, algumas anormalidades em diferentes partes do coração, incluindo os átrios, o sistema de Purkinje ou os ventrículos, podem causar descarga rítmica rápida de impulsos que se propagam em todas as direções pelo coração. Acredita-se que isso seja causado mais frequentemente por vias de *feedback* com movimento circular reentrante que controlam a autorreexcitação repetida local. Devido ao ritmo rápido do foco irritável, esse foco passa a ser o marca-passo cardíaco.

O termo "paroxístico" significa que a frequência cardíaca fica muito rápida nos paroxismos, começando de forma súbita e durando segundos, minutos, horas ou muito mais. O paroxismo em geral termina tão subitamente como começou, com o marca-passo cardíaco voltando de modo instantâneo para o nodo sinusal.

A taquicardia paroxística pode ser frequentemente interrompida quando se desencadeia um reflexo vagal. Um tipo de reflexo vagal que, por vezes, é produzido com essa finalidade consiste em pressionar o pescoço nas regiões dos seios carotídeos, o que pode causar reflexo vagal forte o

suficiente para fazer cessar o paroxismo. Podem ser utilizados também medicamentos antiarrítmicos para lentificar a condução ou prolongar o período refratário nos tecidos cardíacos.

Taquicardia Paroxística Atrial

A Figura 13-13 mostra súbito aumento da frequência cardíaca, de cerca de 95 para cerca de 150 batimentos por minuto. Por estudo detalhado do ECG, durante os batimentos cardíacos rápidos, vê-se a onda P antes de cada complexo QRS-T, e essa onda P está parcialmente sobreposta à onda T normal do batimento precedente. Esse achado indica que a origem dessa taquicardia paroxística é no átrio, mas, como a onda P tem forma anormal, a origem não fica perto do nodo sinusal.

Figura 13-13. Taquicardia paroxística atrial — início no meio do registro (derivação I).

Taquicardia Paroxística Nodal AV. A taquicardia paroxística geralmente resulta de ritmo aberrante de que participa o nodo AV. Isso nas condições usuais causa complexos QRS-T quase normais, mas ondas P totalmente ausentes ou obscuras.

As taquicardias paroxísticas atriais ou nodais AV, as chamadas *taquicardias supraventriculares*, geralmente ocorrem em pessoas jovens e saudáveis e decorrem da predisposição para taquicardia depois da adolescência. Em geral, a taquicardia supraventricular assusta de forma muito intensa a pessoa, podendo causar fraqueza durante o paroxismo, embora habitualmente não resulte em mal permanente.

Taquicardia Paroxística Ventricular

A Figura 13-14 mostra típico paroxismo breve de taquicardia ventricular. O ECG da taquicardia paroxística ventricular tem o aspecto de série de contrações prematuras ventriculares que ocorrem, uma após a outra, sem qualquer batimento normal intercalado.

A taquicardia paroxística ventricular usualmente é patologia grave por duas razões. Primeira, esse tipo de taquicardia geralmente não ocorre, a menos que esteja presente lesão isquêmica considerável nos ventrículos. Segunda, *a taquicardia ventricular com frequência inicia a patologia letal de fibrilação ventricular,* em virtude da estimulação repetida rápida do músculo ventricular, como

discutido no tópico seguinte.

Algumas vezes, a intoxicação pela terapia cardíaca com *digitálicos* produz focos irritáveis que levam à taquicardia ventricular. Podem ser utilizados fármacos antiarrítmicos como *amiodarona* ou *lidocaína* para tratar a taquicardia ventricular. A lidocaína diminui o aumento normal na permeabilidade ao sódio da membrana do músculo cardíaco durante a produção do potencial de ação, bloqueando, assim, frequentemente a descarga rítmica do ponto focal que provoca o ataque paroxístico. A amiodarona apresenta várias ações, como o prolongamento do potencial de ação e do período refratário do miocárdio e o retardamento da condução AV. Em alguns casos é necessária uma *cardioversão* com uma descarga elétrica no coração para restaurar o ritmo cardíaco normal.

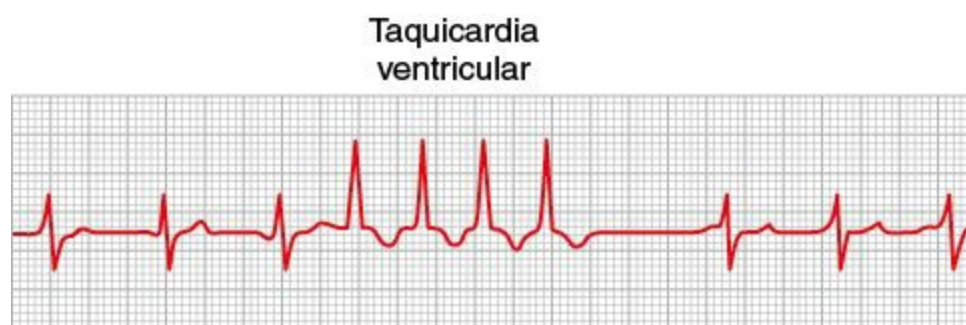



Figura 13-14. Taquicardia paroxística ventricular (derivação III).

FIBRILAÇÃO VENTRICULAR

A mais grave de todas as arritmias cardíacas é a fibrilação ventricular que, se não interrompida dentro de 1 a 3 minutos, é quase invariavelmente fatal. A fibrilação ventricular decorre de impulsos cardíacos frenéticos na massa do músculo ventricular, estimulando primeiro uma parte do músculo ventricular e depois outra, e outra e finalmente voltando para reexcitar o mesmo músculo ventricular vezes e vezes repetidas — jamais parando. Quando esse evento acontece, muitas partes pequenas do músculo ventricular se contraem ao mesmo tempo, enquanto, de igual modo, muitas outras partes se relaxam. Dessa forma, nunca ocorre contração coordenada de todo o músculo ventricular a um só tempo, o que é necessário para o ciclo de bombeamento do coração. Apesar do movimento maciço de sinais estimulatórios por toda parte dos ventrículos, as câmaras ventriculares não aumentam de volume nem se contraem, mas permanecem no estágio indeterminado de contração parcial, e o bombeamento fica ausente ou a ser feito em quantidades desprezíveis. Portanto, depois que a fibrilação começa, ocorre inconsciência em 4 a 5 segundos, por falta de fluxo sanguíneo para o cérebro, e a morte irrecuperável de tecidos começa a ocorrer em todo o corpo dentro de alguns minutos.

Múltiplos fatores podem desencadear a fibrilação ventricular — pode ocorrer de a pessoa ter batimento cardíaco normal no momento, todavia, um segundo mais tarde, os ventrículos estarem em

fibrilação. Os que têm probabilidade especial para desencadear a fibrilação são: (1) choque elétrico súbito do coração; ou (2) isquemia do músculo cardíaco de seu sistema de condução especializado ou de ambos.

Fenômenos de Reentrada — "Movimentos Circulares", a Base para a Fibrilação Ventricular

Quando o impulso cardíaco *normal* no coração normal percorre a extensão dos ventrículos, ele não tem para onde ir, porque todo o músculo ventricular está refratário e não mais pode conduzir o impulso. Portanto, esse impulso cessa, e o coração aguarda novo potencial de ação surgir no nodo sinusal atrial.

Em algumas circunstâncias, contudo, essa sequência normal de eventos não ocorre. Portanto, expliquemos, de modo mais completo, as condições de fundo que podem iniciar a reentrada e levar aos "movimentos em círculo" que por sua vez causam a fibrilação ventricular.

A Figura 13-15 mostra várias pequenas tiras de músculo cardíaco que foram cortadas na forma de círculos. Se uma dessas tiras for estimulada na posição de 12 horas, *para que o impulso só passe em uma direção*, o impulso se propagará, progressivamente, em torno do círculo até retornar à posição de 12 horas. Se as fibras musculares que foram estimuladas antes ainda estiverem no estado refratário, o impulso então cessará nesse ponto, porque o músculo refratário não poderá transmitir o segundo impulso. Entretanto, existem três condições que podem fazer com que esse impulso continue a percorrer o círculo, isto é, a causar a "reentrada" do impulso no músculo que já foi excitado ("movimento em círculo").

Na primeira, se a *via em torno do círculo for muito mais longa que o normal*, no momento em que o impulso retorna à posição de 12 horas, o músculo, inicialmente estimulado, já não estará refratário, e o impulso continuará em torno do círculo repetitivamente.

Na segunda, se o comprimento da via permanecer constante, mas a *velocidade de condução diminuir* o suficiente, ocorrerá aumento do tempo para que o impulso retorne à posição de 12 horas. Então, o músculo, inicialmente estimulado, pode estar fora do estado refratário, e o impulso pode continuar em torno do círculo repetidas vezes.

Na terceira, o *período refratário do músculo pode ficar muito mais curto*. Nesse caso, o impulso também poderá continuar sempre em torno do círculo.

Todas essas patologias ocorrem em diferentes estados patológicos do coração humano: (1) tipicamente, existe via mais longa nos corações dilatados; (2) a diminuição da velocidade de condução muitas vezes decorre de: (a) bloqueio do sistema de Purkinje, (b) isquemia do músculo, (c) níveis altos de potássio ou (d) muitos outros fatores; e (3) comumente, existe período refratário mais curto, em resposta a vários medicamentos, como a epinefrina, ou depois de estimulação elétrica

repetitiva. Desse modo, em muitos distúrbios cardíacos a reentrada pode causar padrões anormais de contração cardíaca ou ritmos cardíacos anormais, que ignoram os efeitos do marca-passo do nodo sinusal.

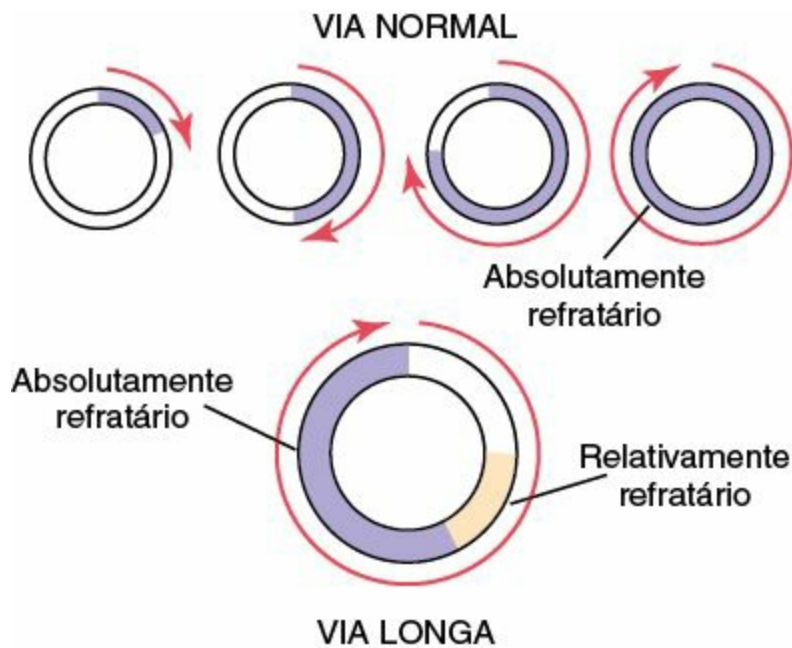



Figura 13-15. Movimento em círculo mostrando a aniquilação do impulso na via curta e a continuação da propagação do impulso na via longa.

Mecanismo de Reação em Cadeia na Fibrilação

Na fibrilação ventricular, veem-se muitas pequenas ondas contráteis distintas propagando-se ao mesmo tempo em diferentes direções pelo músculo cardíaco. Os impulsos reentrantes na fibrilação não são simplesmente impulso único que se propaga em círculo, como mostrado na Figura 13-15. Ao contrário, degeneram para série de múltiplas frentes de onda, com o aspecto de “reação em cadeia”. Um dos melhores modos de explicar esse processo na fibrilação é descrever o início da fibrilação por choque elétrico, com uma corrente elétrica alternada de 60 ciclos.

Fibrilação Causada por Corrente Alternada de 60 Ciclos. No ponto central dos ventrículos do coração A, na Figura 13-16, é aplicado estímulo elétrico de 60 ciclos por meio de eletródio estimulador. O primeiro ciclo do estímulo elétrico ocasiona onda de despolarização que se propaga em todas as direções, deixando todo o músculo abaixo dos eletródios no estado refratário. Depois de cerca de 0,25 segundo, parte desse músculo começa a sair do estado refratário. Algumas partes saem da refratariedade antes das outras partes. Esse estado dos eventos é representado, no coração A, por muitas áreas mais claras que representam músculo cardíaco excitável e por áreas escuras que representam músculo ainda refratário. Agora, continuando os estímulos de 60 ciclos pelos eletródios, é possível fazer com que os impulsos só prossigam em determinadas direções pelo coração, mas não por todas elas. Desse modo, no coração A, certos impulsos caminham por distâncias curtas até que

cheguem a áreas refratárias do coração, onde são bloqueados. Entretanto, outros impulsos passam por entre as áreas refratárias e continuam em sua progressão pelas áreas excitáveis. Depois ocorrem vários eventos em rápida sucessão, todos simultâneos, resultando no estado de fibrilação.

Primeiro, o bloqueio dos impulsos em algumas direções, mas a transmissão bem-sucedida em outras direções cria uma das condições necessárias para o desenvolvimento do sinal reentrante — isto é, a transmissão de algumas das ondas de despolarização no coração apenas em algumas direções, mas não em outras.

Segundo, a estimulação rápida do coração causa duas alterações no próprio músculo cardíaco, ambas predisponentes do movimento de círculo: (1) a velocidade de condução pelo músculo cardíaco diminui, o que permite período de tempo mais longo para os impulsos percorrerem o coração; e (2) o período refratário do músculo é encurtado, permitindo a reentrada do impulso no músculo cardíaco previamente excitado, dentro de tempo menor do que o normal.

Terceiro, uma das características mais importantes da fibrilação é a divisão de impulsos, como mostrado no coração A na Figura 13-16. Quando uma onda de despolarização chega à área refratária no coração, ela se divide para os dois lados da área refratária. Desse modo, um só impulso passa a ser duplo. Depois, quando cada um deles chega a outra área refratária também se divide para formar mais dois impulsos. Desse modo, muitas novas frentes de ondas estão continuamente sendo formadas no coração por reações em cadeia progressivas, até que por fim existam muitas ondas pequenas de despolarização, progredindo em muitas direções ao mesmo tempo. Além disso, esse padrão irregular da progressão dos impulsos abre muitas vias cheias de curvas para que os impulsos progridam, alongando muito a via de condução, que é uma das condições que mantêm a fibrilação. Também resulta em padrão irregular contínuo de áreas refratárias irregulares no coração.

Pode-se, com facilidade, ver quando um ciclo vicioso foi iniciado: cada vez mais impulsos são formados; esses impulsos provocam mais e mais áreas de músculo refratário, e essas áreas refratárias produzem cada vez mais divisão dos impulsos. Portanto, a qualquer momento em que uma área do músculo cardíaco sai da refratariedade, um impulso está muito perto para reentrar nessa área.

O coração B, na Figura 13-16, mostra o estado final que se desenvolve na fibrilação. Aí podem-se ver muitos impulsos se dirigindo em todas as direções, alguns se dividindo e aumentando o número de impulsos, e outros são bloqueados por áreas refratárias. De fato, um choque elétrico isolado durante esse período vulnerável pode, com frequência, provocar um padrão irregular de impulsos que se propagam em múltiplas direções, passando em torno das áreas refratárias do músculo, levando à fibrilação.

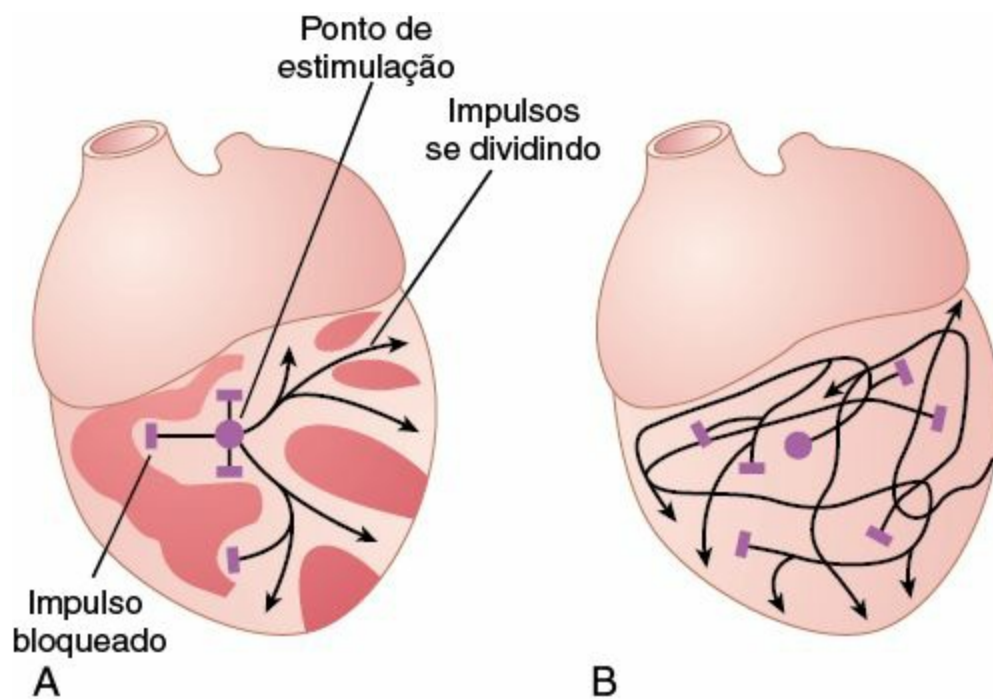



Figura 13-16. A, Início de fibrilação no coração quando estão presentes focos de musculatura refratária. **B**, Continuação da propagação do *impulso fibrilatório* no ventrículo em fibrilação.

Eletrocardiograma na Fibrilação Ventricular

Na fibrilação ventricular, o ECG é bizarro (Fig. 13-17) e comumente não mostra tendência para ritmo regular de qualquer tipo. Durante os primeiros segundos da fibrilação ventricular, massas de músculo relativamente grandes se contraem simultaneamente, o que causa ondas grosseiras irregulares no ECG. Após mais alguns segundos, as contrações grosseiras dos ventrículos desaparecem, e o eletrocardiograma muda para novo padrão de ondas muito irregulares e com baixa voltagem. Desse modo, nenhum padrão eletrocardiográfico repetitivo pode ser atribuído à fibrilação ventricular. Em seu lugar, o músculo ventricular se contrai, com até 30 a 50 pequenas áreas musculares por vez, e os potenciais eletrocardiográficos mudam constante e espasmodicamente, porque as correntes elétricas no coração fluem primeiro em uma direção e, em seguida, em outra, quase nunca repetindo qualquer ciclo específico.

A voltagem das ondas no ECG da fibrilação ventricular, em geral, é em torno de 0,5 milivolt, quando a fibrilação ventricular se inicia, mas diminui rapidamente, de modo que depois de 20 a 30 segundos usualmente é de apenas 0,2 a 0,3 milivolt. Voltagens diminutas de 0,1 milivolt ou menos podem ser registradas, por 10 minutos ou mais, depois que começa a fibrilação ventricular. Como já destacado, visto não ocorrer bombeamento de sangue durante a fibrilação ventricular o estado é letal, a menos que interrompido por alguma terapia heroica como eletrochoque imediato do coração, conforme explicado no tópico a seguir.

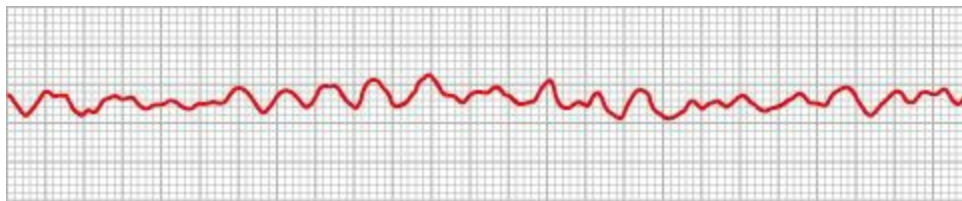



Figura 13-17. Fibrilação ventricular (derivação II).

Desfibrilação dos Ventrículos por Eletrochoque

Embora a voltagem moderada de corrente alternada aplicada diretamente nos ventrículos os leve quase invariavelmente à fibrilação, a corrente elétrica de alta voltagem que passa pelos ventrículos, por fração de segundo, pode fazer cessar a fibrilação por lançar todo o músculo ventricular na refratariedade ao mesmo tempo. Esse feito se consegue fazendo-se com que corrente intensa passe através do tórax por meio de grandes eletródios colocados em dois lados do coração. A corrente penetra na maioria das fibras dos ventrículos ao mesmo tempo, estimulando, assim, essencialmente todas as partes dos ventrículos no mesmo instante e fazendo com que todas fiquem refratárias. Cessam todos os potenciais de ação, e o coração fica parado por 3 a 5 segundos voltando a se contrair em seguida, geralmente com o nodo sinusal ou alguma outra parte do coração passando a ser o marca-passo. No entanto, se o mesmo foco reentrante que originalmente jogara os ventrículos na fibrilação ainda está presente, a fibrilação pode recomeçar imediatamente.

Quando são aplicados eletródios diretamente nos dois lados do coração, a fibrilação geralmente pode ser interrompida usando 1.000 volts de corrente direta, aplicada por alguns milésimos de segundo. Quando aplicado por dois eletródios na parede torácica, como mostrado na Figura 13-18, o procedimento habitual é carregar um grande capacitor elétrico, com vários milhares de volts e, em seguida, fazer com que o capacitor descarregue por alguns milésimos de segundo pelos eletródios e pelo coração.

Na maioria dos casos, a corrente de desfibrilação é fornecida ao coração na forma de ondas bifásicas, alternando a direção do pulso de corrente através do coração. Essa forma de administração reduz, substancialmente, a energia necessária para uma desfibrilação bem-sucedida, o que diminui o risco de queimaduras e danos ao coração.

Em pacientes com elevado risco de fibrilação ventricular, pode ser implantado no paciente um pequeno cardioversor desfibrilador implantável (CDI) alimentado por bateria com fios de eletrodo alojados no ventrículo direito. O dispositivo é programado de modo a detectar a fibrilação ventricular e a reverter ao administrar um breve impulso elétrico ao coração. Os recentes avanços da eletrônica e nas baterias têm permitido o desenvolvimento de CDI capazes de administrar corrente elétrica suficiente para desfibrilar o coração, por meio de fios de eletrodo implantados subcutaneamente, fora da caixa torácica perto do coração, ao invés de no interior ou na superfície do coração. Esses dispositivos podem ser implantados com uma pequena intervenção cirúrgica.

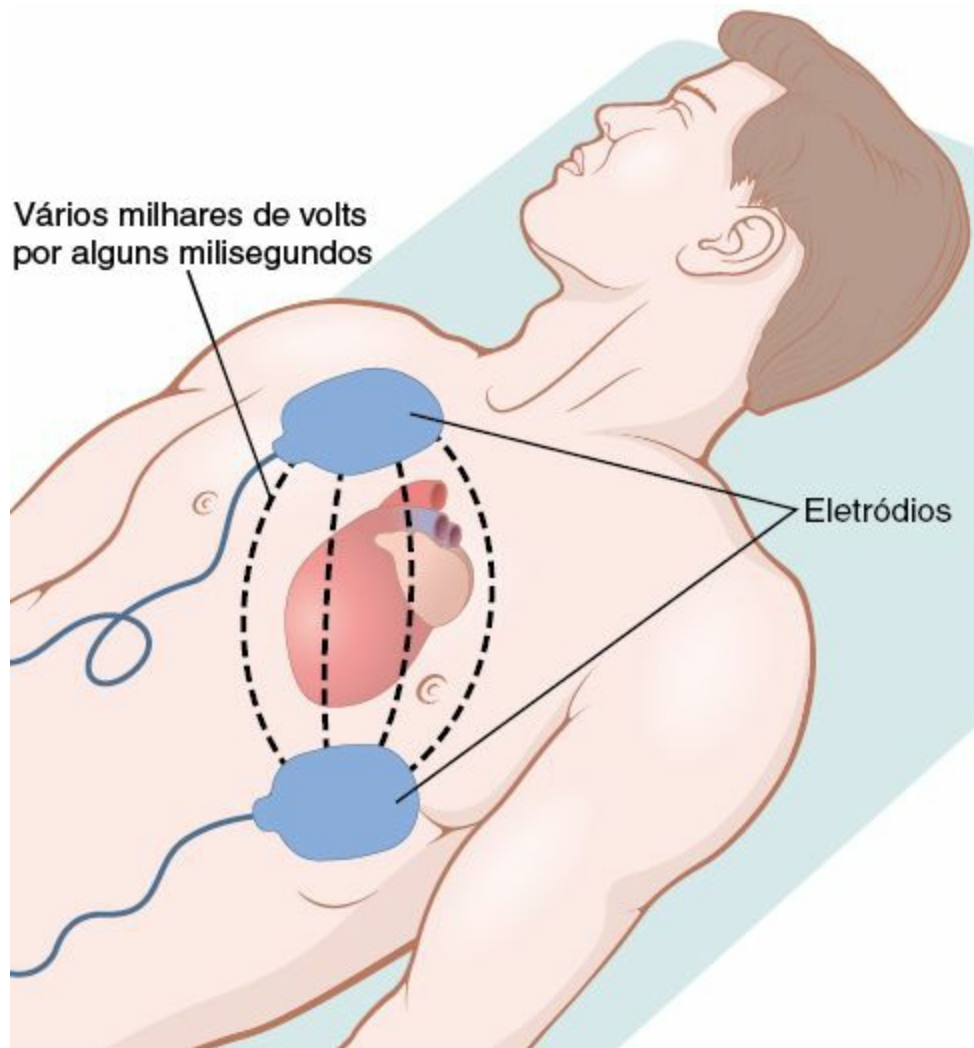



Figura 13-18. Aplicação de corrente elétrica ao tórax para interromper a fibrilação ventricular.

Bombeamento Manual do Coração (Ressuscitação Cardiorrespiratória) como Auxiliar da Desfibrilação

A menos que seja desfibrilado em 1 minuto, após o início da fibrilação o coração em geral estará fraco demais para ser revivido por desfibrilação, em virtude da falta de nutrição pelo fluxo sanguíneo coronariano. No entanto, ainda é possível reviver o coração por bombeamento manual (compressões manuais intermitentes) preliminar, para desfibrilá-lo mais tarde. Por esse método, pequenas quantidades de sangue são lançadas na aorta, com reinstalação da irrigação coronariana. Depois de alguns minutos de bombeamento manual, muitas vezes pode-se fazer a desfibrilação elétrica. Na verdade, corações em fibrilação têm sido bombeados manualmente por até 90 minutos, seguidos por desfibrilação elétrica bem-sucedida.

A técnica para bombear o coração sem abrir o peito consiste em golpes intermitentes de pressão sobre a parede torácica, junto com respiração artificial. Esse processo e mais a desfibrilação é designado como *ressuscitação cardiorrespiratória* ou RCR.

A falta de fluxo sanguíneo para o cérebro por mais de 5 a 8 minutos provoca geralmente comprometimento mental permanente ou até destruição de tecido cerebral. Mesmo que o coração seja

revivido, a pessoa pode morrer dos efeitos da lesão cerebral ou pode viver com permanente comprometimento mental.

FIBRILAÇÃO ATRIAL

Lembre-se de que, exceto para a via de condução pelo feixe AV, a massa muscular atrial é separada da massa muscular ventricular por tecido fibroso. Portanto, a fibrilação ventricular costuma ocorrer sem fibrilação atrial. Da mesma forma, em geral acontece fibrilação nos átrios sem fibrilação ventricular (o que é mostrado à direita, na Fig. 13-20).

O mecanismo da fibrilação atrial é idêntico ao da fibrilação ventricular, exceto que o processo ocorre somente na massa muscular atrial, em lugar de na massa ventricular. Causa frequente de fibrilação atrial é o aumento do volume atrial, que pode se dever, por exemplo, a lesões valvares cardíacas que impedem os átrios de se esvaziarem adequadamente nos ventrículos ou de insuficiência ventricular com acúmulo excessivo de sangue no átrio. As paredes atriais dilatadas criam condições ideais de via de condução longa, bem como de condução lenta, ambas predisponentes da fibrilação atrial.

Bombeamento Atrial Prejudicado durante a Fibrilação Atrial. Pelas mesmas razões por que os ventrículos não bombearão sangue durante a fibrilação ventricular, também os átrios não bombeiam sangue na fibrilação atrial. Portanto, os átrios passam a ser inúteis como bombas de escorva para os ventrículos. Ainda assim, o sangue flui passivamente dos átrios e vai para os ventrículos, e a eficiência do bombeamento ventricular diminui apenas por 20% a 30%. Por conseguinte, em comparação com a letalidade da fibrilação ventricular, a pessoa pode viver anos com fibrilação atrial, embora com redução da eficiência do bombeamento global do coração.

Eletrocardiograma na Fibrilação Atrial

A Figura 13-19 mostra o ECG durante a fibrilação atrial. Numerosas ondas pequenas de despolarização se propagam em todas as direções pelos átrios durante a fibrilação atrial. Como as ondas são fracas, e muitas delas têm polaridade oposta em qualquer momento dado, quase se neutralizam eletricamente de maneira completa nos casos usuais. Assim, no ECG pode-se não ver as ondas P dos átrios, ou apenas ver um registro ondulado fino de voltagem muito baixa com alta frequência. Inversamente, os complexos QRS-T são normais, a menos que exista alguma patologia dos ventrículos, mas seu ritmo é irregular, como será explicado a seguir.

Irregularidade do Ritmo Ventricular durante a Fibrilação Atrial. Quando os átrios estão em fibrilação, os impulsos chegam vindos do músculo atrial ao nodo AV com alta frequência, mas

também de forma irregular. Como o nodo AV não transmitirá um segundo impulso por cerca de 0,35 segundo depois do anterior, deverá decorrer, pelo menos, 0,35 segundo entre a contração ventricular e a seguinte. Então ocorre intervalo adicional, mas variável de 0 a 0,6 segundo antes que um dos impulsos fibrilatórios atriais irregulares atinja o nodo AV. Desse modo, o intervalo entre sucessivas contrações ventriculares varia entre o mínimo de cerca de 0,35 segundo e o máximo de cerca de 0,95 segundo, resultando em batimento cardíaco muito irregular. De fato, essa irregularidade, demonstrada pelo espaçamento variável dos batimentos cardíacos no ECG da Figura 13-19, é um dos achados clínicos usados para diagnosticar essa patologia. De igual modo, em virtude da alta frequência dos impulsos fibrilatórios dos átrios, o ventrículo é estimulado à frequência cardíaca acelerada em geral entre 125 e 150 batimentos por minuto.

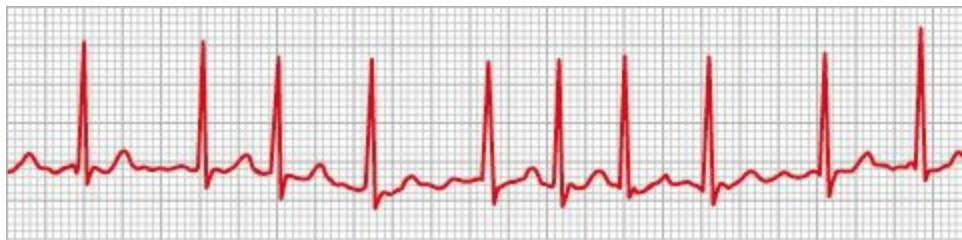



Figura 13-19. Fibrilação atrial (derivação II). As ondas, que podem ser vistas, são complexos QRS e ondas T ventriculares.

Tratamento da Fibrilação Atrial por Eletrochoque. Da mesma maneira que a fibrilação ventricular pode ser convertida para o ritmo normal pelo eletrochoque, também a fibrilação atrial pode ser convertida pelo mesmo processo. O procedimento é essencialmente o mesmo que para a conversão da fibrilação ventricular — passagem de forte choque elétrico único pelo coração, que lança todo o coração na refratariedade por alguns segundos; o ritmo normal com frequência reaparece *se o coração for capaz disso*.

FLUTTER ATRIAL

O *flutter* atrial é mais uma patologia causada pelo movimento em círculo nos átrios. O *flutter* atrial é diferente da fibrilação atrial, pois o sinal elétrico se propaga como onda grande e única, sempre pelo mesmo percurso, repetitivamente pela massa muscular atrial como mostrado à esquerda na Figura 13-20. O *flutter* atrial produz aceleração da frequência de contração dos átrios, em geral entre 200 e 350 batimentos por minuto. No entanto, como um lado dos átrios está se contraindo enquanto o outro lado está relaxando, a quantidade de sangue bombeada pelos átrios é pequena. Além disso, os sinais chegam ao nodo AV de modo rápido demais para que todos passem para os ventrículos, porque os períodos refratários do nodo AV e do feixe AV são longos demais para só permitir a transmissão de apenas pequena fração dos sinais atriais. Assim, usualmente ocorrem dois a três batimentos atriais para cada batimento ventricular.

A Figura 13-21 mostra um ECG típico de *flutter* atrial. As ondas P são fortes em virtude da contração de massas musculares semicoordenadas. No entanto, observa-se no registro que o complexo QRS-T só segue uma onda P atrial apenas uma vez a cada dois a três batimentos dos átrios, originando um ritmo 2:1 ou 3:1.

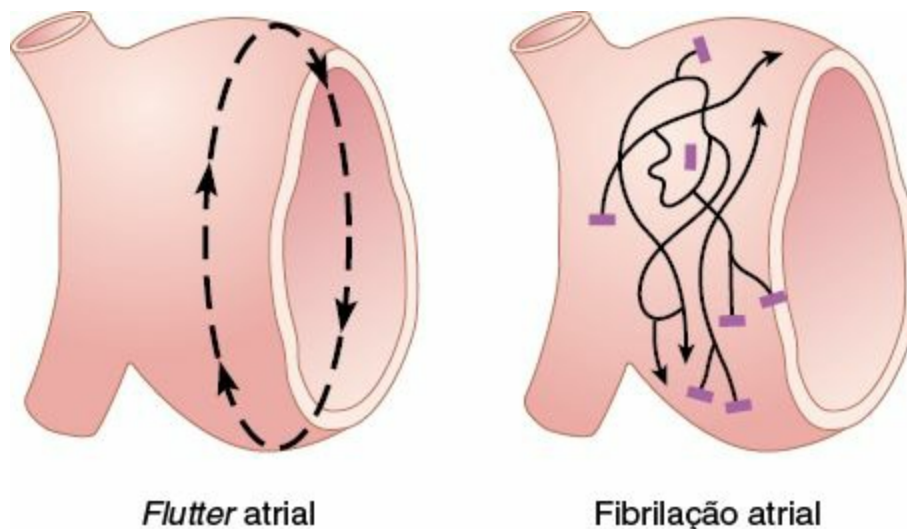



Figura 13-20. Vias de propagação dos impulsos no *flutter* atrial e na fibrilação atrial.

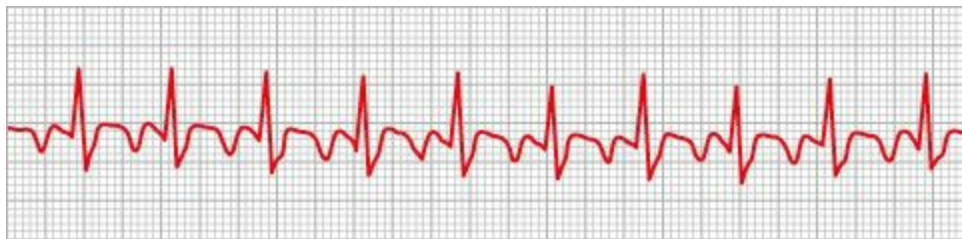



Figura 13-21. *Flutter* atrial — ritmo atrioventricular 2:1 e 3:1 (derivação I).

PARADA CARDÍACA

Uma anormalidade grave final do sistema de ritmicidade-condução cardíaco é a *parada cardíaca,* que resulta da cessação de todos os sinais elétricos de controle no coração. Significa que não existe qualquer ritmo espontâneo.

A parada cardíaca pode ocorrer principalmente *durante anestesia profunda*, quando pode se desenvolver uma intensa hipoxia devido à respiração inadequada. A hipoxia impede que as fibras musculares e as fibras de condução cardíacas possam manter os diferenciais normais de concentração de eletrólitos através de suas membranas, e sua excitabilidade pode ser tão afetada que a ritmicidade automática desaparece.

Em muitos casos de parada cardíaca por anestesia, a ressuscitação cardiorrespiratória prolongada (durante muitos minutos ou até horas) tem muito sucesso em restabelecer o ritmo cardíaco normal. Em alguns pacientes, doença grave do miocárdio pode causar parada cardíaca permanente ou

semipermanente, com a possibilidade de causar morte. Para tratar essa condição, têm sido usados com sucesso impulsos elétricos rítmicos de um *marca-passo cardíaco eletrônico implantado* para manter os pacientes vivos por meses a anos.

Bibliografia

Adler A, Rosso R, Viskin D, et al: What do we know about the "malignant form" of early repolarization? J Am Coll Cardiol 62:863, 2013.

Darby AE, DiMarco JP: Management of atrial fibrillation in patients with structural heart disease. Circulation 125:945, 2012.

Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. Circulation 115:1921, 2007.

John RM, Tedrow UB, Koplan BA, et al: Ventricular arrhythmias and sudden cardiac death. Lancet 380:1520, 2012.

Lampert R: Managing with pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. Circulation 128:1576, 2013.

Lee G, Sanders P, Kalman JM: Catheter ablation of atrial arrhythmias: state of the art. Lancet 380:1509, 2012.

Morita H, Wu J, Zipes DP: The QT syndromes: long and short. Lancet 372:750, 2008.

Myerburg RJ: Implantable cardioverter-defibrillators after myocardial infarction. N Engl J Med 359:2245, 2008.

Obeyesekere MN, Klein GJ, Nattel S, et al: A clinical approach to early repolarization. Circulation 127:1620, 2013.

Olshansky B, Sullivan RM: Inappropriate sinus tachycardia. J Am Coll Cardiol 61:793, 2013.

Park DS, Fishman GI: The cardiac conduction system. Circulation 123:904, 2011.

Passman R, Kadish A: Sudden death prevention with implantable devices. Circulation 116:561, 2007.

Prystowsky EN, Padanilam BJ, Joshi S, Fogel RI: Ventricular arrhythmias in the absence of structural heart disease. J Am Coll Cardiol 59:1733, 2012.

Rienstra M, Lubitz SA, Mahida S, et al: Symptoms and functional status of patients with atrial fibrillation: state of the art and future research opportunities. Circulation 125:2933, 2012.

Roden DM: Drug-induced prolongation of the QT interval. N Engl J Med 350:1013, 2004.

Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL Jr, Wilde AA: Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. J Am Coll Cardiol 62:169, 2013.

Shen MJ, Zipes DP: Role of the autonomic nervous system in modulating cardiac arrhythmias. Circ Res 114:1004, 2014.

Wang K, Asinger RW, Marriott HJ: ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. N Engl J Med 349:2128, 2003.

Wazni O, Wilkoff B, Saliba W: Catheter ablation for atrial fibrillation. N Engl J Med 365:2296, 2011.

Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. Circulation 128:1566, 2013.

UNIDADE IV

A Circulação

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 14

Visão Geral da Circulação; Biofísica de Pressão, Fluxo e Resistência

A função da circulação é a de suprir as necessidades dos tecidos corporais — transportar até eles os nutrientes, eliminar os produtos do metabolismo, levar hormônios de parte do corpo para a outra e, de modo geral, manter o ambiente apropriado em todos os líquidos teciduais do organismo para que as células sobrevivam e funcionem de maneira otimizada.

A intensidade do fluxo sanguíneo que passa por muitos tecidos é controlada, sobretudo, em resposta às suas necessidades de nutrientes. Em alguns órgãos, como os rins, a circulação serve para outras funções. Por exemplo, o fluxo sanguíneo para os rins está muito além de suas necessidades metabólicas e está relacionado à sua função excretora, demandando que grande volume de sangue seja filtrado a cada minuto.

O coração e os vasos sanguíneos, por sua vez, são controlados para produzir o débito cardíaco e a pressão arterial necessários para gerar o fluxo sanguíneo tecidual requerido. Quais são os mecanismos de controle do volume e do fluxo sanguíneo, e como se relaciona esse processo com todas as outras funções da circulação? Estes são alguns dos tópicos e questões que discutiremos nesta seção sobre a circulação.

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DA CIRCULAÇÃO

A circulação, ilustrada na Figura 14-1, divide-se em *circulação sistêmica* e *circulação pulmonar*. Como a circulação sistêmica promove o fluxo sanguíneo para todos os tecidos corporais, exceto para

os pulmões, é também chamada *grande circulação* ou *circulação periférica*.

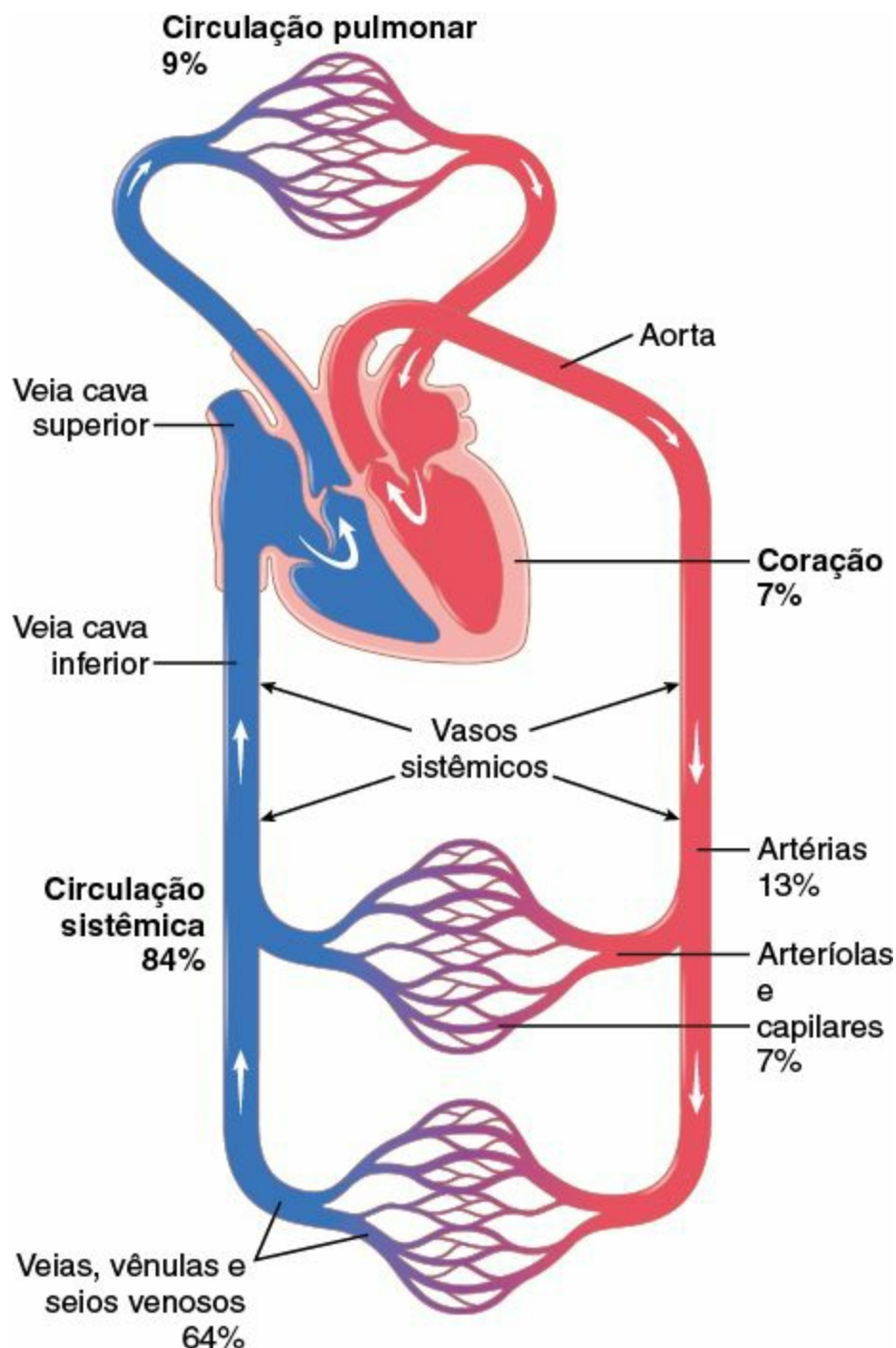



Figura 14-1. Distribuição do sangue (como porcentagem do sangue total) nas diferentes partes do sistema circulatório.

Partes Funcionais da Circulação. Antes de discutir os detalhes da função circulatória, é importante entender o papel de cada parte da circulação.

A função das *artérias* é a de transportar sangue *sob alta pressão* para os tecidos. Por esse motivo, têm fortes paredes vasculares, e nelas o sangue flui em alta velocidade.

As *arteríolas* são os pequenos ramos finais do sistema arterial; elas agem como *condutos de controle* pelos quais o sangue é liberado para os capilares. Elas têm forte parede muscular, capaz de ocluir completamente os vasos ou com seu relaxamento dilatá-los, multiplicando seu diâmetro, sendo

capaz, dessa forma, de alterar muito o fluxo sanguíneo em cada tecido em resposta à sua necessidade.

A função dos *capilares* é a troca de líquidos, nutrientes, eletrólitos, hormônios e outras substâncias entre o sangue e o líquido intersticial. Para exercer essa função, as paredes capilares são finas e têm numerosos *poros capilares* minúsculos permeáveis à água e outras pequenas substâncias moleculares.

As *vênulas* coletam o sangue dos capilares e, de forma gradual, coalescem, formando veias progressivamente maiores.

As *veias* funcionam como condutos para o transporte de sangue das vênulas de volta ao coração; além disso, atuam como importante reservatório de sangue extra. Como a pressão no sistema venoso é muito baixa, as paredes das veias são finas. Mesmo assim, são suficientemente musculares para se contrair e expandir, agindo como reservatório controlável para o sangue extra de pequeno ou grande volume, de acordo com as necessidades da circulação.

Volumes de Sangue nas Diferentes Partes da Circulação. A Figura 14-1 apresenta uma visão geral da circulação e enumera a porcentagem do volume sanguíneo total contida nos principais segmentos da circulação. Por exemplo, cerca de 84% do volume sanguíneo corporal total estão contidos na circulação sistêmica, e 16%, no coração e nos pulmões. Dos 84% na circulação sistêmica, aproximadamente 64% estão nas veias, 13% nas artérias e 7% nas arteríolas e capilares sistêmicos. O coração contém 7% do sangue, e os vasos pulmonares, 9%.

O mais surpreendente é o baixo volume sanguíneo nos capilares. É neles, entretanto, que ocorre a função mais importante da circulação: a difusão de substâncias do sangue para os tecidos e vice-versa. Essa função é discutida em detalhes no Capítulo 16.

Áreas de Secção Transversal e Velocidades do Fluxo Sanguíneo. Se todos os *vasos sistêmicos* de cada tipo fossem colocados lado a lado, suas áreas totais aproximadas de secção transversa média no ser humano seriam as seguintes:

Vaso	**Área de Secção Transversa (cm^2)**
Aorta	2,5
Pequenas artérias	20
Arteríolas	40
Capilares	2.500
Vênulas	250
Pequenas veias	80
Veias cavas	8

Note, em particular, que as áreas de secção transversa das veias são muito maiores do que as das artérias, em média cerca de quatro vezes maiores que suas correspondentes. Essa diferença explica a grande capacidade de armazenamento de sangue no sistema venoso, em comparação ao sistema arterial.

Como o mesmo fluxo de volume de sangue (F) deve passar por todo segmento da circulação a cada minuto, a velocidade do fluxo sanguíneo (v) é inversamente proporcional à área de secção transversa vascular (A):

$$v = F/A$$

Desse modo, em condições de repouso, a velocidade média na aorta é de 33 cm/s, mas nos capilares é de apenas 1/1.000 desse valor, ou cerca de 0,3 mm/s. Entretanto, como os capilares têm comprimento típico de apenas 0,3 a 1 milímetro, o sangue permanece neles por apenas 1 a 3 segundos, o que é surpreendente, porque toda a difusão de nutrientes alimentares e eletrólitos, que ocorre através das paredes capilares, deve realizar-se nesse intervalo reduzido de tempo.

Pressões nas Diversas Partes da Circulação. Como o coração bombeia continuamente sangue para a aorta, a pressão média nesse vaso é alta, cerca de 100 mmHg. Além disso, como o bombeamento cardíaco é pulsátil, a pressão arterial alterna entre a *pressão sistólica* de 120 mmHg e a *pressão diastólica* de 80 mmHg, como mostrado no lado esquerdo da Figura 14-2.

À medida que o sangue flui pela *circulação sistêmica*, sua pressão média cai progressivamente para cerca de 0 mmHg, ao atingir o final das veias cavas superior e inferior, que deságuam no átrio direito do coração.

A pressão nos capilares sistêmicos varia entre valores elevados como 35 mmHg, próximos à extremidade arteriolar, e valores baixos, chegando a 10 mmHg, próximos à extremidade venosa, mas a pressão "funcional" média na maioria dos leitos vasculares em torno de 17 mmHg, valor suficientemente baixo para que pouco plasma flua através dos minúsculos *poros* das paredes capilares, embora os nutrientes possam se *difundir*, com muita facilidade, por meio desses mesmos poros para as células teciduais circundantes.

Note, na porção mais à direita da Figura 14-2, as pressões respectivas nas diferentes partes da *circulação pulmonar*. Nas arteríolas pulmonares, a pressão é pulsátil como na aorta, mas a pressão é muito menor: a *pressão arterial pulmonar sistólica média* é aproximadamente 25 mmHg, e a *pressão diastólica*, de 8 mmHg, com pressão arterial pulmonar média de 16 mmHg. A pressão capilar pulmonar média é de apenas 7 mmHg. Ainda assim, o fluxo sanguíneo total, que passa pelos pulmões a cada minuto, é o mesmo que o da circulação sistêmica. As baixas pressões do sistema pulmonar estão de acordo com as necessidades dos pulmões, que consistem, basicamente, em expor o sangue dos capilares pulmonares ao oxigênio e aos outros gases alveolares.

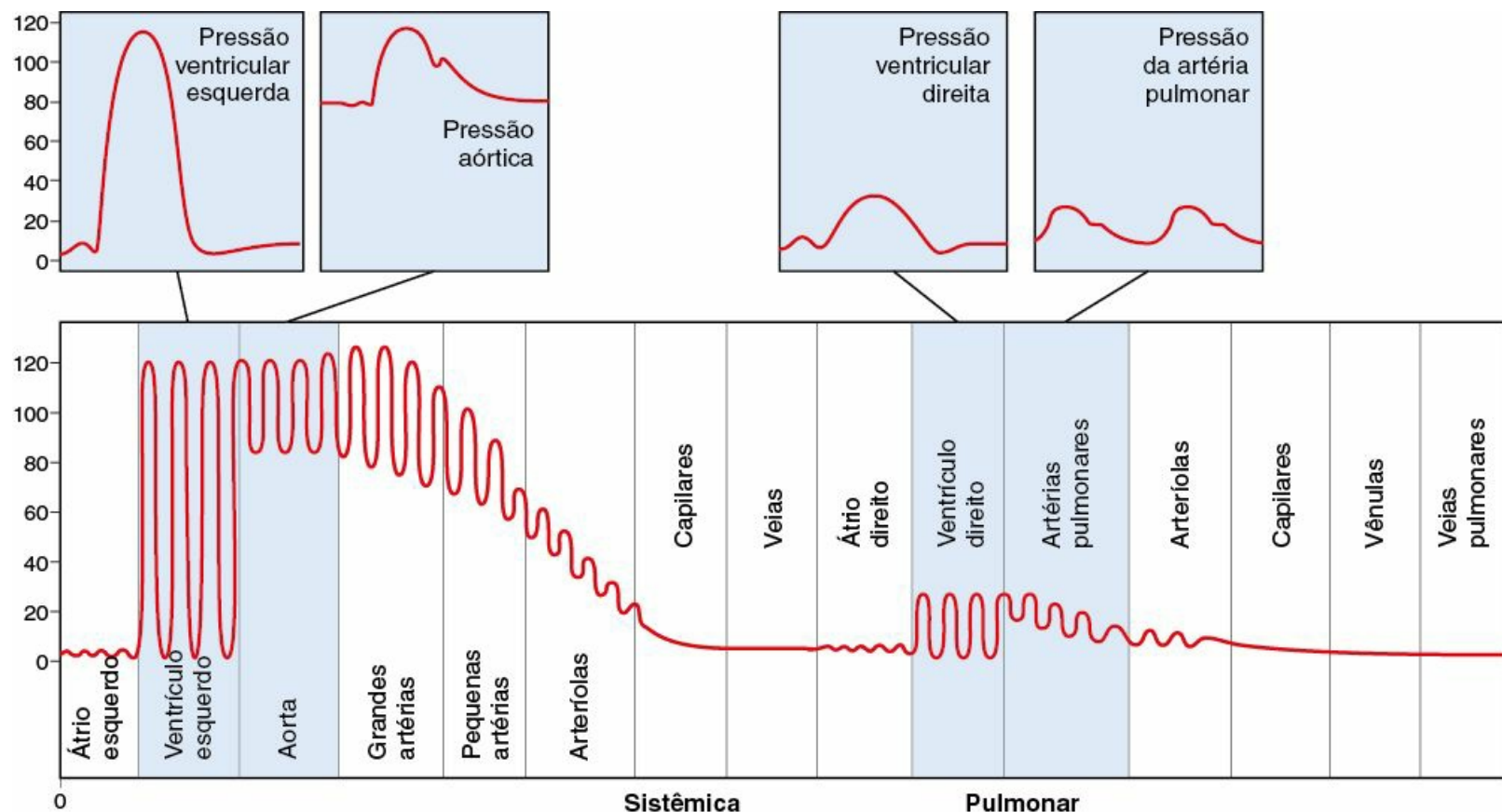



Figura 14-2. Pressões sanguíneas normais nas diferentes partes do sistema circulatório, quando a pessoa está na posição horizontal.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA FUNÇÃO CIRCULATÓRIA

Embora os detalhes da circulação sejam complexos, existem três princípios básicos subjacentes a todas as suas funções.

1. *O fluxo sanguíneo na maioria dos tecidos é controlado segundo a necessidade dos tecidos.* Quando os tecidos estão ativos, precisam de grande incremento do suprimento de nutrientes e, portanto, de fluxo sanguíneo muito maior — ocasionalmente até 20 a 30 vezes o de repouso. Ainda assim, o coração nas condições normais não pode aumentar seu débito por mais que quatro a sete vezes maior que os dos valores de repouso. Assim, não é possível simplesmente elevar o fluxo sanguíneo em todas as partes do corpo, quando um tecido particular demanda fluxo aumentado. Em vez disso, os microvasos em cada tecido monitoram, de modo contínuo, as necessidades teciduais, tais como a disponibilidade de oxigênio e de outros nutrientes e o acúmulo de dióxido de carbono e outros produtos do metabolismo; esses microvasos, por sua vez, agem diretamente sobre os vasos sanguíneos locais, dilatando-os ou contraindo-os para controlar o fluxo sanguíneo local de forma precisa e até o nível necessário para a atividade do tecido. Além disso, o controle neural da circulação pelo sistema nervoso central e os hormônios age como mais um mecanismo para a regulação do fluxo sanguíneo tecidual.
2. *O débito cardíaco é a soma de todos os fluxos locais dos tecidos.* Depois de fluir por um tecido,

o sangue retorna, de imediato, pelas veias para o coração. Este responde, de forma automática, ao aumento da chegada de sangue, bombeando-o imediatamente de volta para as artérias. Assim, o coração age como autômato, respondendo às demandas dos tecidos; entretanto, com frequência precisa de auxílio na forma de sinais nervosos especiais que o fazem bombear a quantidade necessária de fluxo sanguíneo.

3. *A regulação da pressão arterial é geralmente independente do fluxo sanguíneo local ou do débito cardíaco.* O sistema circulatório tem sistema extensivo de controle da pressão sanguínea arterial. Por exemplo, se em qualquer momento a pressão cair significativamente abaixo do nível normal de cerca de 100 mmHg, conjunto de reflexos nervosos desencadeia em poucos segundos diversas alterações circulatórias para normalizar a pressão. Os sinais nervosos agem especialmente (a) aumentando a força do bombeamento cardíaco; (b) causando constrição dos grandes reservatórios venosos, para levar mais sangue para o coração; e (c) ocasionando constrição generalizada das arteríolas em muitos tecidos, de modo que maior quantidade de sangue se acumula nas grandes artérias, aumentando a pressão arterial. Então, ao longo de períodos mais prolongados de horas ou dias os rins desempenham papel adicional fundamental no controle pressórico, tanto pela secreção de hormônios controladores da pressão como pela regulação do volume sanguíneo.

Assim, as necessidades dos tecidos individuais são supridas, de forma específica, pela circulação. No restante deste Capítulo, começaremos a discutir os detalhes básicos do gerenciamento do fluxo sanguíneo tecidual e do controle do débito cardíaco e da pressão arterial.

INTER-RELAÇÕES DE PRESSÃO, FLUXO E RESISTÊNCIA

O fluxo sanguíneo por um vaso é determinado por dois fatores: (1) a *diferença de pressão* sanguínea entre as duas extremidades do vaso, também por vezes referida como “gradiente de pressão” ao longo do vaso, que impulsiona o sangue pelo vaso; e (2) o impedimento ao fluxo sanguíneo pelo vaso, ou *resistência vascular*. A Figura 14-3 mostra essas relações em um segmento de vaso sanguíneo, localizado em qualquer parte do sistema circulatório.

P_1 representa a pressão na origem do vaso; na outra extremidade, a pressão é P_2. A resistência ocorre como resultado do atrito entre o sangue em movimento e o endotélio intravascular em todo o interior do vaso. O fluxo pelo vaso pode ser calculado pela seguinte fórmula, que é chamada *lei de Ohm*:

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

na qual *F* é o fluxo sanguíneo, D*P* é a diferença de pressão ($P_1 - P_2$) entre as duas extremidades do

vaso e *R* é a resistência. A fórmula define que o fluxo sanguíneo ocorre em proporção direta à diferença de pressão, mas inversamente proporcional à resistência.

Note que é a *diferença* de pressão entre as duas extremidades do vaso e não a pressão absoluta em seu interior que determina a intensidade/velocidade do fluxo. Por exemplo, se a pressão em ambas as extremidades do vaso for de 100 mmHg, mas se não houver diferença entre elas, não haverá fluxo apesar de existir pressão de 100 mmHg.

A lei de Ohm, representada pela fórmula anterior, expressa a mais importante de todas as relações que o leitor precisa entender para compreender a hemodinâmica da circulação. Em virtude da extrema importância dessa equação, o leitor deve também estar familiarizado com suas outras formas algébricas:

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

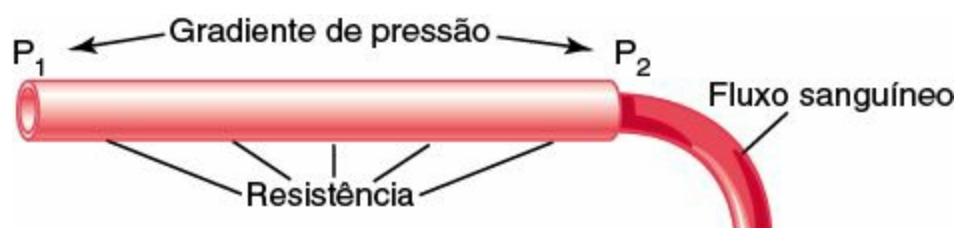



Figura 14-3. Inter-relações entre pressão, resistência e fluxo sanguíneo. P_1, pressão no início do vaso; P_2, pressão no outro extremo do vaso.

Fluxo Sanguíneo

Fluxo sanguíneo significa a quantidade de sangue que passa por determinado ponto da circulação durante certo intervalo de tempo. Em geral, o fluxo sanguíneo é expresso em *mililitros por minuto* ou *litros por minuto*, mas pode ser expresso em mililitros por segundo ou quaisquer outras unidades de fluxo e tempo.

O fluxo sanguíneo total na circulação de adulto em repouso é de cerca de 5.000 mL/min. Isso é referido como *débito cardíaco*, por ser a quantidade de sangue bombeada pelo coração para a aorta, a cada minuto.

Métodos para a Medida do Fluxo Sanguíneo. Muitos aparelhos mecânicos e eletromecânicos podem ser inseridos em série em vaso sanguíneo ou, em alguns casos, aplicados ao exterior do vaso, para medir seu fluxo. Esses aparelhos são chamados fluxômetros.

Fluxômetro Eletromagnético. Um aparelho que permite medir, experimentalmente, o fluxo sanguíneo sem a abertura do vaso é o fluxômetro eletromagnético; seus princípios estão ilustrados na Figura 14-4. A Figura 14-4A demonstra a geração de força eletromotiva (voltagem elétrica) em um fio que é movido rapidamente na direção transversa, ao longo de campo magnético. Esse é o conhecido princípio para a produção de eletricidade por

gerador elétrico. A Figura 14-4B mostra o mesmo princípio, aplicado à geração de força eletromotiva no sangue que se move por campo eletromagnético. Nesse caso, o vaso sanguíneo é colocado entre os polos de forte ímã, e eletródios são posicionados nos dois lados do vaso, perpendiculares às linhas de força magnética. Quando o sangue flui pelo vaso, é gerada voltagem elétrica proporcional à intensidade/velocidade do fluxo sanguíneo entre os dois eletródios, registrada por voltímetro apropriado ou outro aparelho eletrônico de registro. A Figura 14-4C mostra uma "sonda" verdadeira, que é posicionada em um vaso calibroso para registrar o seu fluxo sanguíneo. A sonda contém o forte ímã e os eletródios.

Vantagem especial do fluxômetro eletromagnético é sua capacidade de registrar as variações do fluxo em menos de 1/100 de segundo, permitindo o registro preciso de variações pulsáteis do fluxo, bem como o fluxo estável.

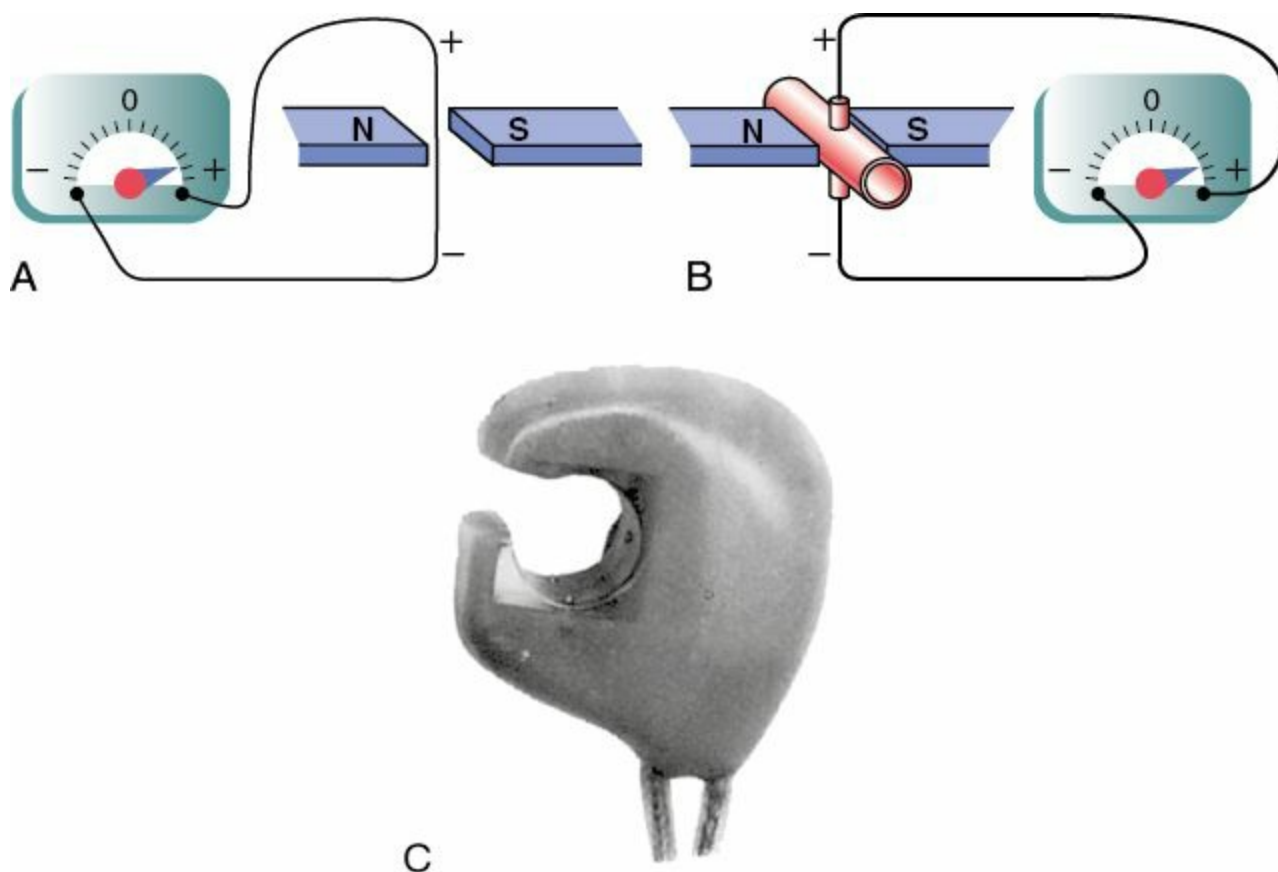



Figura 14-4. Fluxômetro eletromagnético mostrando a geração de voltagem elétrica no fio ao passar por campo eletromagnético (**A**); geração de voltagem elétrica em eletródio sobre vaso sanguíneo quando o vaso é colocado sob forte campo magnético (**B**); e moderna sonda fluxométrica eletromagnética para implantação crônica ao redor de vasos sanguíneos (**C**). N e S fazem referência aos polos norte e sul do imã.

Fluxômetro Doppler Ultrassônico. Outro tipo de fluxômetro que pode ser posicionado no exterior do vaso e que apresenta muitas das vantagens do fluxômetro eletromagnético é o *fluxômetro Doppler ultrassônico*, mostrado na Figura 14-5. Um diminuto cristal piezoelétrico é montado em uma extremidade na parede do aparelho. Esse cristal, quando energizado por aparelho eletrônico apropriado, transmite sinais ultrassônicos na frequência de muitas centenas de milhares de ciclos por segundo, no sentido do fluxo sanguíneo. Parte do som é refletida pelos eritrócitos no sangue em movimento. As ondas ultrassônicas refletidas retornam dos eritrócitos para o cristal. Essas ondas refletidas têm frequência mais baixa que as ondas transmitidas, porque os eritrócitos estão se afastando do cristal transmissor. Esse é o *efeito Doppler*. (É o mesmo efeito percebido quando uma ambulância se aproxima e passa tocando sua sirene. Uma vez que a sirene passa e se afasta, seu som se torna subitamente muito mais grave que o ouvido quando a ambulância se aproximava.)

No fluxômetro mostrado na Figura 14-5, a onda ultrassônica de alta frequência é interrompida de modo

intermitente, e a onda refletida é captada de volta pelo cristal e amplificada, muitas vezes, pelo aparelho eletrônico. Outra parte do aparelho determina a diferença de frequência entre a onda transmitida e a refletida, determinando, assim, a velocidade do fluxo sanguíneo. Contanto que o diâmetro do vaso sanguíneo não mude, as alterações no fluxo sanguíneo no vaso são relacionadas às alterações na velocidade do fluxo.

Da mesma forma que o fluxômetro eletromagnético, o fluxômetro Doppler ultrassônico é capaz de registrar as rápidas variações pulsáteis no fluxo, bem como o fluxo estável.

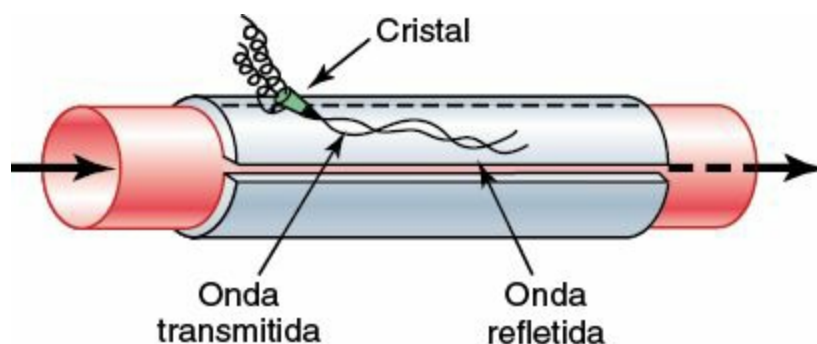



Figura 14-5. Fluxômetro Doppler ultrassônico.

Fluxo Laminar do Sangue nos Vasos. Quando o sangue flui de forma estável por vaso sanguíneo longo e uniforme, ele se organiza em *linhas de corrente*, com camadas de sangue equidistantes da parede do vaso. Além disso, a porção mais central do sangue permanece no centro do vaso. Esse tipo de *fluxo* é chamado *laminar* e é o oposto do *fluxo turbulento*, que consiste em sangue correndo em todas as direções do vaso e se misturando continuamente em seu interior, como discutido mais adiante.

Perfil Parabólico de Velocidade durante o Fluxo Laminar. Quando ocorre fluxo laminar, a velocidade do fluxo pelo centro do vaso é muito maior que próximo às paredes. Esse fenômeno é demonstrado na Figura 14-6. Na Figura 14-6A, o vaso contém dois líquidos; o da esquerda está colorido por pigmento, e o da direita é um líquido claro, mas não há fluxo no vaso. Quando os líquidos começam a fluir, desenvolve-se interface parabólica entre eles, como mostrado 1 segundo depois na Figura 14-6B; a porção de líquido adjacente à parede do vaso praticamente não se moveu, a porção pouco mais afastada da parede se moveu por pequena distância, e a porção no centro do vaso se moveu por longa distância. Esse efeito é chamado “perfil parabólico da velocidade do fluxo sanguíneo”.

O perfil parabólico ocorre porque as moléculas de líquido que tocam a parede se movem lentamente, em virtude da aderência com o endotélio. A camada seguinte de moléculas desliza sobre a primeira, a terceira camada desliza sobre a segunda, a quarta sobre a terceira, e assim por diante. Portanto, o líquido no meio do vaso pode se mover rapidamente, porque existem muitas camadas de moléculas deslizantes entre o meio do vaso e a parede; assim, cada camada em direção ao centro flui progressivamente mais rápido que as camadas externas.

Fluxo Sanguíneo Turbulento sob Certas Condições. Quando a intensidade do fluxo sanguíneo é muito elevada, ou quando o sangue passa por obstrução no vaso, por ângulo fechado ou por superfície áspera, o fluxo pode ficar *turbulento* ou desordenado, em vez de laminar (Fig. 14-6C). Fluxo turbulento significa que o sangue flui na direção longitudinal e na direção perpendicular, geralmente formando *redemoinhos* semelhantes aos vistos em pontos de obstrução de um rio com forte correnteza.

Quando ocorrem redemoinhos, a resistência ao fluxo de sangue é muito maior que no fluxo laminar por provocarem grande aumento do atrito total do fluxo no vaso.

A tendência à ocorrência de fluxo turbulento é de modo direto proporcional à velocidade do fluxo sanguíneo, ao diâmetro do vaso e à densidade do sangue, e inversamente proporcional à viscosidade do sangue, o que é representado pela seguinte equação:

$$Re = \frac{\nu \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

em que *Re* é o *número de Reynolds*, que é a medida da tendência para a ocorrência de turbilhonamento; n é a velocidade média do fluxo sanguíneo (em centímetros/segundo); *d* é o diâmetro do vaso (em centímetros); r é a densidade; e h a viscosidade (em poise). A viscosidade do sangue é normalmente de cerca de 1/30 poise, e a densidade é apenas pouco maior que 1. Quando o número de Reynolds aumenta acima de 200 a 400, ocorre fluxo turbulento em alguns ramos dos vasos, que se extingue em suas porções mais lisas. Entretanto, quando o número de Reynolds aumenta acima de aproximadamente 2.000, ocorre turbulência mesmo em vasos retos e lisos.

O número de Reynolds para o fluxo no sistema vascular normalmente sobe para 200 a 400 nas grandes artérias; por isso, quase sempre ocorre algum fluxo turbulento nos ramos desses vasos. Nas porções proximais da aorta e da artéria pulmonar, esse número pode chegar a muitos milhares durante a fase rápida de ejeção dos ventrículos; isso provoca turbulência considerável na aorta e na artéria pulmonar proximais, em locais em que há condições apropriadas para a turbulência: (1) alta velocidade de fluxo sanguíneo; (2) natureza pulsátil do fluxo; (3) alteração súbita do diâmetro do vaso; e (4) grande diâmetro. Entretanto, em vasos pequenos, o número de Reynolds quase nunca é alto o suficiente para causar turbulência.

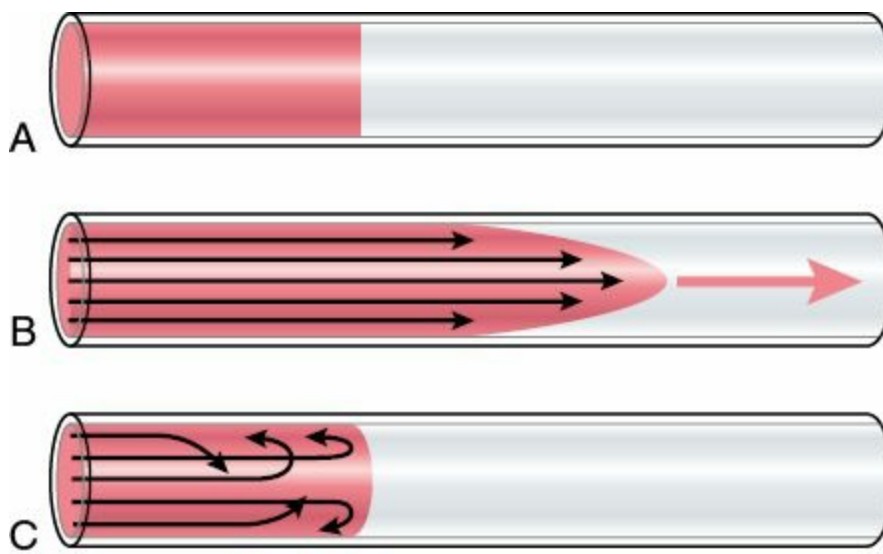



Figura 14-6. A, Dois líquidos (um tingido de vermelho, o outro límpido) antes do início do fluxo; **B,** os mesmos líquidos, 1 segundo após o início do fluxo; **C**, fluxo turbulento, com elementos do fluxo se movendo em padrão desordenado.

Pressão Sanguínea

Medidas Padronizadas de Pressão. A pressão sanguínea costuma ser medida em milímetros de mercúrio (mmHg), porque o manômetro de mercúrio tem sido usado como referência padrão para a medida da pressão, desde sua invenção em 1846 por Poiseuille. Na verdade, a pressão sanguínea representa a *força exercida pelo sangue contra qualquer unidade de área da parede vascular*. Quando dizemos que a pressão em um vaso é de 50 mmHg, isso significa que a força exercida é suficiente para impulsionar a coluna de mercúrio até a altura de 50 milímetros contra a gravidade. Se a pressão for de 100 mmHg, será capaz de impulsionar a coluna de mercúrio até 100 milímetros.

Ocasionalmente, a pressão é medida em *centímetros de água (cm H_2O)*. A pressão de 10 cm H_2O é suficiente para elevar contra a gravidade uma coluna de água a 10 centímetros de altura. *Um milímetro de mercúrio exerce pressão igual a 1,36 cm de água*, porque o peso específico do mercúrio é 13,6 vezes maior que o da água, e 1 centímetro é 10 vezes maior que um milímetro.

Métodos de Alta Precisão para a Medida da Pressão Sanguínea. O mercúrio no manômetro de mercúrio tem tanta inércia que não pode subir e descer rapidamente. Por isso, embora seja excelente para o registro de pressões estáticas, não pode responder a alterações pressóricas que ocorram com frequência maior que um ciclo a cada 2 a 3 segundos. Quando se deseja registrar pressões com variações rápidas, é necessário algum outro tipo de aparelho para a medida da pressão. A Figura 14-7 demonstra os princípios básicos de três *transdutores* eletrônicos de pressão, usados comumente para converter a pressão sanguínea e/ou rápidas alterações de pressão em sinais elétricos e, então, registrá-los em gravador elétrico de alta velocidade. Todos esses transdutores utilizam fina membrana metálica muito esticada, que forma uma das paredes da câmara de líquido. Esta, por sua vez, fica conectada por meio de agulha ou cateter, e é inserida no vaso sanguíneo no qual a pressão vai ser medida. Quando a pressão se eleva, a membrana fica ligeiramente convexa, e, quando a pressão é reduzida, ela retorna à sua posição de repouso.

Na Figura 14-7A, uma simples placa de metal é colocada a alguns centésimos de centímetro acima da membrana. A membrana ao se abaular se aproxima da placa, aumentando a *capacitância elétrica* entre elas; essa alteração da capacitância é registrada por sistema eletrônico.

Na Figura 14-7B, um pequeno cilindro de metal está apoiado sobre a membrana; ele pode ser deslocado para cima e entrar no espaço central de bobina elétrica. O movimento do metal para dentro da bobina aumenta sua *indutância*, o que também pode ser registrado eletronicamente.

Finalmente, na Figura 14-7C, um fio de resistência muito fino é conectado à membrana. Quando esse fio está mais esticado, sua resistência aumenta; quando menos esticado, sua resistência diminui. Essas alterações também podem ser registradas por sistema eletrônico.

Os sinais elétricos do transdutor são enviados para o amplificador e para o aparelho de registro adequado. Com alguns desses sistemas de registro de alta fidelidade, foi possível registrar ciclos de pressão com frequências de até 500 ciclos por segundo. Os aparelhos de uso comum são capazes de registrar variações pressóricas que ocorrem em 20 a 100 ciclos por segundo da maneira mostrada no papel de registro na Figura 14-7C.

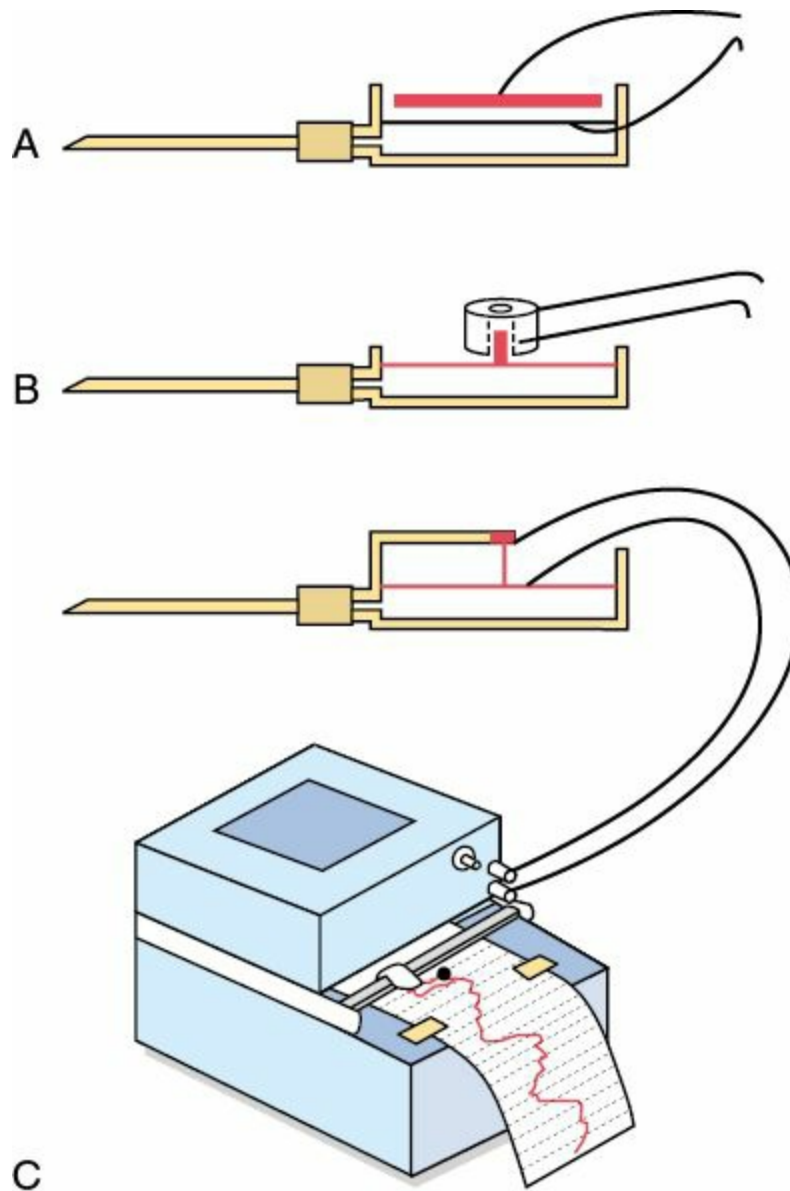



Figura 14-7. Princípio de três tipos de transdutores eletrônicos para o registro de pressões sanguíneas rapidamente variáveis (explicados no texto).

Resistência ao Fluxo Sanguíneo

Unidades de Resistência. A resistência é o impedimento ao fluxo sanguíneo pelo vaso, mas não pode ser medida por qualquer meio direto; em vez disso deve ser calculada pelas medidas do fluxo e

da diferença de pressão entre dois pontos no vaso. Se a diferença de pressão entre esses dois pontos for de 1 mmHg e o fluxo for de 1 mL/s, a resistência é designada como uma *unidade de resistência periférica*, usualmente abreviada como *URP*.

Expressão de Resistência em Unidades CGS. Ocasionalmente, uma unidade física básica, chamada CGS (centímetros, gramas, segundos), é usada para expressar a resistência. Essa unidade é o dinas/cm^5. A resistência nessas unidades pode ser calculada pela seguinte fórmula:

$$R\left(\text{in}\,\frac{\text{dinas s}}{\text{cm}^5}\right) = \frac{1.333 \times \text{mmHg}}{\text{mL/s}}$$

Resistência Vascular Periférica Total e Resistência Vascular Pulmonar Total. A intensidade do fluxo sanguíneo em todo o sistema circulatório é igual à do sangue bombeado pelo coração — isto é, ao débito cardíaco. No humano adulto, seu valor é de aproximadamente 100 mL/s. A diferença de pressão entre as artérias e veias sistêmicas é de cerca de 100 mmHg. Portanto, a resistência de toda a circulação sistêmica, chamada de *resistência periférica total*, é de aproximadamente 100/100, ou 1 unidade de resistência periférica (URP).

Nas condições em que todos os vasos sanguíneos do corpo ficam fortemente contraídos, a resistência periférica total, ocasionalmente, aumenta até 4 URP. Por sua vez, quando os vasos ficam muito dilatados, a resistência pode cair para valores muito baixos, como 0,2 URP.

No sistema pulmonar, a pressão arterial pulmonar média é de 16 mmHg, e a pressão atrial esquerda média é de 2 mmHg, o que resulta em diferença de pressão de 14 mm. Portanto, quando o débito cardíaco está normal, em cerca de 100 mL/s, a *resistência vascular pulmonar total* calculada é de cerca de 0,14 URP (em torno de um sétimo da circulação sistêmica).

A "Condutância" do Sangue no Vaso é o Recíproco da Resistência. A condutância é a medida do fluxo sanguíneo por um vaso sob dada diferença de pressão. Essa medida é expressa em mililitros por segundo por milímetro de mercúrio de pressão, mas pode também ser expressa em litros por segundo por milímetro de mercúrio ou em quaisquer outras unidades de fluxo sanguíneo e pressão.

É evidente que a condutância é a recíproca exata da resistência, de acordo com a seguinte equação:

$$\text{Condutância} = \frac{1}{\text{Resistência}}$$

Variações Pequenas no Diâmetro do Vaso Podem Alterar Acentuadamente a sua Condutância. Pequenas variações do diâmetro do vaso provocam grandes alterações em sua capacidade de conduzir sangue quando o fluxo sanguíneo é laminar. Esse fenômeno é demonstrado no experimento ilustrado na Figura 14-8A, que apresenta três vasos com diâmetros relativos de 1, 2 e 4,

mas com a mesma diferença de pressão de 100 mmHg entre as duas extremidades. Embora os diâmetros desses vasos só aumentem por apenas quatro vezes, os fluxos correspondentes são de 1, 16 e 256 mL/min, ou seja, aumentam por 256 vezes. Por conseguinte, a condutância do vaso aumenta em proporção direta à *quarta potência do diâmetro*, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Condutância} \propto \text{Diâmetro}^4$$

Lei de Poiseuille. Esse grande aumento da condutância com o aumento do diâmetro, pode ser explicado pela observação daFigura 14-8B, que mostra secções transversas de vaso com grande diâmetro e outro com pequeno. Os anéis concêntricos dentro dos vasos indicam que a velocidade do fluxo em cada anel é diferente da dos anéis adjacentes, em virtude do fluxo *laminar*, como discutido anteriormente neste Capítulo. Ou seja, o sangue no anel que toca a parede do vaso praticamente não flui por causa da sua aderência ao endotélio vascular. O anel seguinte de sangue, em direção ao centro, desliza sobre o primeiro e, portanto, flui mais rápido. O terceiro, o quarto, o quinto e o sexto anéis, da mesma forma, fluem em velocidades progressivamente maiores. Assim, o sangue mais próximo à parede vascular flui em velocidade baixa, enquanto o sangue no meio do vaso flui muito mais rapidamente.

No vaso de pequeno calibre, em essência, todo o sangue está contíguo à parede; assim, a corrente central do fluxo sanguíneo muito rápido simplesmente não existe. Integrando-se as velocidades de todos os anéis concêntricos do fluxo sanguíneo e multiplicando-as pelas áreas dos anéis, pode-se derivar a seguinte fórmula, conhecida como a lei de Poiseuille:

$$F \rightarrow \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$$

em que F é aintensidade do fluxo sanguíneo; DP é a diferença de pressão entre as extremidades do vaso; r, o raio do vaso; l, seu comprimento; h a viscosidade do sangue.

Note, de forma particular, nessa equação que o fluxo sanguíneo é diretamente proporcional à *quarta potência do raio do vaso*, o que mostra mais uma vez que o diâmetro do vaso (que corresponde a duas vezes o raio) é muito mais importante que todos os demais fatores na determinação de seu fluxo sanguíneo.

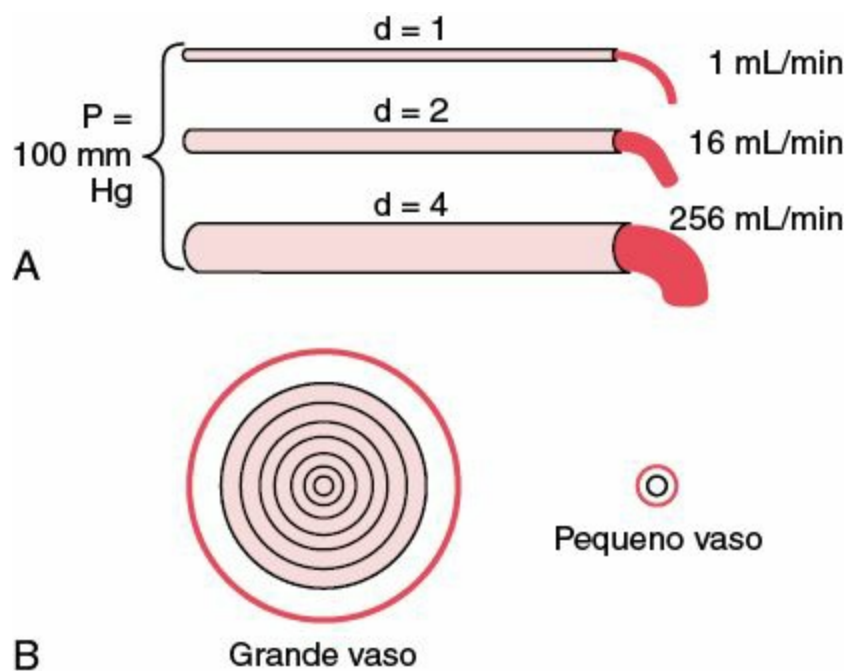



Figura 14-8. A, Demonstração do efeito do diâmetro do vaso sobre o fluxo sanguíneo. **B,** Anéis concêntricos de sangue fluindo em diferentes velocidades; quanto mais longe da parede vascular, mais rápido é o fluxo. d, diâmetro; P, diferença de pressões entre os dois extremos do vaso.

Importância da "Lei da Quarta Potência" do Diâmetro do Vaso na Determinação da Resistência Arteriolar. Na circulação sistêmica, cerca de dois terços da resistência sistêmica total ao fluxo sanguíneo consistem em resistência arteriolar que ocorre nas delgadas arteríolas. Os diâmetros internos das arteríolas são muito variáveis, de 4 a 25 micrômetros. Entretanto, suas fortes paredes vasculares permitem que esse diâmetro se altere de forma acentuada muitas vezes, por até quatro vezes. Pela lei da quarta potência, discutida acima, que relaciona o fluxo sanguíneo ao diâmetro do vaso, pode-se ver que o aumento de quatro vezes no diâmetro do vaso pode aumentar o fluxo por 256 vezes. Portanto, a lei da quarta potência possibilita que as arteríolas, respondendo a sinais nervosos ou a sinais químicos teciduais locais, com apenas pequenas alterações de seu diâmetro, interrompam de modo quase total o fluxo sanguíneo ou, no outro extremo, aumentem-no enormemente. De fato, foram registradas variações por mais de 100 vezes do fluxo sanguíneo em diferentes áreas teciduais, entre os limites de constrição ou dilatação arteriolar máxima.

Resistência ao Fluxo Sanguíneo em Circuitos Vasculares em Série ou em Paralelo. O sangue bombeado pelo coração flui da região de alta pressão da circulação sistêmica (*i. e.*, a aorta) para a de baixa pressão (*i. e.*, veia cava), pelos muitos quilômetros de vasos sanguíneos dispostos em série ou em paralelo. As artérias, as arteríolas, os capilares, as vênulas e as veias estão coletivamente dispostos em série. Quando os vasos são dispostos em série, o fluxo por cada vaso é o mesmo, e a resistência total ao fluxo sanguíneo (R_{total}) é igual à soma das resistências de cada vaso:

$$R_{total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 \ldots$$

A resistência vascular periférica total é, portanto, igual à soma das resistências das artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. No exemplo mostrado na Figura 14-9A, a resistência vascular total é igual à soma de R_1 e R_2.

Os vasos sanguíneos se ramificam extensamente, formando circuitos paralelos que irrigam muitos órgãos e tecidos do corpo com sangue. Essa disposição em paralelo permite que cada tecido regule seu próprio fluxo sanguíneo em grande parte de modo independente do fluxo por outros tecidos.

Nos vasos sanguíneos dispostos em paralelo (Fig. 14-9B), a resistência total ao fluxo é expressa como:

$$\frac{1}{R_{total}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4} \cdots$$

É óbvio que, para dado gradiente de pressão, quantidade muito maior de sangue fluirá por esse sistema paralelo do que por qualquer um dos vasos sanguíneos individuais. Portanto, a resistência total é muito menor que a de qualquer vaso sanguíneo isolado. O fluxo por vaso paralelo, na Figura 14-9B, é determinado pelo gradiente de pressão e por sua própria resistência, e não pela resistência dos outros vasos sanguíneos paralelos. Entretanto, o aumento da resistência de qualquer um dos vasos aumenta a resistência vascular total.

Pode parecer paradoxal que a adição de vasos sanguíneos a um circuito reduza a resistência vascular total. Muitos vasos sanguíneos paralelos, no entanto, facilitam o fluxo de sangue pelo circuito, porque cada um representa nova via, ou *condutância*, para o fluxo sanguíneo. A condutância total (C_{total}) para o fluxo sanguíneo é a soma das condutâncias de cada via paralela:

$$C_{total} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \ldots$$

Por exemplo, as circulações do cérebro, do rim, do músculo, do trato gastrintestinal, da pele e das coronárias estão dispostas em paralelo, e cada tecido contribui para a condutância geral da circulação sistêmica. O fluxo sanguíneo a cada tecido é fração do fluxo sanguíneo total (débito cardíaco), sendo determinado pela resistência (recíproca da condutância) ao fluxo do tecido, bem como pelo gradiente de pressão. Portanto, a amputação de membro ou a remoção cirúrgica de um rim também remove um circuito paralelo e reduz a condutância vascular e o fluxo sanguíneo total (*i. e.*, o débito cardíaco), enquanto aumentam a resistência vascular periférica total.

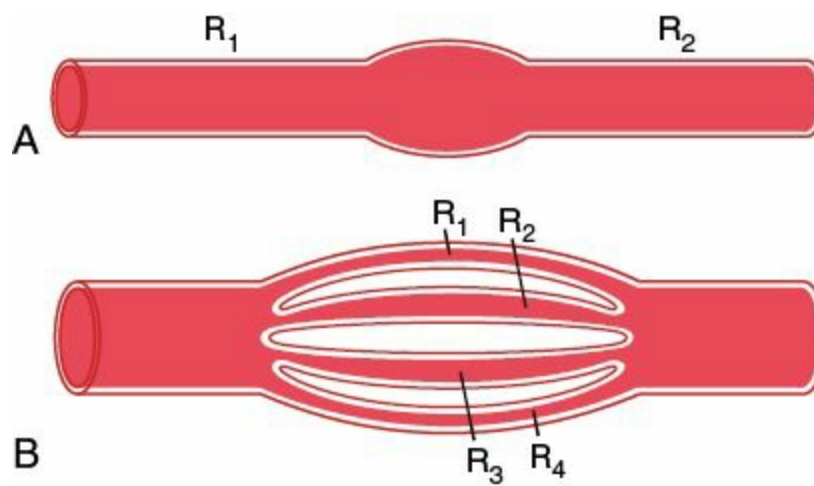



Figura 14-9. Resistências vasculares *(R)*: **A,** em série, e **B,** em paralelo.

Efeito do Hematócrito e da Viscosidade do Sangue sobre a Resistência Vascular e o Fluxo Sanguíneo

Note-se, de modo particular, que outro dos fatores importantes na equação de Poiseuille é a viscosidade do sangue. Quanto maior a viscosidade, menor é o fluxo pelo vaso, se todos os demais fatores permanecerem constantes. Além disso, *a viscosidade do sangue normal é cerca de três vezes maior que a da água*.

O que torna o sangue tão viscoso? Em essência, é o grande número de eritrócitos em suspensão, cada um exercendo forças friccionais contra células adjacentes e contra a parede do vaso sanguíneo.

Hematócrito: Proporção de Sangue que São Hemácias. Se uma pessoa tem hematócrito de 40, isso significa que 40% de seu volume sanguíneo são formados por células e o restante consiste em plasma. O hematócrito médio, em homens adultos, é de cerca de 42 e, em mulheres, de aproximadamente 38, em média. Esses valores são muito variáveis, dependendo da presença de anemia, do grau de atividade corporal e da altitude na qual a pessoa reside. Essas alterações são discutidas em relação aos eritrócitos e sua função de transporte de oxigênio, no Capítulo 33.

O hematócrito é determinado pela centrifugação do sangue em tubo calibrado, como mostrado na Figura 14-10. A calibração permite a leitura direta da porcentagem de células.

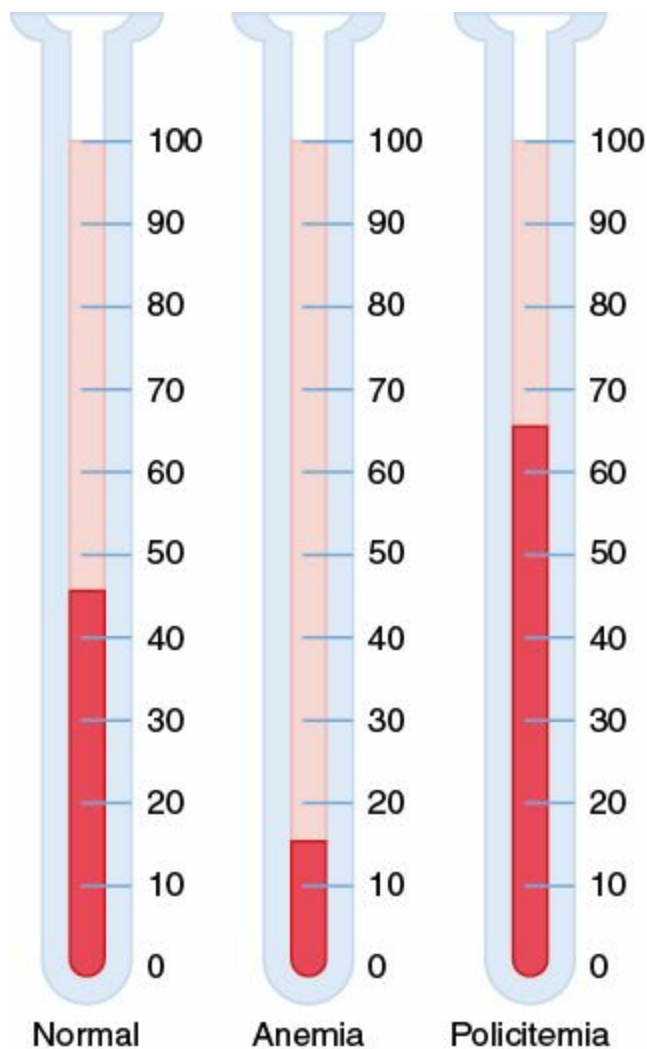



Figura 14-10. Hematócrito em pessoa saudável (normal) e em pacientes com anemia e policitemia. Os números referem-se à porcentagem de sangue composta por glóbulos vermelhos.

A Elevação do Hematócrito Aumenta Acentuadamente a Viscosidade do Sangue. A viscosidade do sangue aumenta de forma acentuada à medida que o hematócrito se eleva, como mostrado na Figura 14-11. A viscosidade do sangue total, com hematócrito normal, é de aproximadamente 3; isso significa que, para impulsionar o sangue pelo vaso, é necessária pressão três vezes maior do que para impulsionar água pelo mesmo vaso. Quando o hematócrito sobe para 60 ou 70, como ocorre frequentemente nas pessoas com *policitemia*, a viscosidade sanguínea pode ser até 10 vezes maior que a da água, e seu fluxo pelos vasos fica muito reduzido.

Outros fatores que afetam a viscosidade do sangue são a concentração e os tipos de proteínas no plasma; contudo, por provocarem efeitos tão menos potentes que o hematócrito, não representam considerações significativas na maioria dos estudos hemodinâmicos. A viscosidade do plasma sanguíneo é em torno de 1,5 vez maior que a da água.

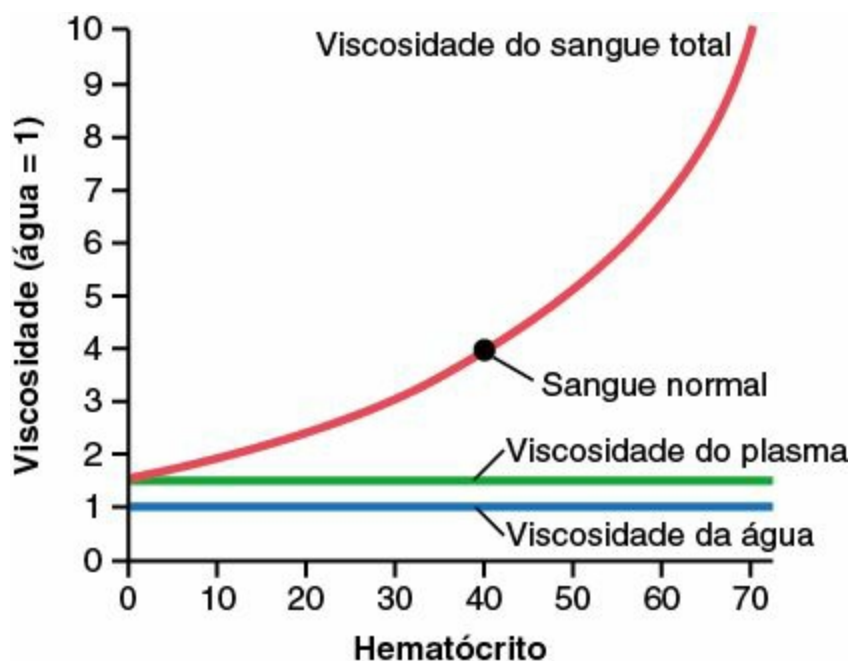



Figura 14-11. Efeito do hematócrito sobre a viscosidade sanguínea. (Viscosidade da água = 1.)

Efeitos da Pressão sobre a Resistência Vascular e o Fluxo Sanguíneo Tecidual

A "Autorregulação" Atenua o Efeito da Pressão Arterial no Fluxo Sanguíneo no Tecido. Pela discussão até agora, seria esperado que o aumento da pressão arterial provocasse aumento proporcional do fluxo sanguíneo pelos vários tecidos corporais. Entretanto, o efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo em muitos tecidos é, em geral, bem menor que o que se poderia esperar, como mostrado na Figura 14-12. Isso ocorre porque o aumento da pressão arterial não aumenta só a força que impulsiona o sangue pelos vasos, mas ao mesmo tempo inicia aumentos compensatórios da resistência vascular em poucos segundos pela ativação dos mecanismos de controle locais discutidos no Capítulo 17. Inversamente, com reduções na pressão arterial, a maior parte da resistência vascular é reduzida de imediato, na maioria dos tecidos, e o fluxo sanguíneo é mantido a uma taxa relativamente constante. A capacidade de cada tecido de ajustar sua resistência vascular e de manter o fluxo sanguíneo normal durante alterações na pressão arterial entre cerca de 70 e 175 mmHg é denominada *autorregulação*.

Note na Figura 14-12 que as variações do fluxo sanguíneo podem ser causadas por forte estimulação simpática, que contrai os vasos sanguíneos. Da mesma maneira, hormônios vasoconstritores, tais como *norepinefrina*, *angiotensina II*, *vasopressina* ou *endotelina*, podem também reduzir o fluxo sanguíneo, pelo menos transitoriamente.

Na maioria dos tecidos, as variações do fluxo sanguíneo raramente duram mais de algumas poucas horas, mesmo quando elevações da pressão arterial ou níveis aumentados de vasoconstritores são mantidos. A razão da relativa constância do fluxo sanguíneo é que os mecanismos autorregulatórios locais de cada tecido, eventualmente, superam a maior parte dos efeitos vasoconstritores, de maneira

a prover fluxo sanguíneo apropriado às demandas do tecido.

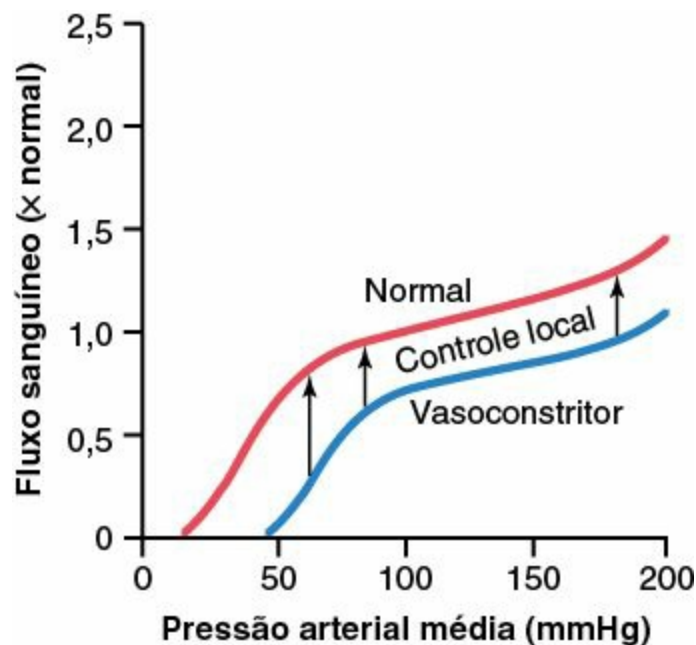



Figura 14-12. Efeito das variações da pressão arterial, durante período de vários minutos, no fluxo sanguíneo em tecido como o músculo esquelético. Note que entre as pressões de 70 e 175 mmHg o fluxo sanguíneo é "autorregulado". A *linha azul* mostra o efeito da estimulação dos nervos simpáticos ou vasoconstrição por hormônios como norepinefrina, angiotensina II, vasopressina ou endotelina nessa relação. O fluxo sanguíneo tecidual reduzido é raramente mantido por mais algumas horas, devido à ativação de mecanismos autorregulatórios locais que eventualmente retornam o fluxo sanguíneo para a direção normal.

Relação Pressão-Fluxo em Leitos Vasculares Passivos. Em vasos sanguíneos isolados ou em tecidos que não apresentam autorregulação, variações da pressão arterial podem ter efeitos importantes sobre o fluxo sanguíneo. Na verdade, o efeito da pressão no fluxo sanguíneo pode ser maior do que a prevista pela equação de Poiseuille, como mostrado pelas curvas ascendentes naFigura 14-13. A razão para isso é que a pressão arterial aumentada não somente aumenta a força que empurra o sangue pelos vasos, como também distende os vasos elásticos, *diminuindo* na realidade a resistência vascular. Reciprocamente, a diminuição da pressão arterial em vasos sanguíneos passivos aumenta a resistência, à medida que os vasos elásticos gradualmente colapsam devido à pressão distensora reduzida. Quando a pressão cai abaixo do nível crítico, denominado *pressão crítica de fechamento*, o fluxo cessa à medida que os vasos sanguíneos colapsam por completo.

Estimulação simpática e outros vasoconstritores podem alterar a relação passiva entre pressão e fluxo, mostrada na Figura 14-13. Assim, a *inibição* da atividade simpática provoca *grandes dilatações* nos vasos, podendo aumentar o fluxo sanguíneo por duas vezes ou mais. Por outro lado, estímulo simpático muito forte *pode contrair* os vasos a tal ponto que o fluxo sanguíneo, ocasionalmente, se reduz a zero por alguns segundos, apesar da alta pressão arterial.

Na realidade, existem poucas condições fisiológicas nas quais um tecido exiba a relação passiva

entre pressão e fluxo, mostrada naFigura 14-13. Mesmo em tecidos que não autorregulam efetivamente o fluxo sanguíneo, durante variações agudas na pressão arterial, o fluxo sanguíneo é regulado de acordo com as necessidades do tecido quando as alterações da pressão se mantêm, como discutido no Capítulo 17.

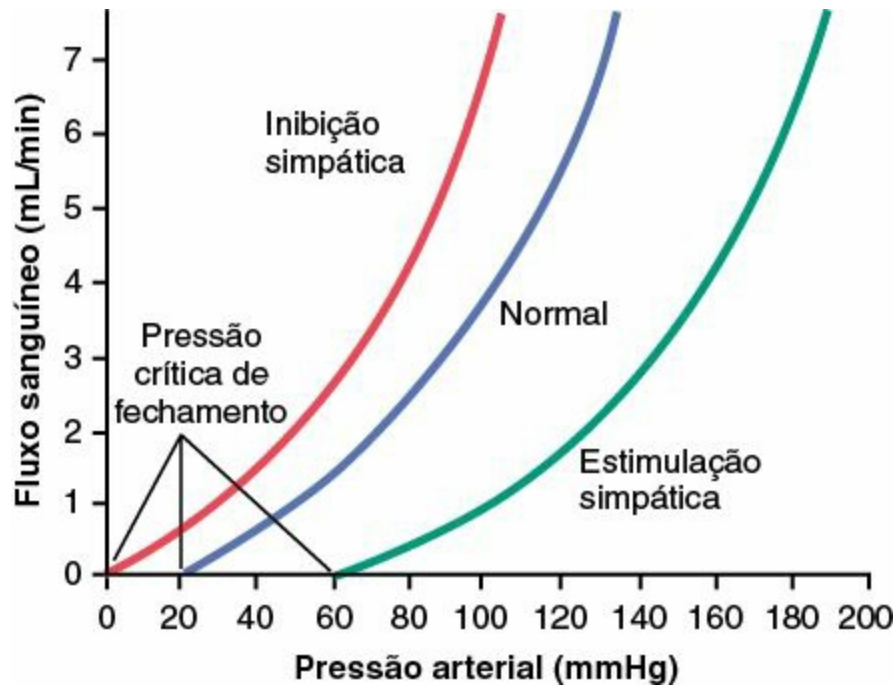
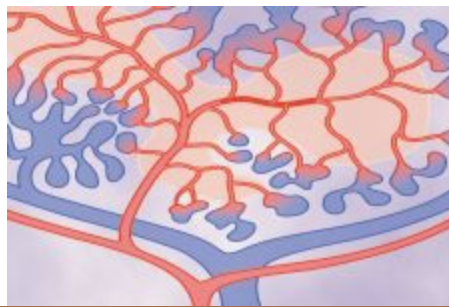



Figura 14-13. Efeito da pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo em vaso *passivo*, sob diferentes graus de tônus vascular causados pelo aumento ou diminuição da estimulação simpática.

Bibliografia

Veja as referências do Capítulo 15.

CaPÍTULO 15

Distensibilidade Vascular e Funções dos Sistemas Arterial e Venoso

DISTENSIBILIDADE VASCULAR

Característica importante do sistema vascular é a de que todos os vasos sanguíneos são *distensíveis*. A natureza elástica das artérias permite que acomodem o débito pulsátil do coração, impedindo os extremos de pressão das pulsações. Essa capacidade proporciona um fluxo de sangue suave e contínuo através dos vasos sanguíneos muito pequenos dos tecidos.

As veias são, por larga margem, os vasos mais distensíveis do sistema. Até mesmo pequenos aumentos da pressão venosa fazem com que as veias armazenem 0,5 a 1,0 litro de sangue a mais. Por isso, as veias *fornecem um reservatório* para o armazenamento de grande quantidade de sangue que pode ser utilizado, quando for necessário, em qualquer outra parte da circulação.

Unidades de Distensibilidade Vascular. A distensibilidade vascular é normalmente expressa como a fração de aumento do volume para cada milímetro de mercúrio de elevação da pressão, de acordo com a seguinte fórmula:

$$\text{Distensibilidade vascular} = \frac{\text{Aumento de volume}}{\text{Aumento da pressão} \times \text{Volume original}}$$

Em outras palavras, se 1 mmHg fizer com que o vaso, que antes continha 10 mililitros de sangue, aumente seu volume por 1 mililitro, a distensibilidade é de 0,1 por mmHg, ou 10% por mmHg.

As Veias são Muito Mais Distensíveis do que as Artérias. As paredes das artérias são mais espessas e muito mais fortes que as das veias. Consequentemente, as veias, em média, são cerca de oito vezes mais distensíveis que as artérias, isto é, determinado aumento de pressão provoca aumento oito vezes maior no volume sanguíneo em uma veia do que em artéria de diâmetro comparável.

Na circulação pulmonar, as distensibilidades das veias pulmonares são semelhantes às da circulação sistêmica. Entretanto, as artérias pulmonares normalmente operam sob pressões que correspondem a um sexto das do sistema arterial sistêmico, com distensibilidades correspondentes, ou seja, cerca de seis vezes maiores que as das artérias sistêmicas.

Complacência Vascular (ou Capacitância Vascular)

Em estudos hemodinâmicos é usualmente muito mais importante conhecer a *quantidade total de sangue*, que pode ser armazenada em determinada região da circulação para cada mmHg de aumento da pressão, do que conhecer as distensibilidades dos vasos individuais. Esse valor é referido como *complacência* ou *capacitância* do respectivo leito vascular; ou seja,

$$\text{Complacência vascular} = \frac{\text{Aumento do volume}}{\text{Elevação da pressão}}$$

Complacência e distensibilidade são bastante diferentes. Vaso muito distensível que apresente pequeno volume pode ser muito menos complacente que o vaso muito menos distensível que apresente grande volume, porque *a complacência é igual à distensibilidade multiplicada pelo volume*.

A complacência de veia sistêmica é cerca de 24 vezes maior que a de sua artéria correspondente, porque é cerca de oito vezes mais distensível e apresenta volume aproximadamente três vezes maior ($8 \times 3 = 24$).

Curvas de Volume-Pressão das Circulações Arterial e Venosa

Método conveniente de expressar a relação entre pressão e volume em um vaso ou em qualquer parte da circulação é pelo uso da chamada *curva de volume-pressão*. Na Figura 15-1, as curvas contínuas vermelha e azul representam, respectivamente, as curvas de volume-pressão dos sistemas arterial e venoso sistêmicos normais, demonstrando que quando o sistema arterial do adulto médio (incluindo todas as grandes artérias, pequenas artérias e arteríolas) está cheio, com 700 mililitros de sangue, a pressão arterial média é de 100 mmHg, mas quando está com apenas 400 mililitros de sangue a pressão cai a zero.

Em todo o sistema venoso sistêmico, o volume, em geral, varia de 2.000 a 3.500 mililitros, e é necessária variação de muitas centenas de mililitros para que a pressão venosa se altere por apenas 3

a 5 mmHg. Essa exigência explica fundamentalmente, em grande parte, por que se pode transfundir até meio litro de sangue, em poucos minutos, para pessoa saudável sem que ocorra qualquer grande alteração na função circulatória.

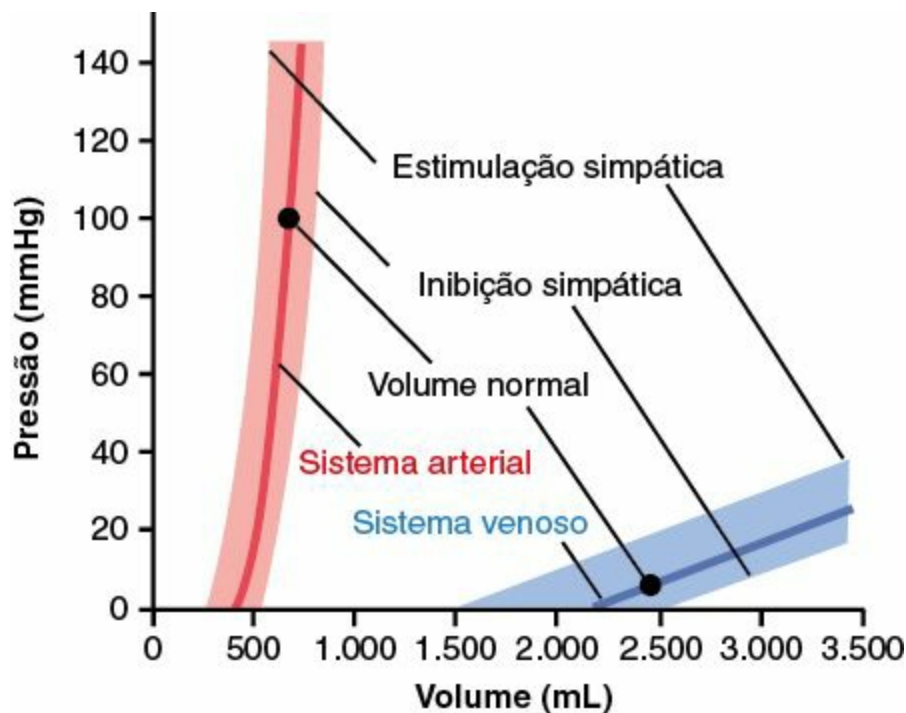



Figura 15-1. "Curvas de volume-pressão" das circulações arterial e venosa sistêmicas, mostrando o efeito da estimulação ou da inibição dos nervos simpáticos sobre o sistema circulatório.

Efeito da Estimulação ou da Inibição Simpática sobre as Relações de Volume-Pressão dos Sistemas Arterial e Venoso. Também na Figura 15-1, são demonstrados os efeitos nas curvas de volume-pressão quando os nervos simpáticos vasculares são excitados ou inibidos. É evidente que o aumento do tônus da musculatura lisa vascular, causado pela estimulação simpática, eleva a pressão das artérias ou das veias em cada volume, enquanto a inibição simpática diminui a pressão sob cada volume. O controle vascular dos vasos pelo sistema nervoso simpático é um meio eficiente de diminuir as dimensões de um segmento da circulação, consequentemente transferindo, dessa forma, o sangue para outros segmentos. Por exemplo, o aumento do tônus vascular ao longo da circulação sistêmica pode fazer com que grande volume de sangue seja desviado para o coração, o que constitui um dos principais métodos que o organismo utiliza para aumentar rapidamente o bombeamento cardíaco.

O controle simpático da capacitância vascular é também muito importante durante as hemorragias. O aumento do tônus simpático, especialmente nas veias, reduz os calibres dos vasos, de tal forma que a função circulatória permanece quase normal, mesmo com a perda de até 25% do volume sanguíneo total.

Complacência Tardia (Estresse-Relaxamento) dos Vasos

O termo “complacência tardia” ou retardada significa que o vaso submetido a aumento de volume apresenta, logo de início, grande aumento da pressão, mas o estiramento tardio progressivo do músculo liso na parede vascular permite que a pressão retorne ao normal dentro de minutos ou horas. Esse efeito é mostrado na Figura 15-2. Nessa figura, a pressão é registrada em pequeno segmento de veia ocluída em ambas as extremidades. Um volume adicional de sangue é subitamente injetado até que a pressão suba de 5 para 12 mmHg. Mesmo que qualquer fração do sangue seja removida após a injeção, a pressão começa a cair de imediato e aproxima-se de 9 mmHg, após vários minutos. Em outras palavras, o volume de sangue injetado provoca a distensão *elástica* imediata da veia, mas suas fibras musculares lisas começam então pouco a pouco a “engatinhar” (*creep*) para maior comprimento, e suas tensões diminuem na mesma proporção de modo correspondente. Esse efeito é característico de todos os tecidos musculares lisos, referido como *estresse-relaxamento*, explicado no Capítulo 8.

A complacência tardia é mecanismo importante, pelo qual a circulação pode acomodar sangue adicional quando necessário, como após transfusão excessivamente volumosa. A complacência tardia, no sentido oposto, é um dos modos como a circulação se ajusta, de forma automática, após período de minutos a horas de diminuição do volume sanguíneo, como o que ocorre depois de hemorragias graves.

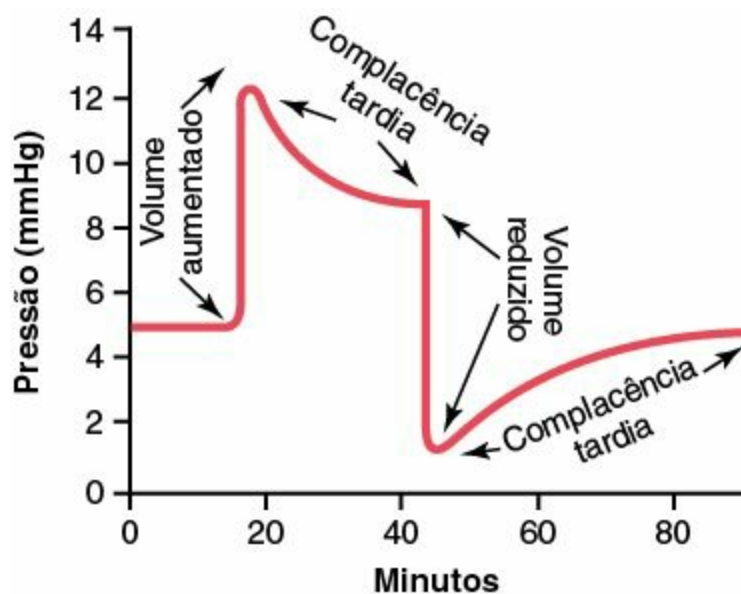



Figura 15-2. Efeito sobre a pressão intravascular da injeção de volume de sangue em segmento venoso e depois da remoção do sangue em excesso, demonstrando o princípio da complacência tardia.

PULSAÇÕES DA PRESSÃO ARTERIAL

Cada batimento cardíaco faz com que nova onda de sangue chegue às artérias. Se não fosse pela distensibilidade do sistema arterial, todo esse novo volume de sangue teria de fluir pelos vasos sanguíneos periféricos, quase instantaneamente, apenas durante a sístole cardíaca, e não ocorreria

fluxo durante a diástole. Entretanto, em geral, a complacência da árvore arterial reduz os pulsos de pressão, de modo que quase não ocorram pulsos quando o sangue atinge os capilares; assim, o fluxo sanguíneo tecidual é essencialmente contínuo, com pulsações muito pequenas.

Os *pulsos de pressão* na raiz da aorta são mostrados na Figura 15-3. No adulto jovem saudável, a pressão no pico de cada pulso chamada de *pressão sistólica*, é cerca de 120 mmHg; no ponto mais baixo de cada pulso, chamado *pressão diastólica*, cai para cerca de 80 mmHg. A diferença entre essas duas pressões de aproximadamente 40 mmHg é chamada *pressão de pulso*.

Dois fatores principais afetam a pressão de pulso: (1) o *débito sistólico cardíaco*; e (2) a *complacência* (*distensibilidade total*) da árvore arterial. Um terceiro fator, menos importante, é o caráter da ejeção do coração durante a sístole.

Em geral, quanto maior o débito sistólico, maior será a quantidade de sangue que deve ser acomodada na árvore arterial a cada batimento; portanto, maiores serão o aumento e a queda de pressão durante a sístole e a diástole, resultando em maior pressão de pulso. Por sua vez, quanto menor for a complacência do sistema arterial, maior será o aumento da pressão, provocado por um dado volume de sangue bombeado em cada batimento para as artérias. Por exemplo, como mostrado nas curvas centrais da linha de cima da Figura 15-4, a pressão de pulso na velhice aumenta até duas vezes o normal porque as artérias ficaram endurecidas pela *arteriosclerose* e assim são relativamente não complacentes.

Efetivamente, a pressão de pulso é determinada, em termos aproximados, pela *razão entre o débito sistólico e a complacência da árvore arterial*. Qualquer condição da circulação que afete um desses dois fatores também afetará a pressão de pulso.

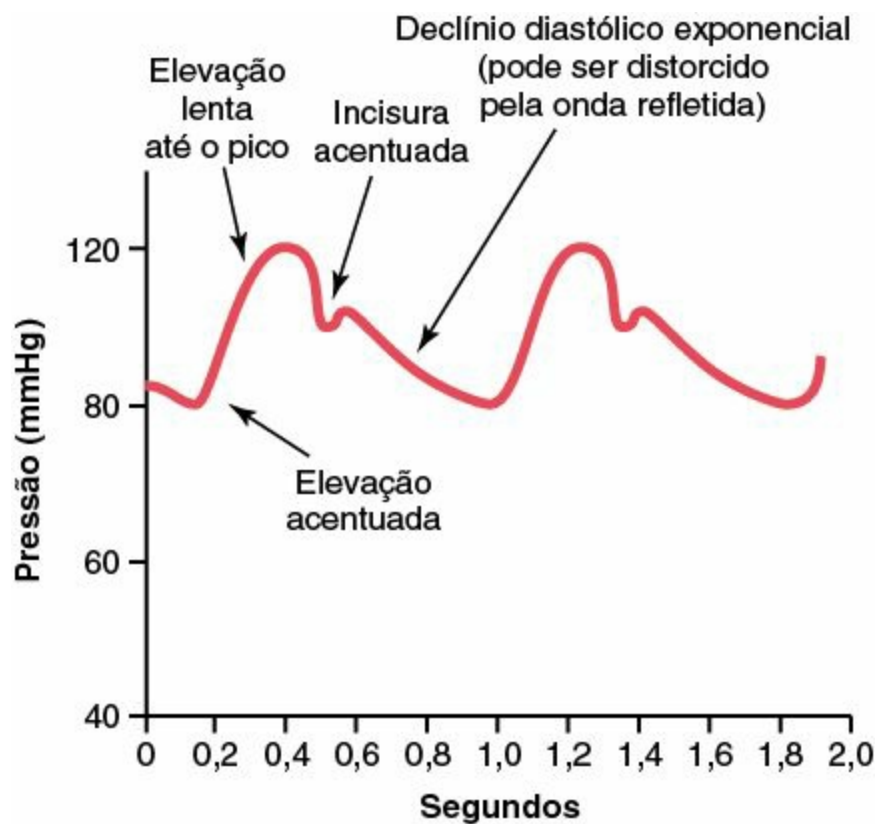



Figura 15-3. Curva do pulso de pressão na aorta ascendente.

Pressão de pulso = *débito sistólico/complacência arterial*

Traçados Anormais de Pressão de Pulso

Algumas condições fisiopatológicas da circulação, além de alterarem a pressão de pulso, provocam *traçados anormais de suas ondas*. A estenose aórtica, a persistência do canal arterial e a insuficiência aórtica são algumas das condições especialmente notáveis e são mostradas na Figura 15-4.

Em pessoas com *estenose valvar aórtica*, o diâmetro da abertura da valva aórtica é significativamente reduzido, e a pressão de pulso aórtica fica bastante diminuída, em virtude da redução do fluxo sanguíneo, que é ejetado pela valva estenótica.

Em pessoas com *persistência do canal arterial*, a metade ou mais do sangue bombeado para a aorta pelo ventrículo esquerdo flui imediatamente de volta, pelo canal (ou ducto) arterial que permanece aberto, para a artéria pulmonar e vasos sanguíneos pulmonares, fazendo com que a pressão diastólica caia para valores muito baixos antes do batimento cardíaco seguinte.

Em pessoas com *insuficiência aórtica*, a valva aórtica está ausente ou não se fecha de modo completo. Assim, após cada batimento, o sangue bombeado para a aorta flui imediatamente de volta para o ventrículo esquerdo. Isso resulta em queda da pressão aórtica entre os batimentos cardíacos até atingir o valor zero. Além disso, não aparece a incisura no traçado do pulso aórtico, porque não ocorre o fechamento da valva aórtica.

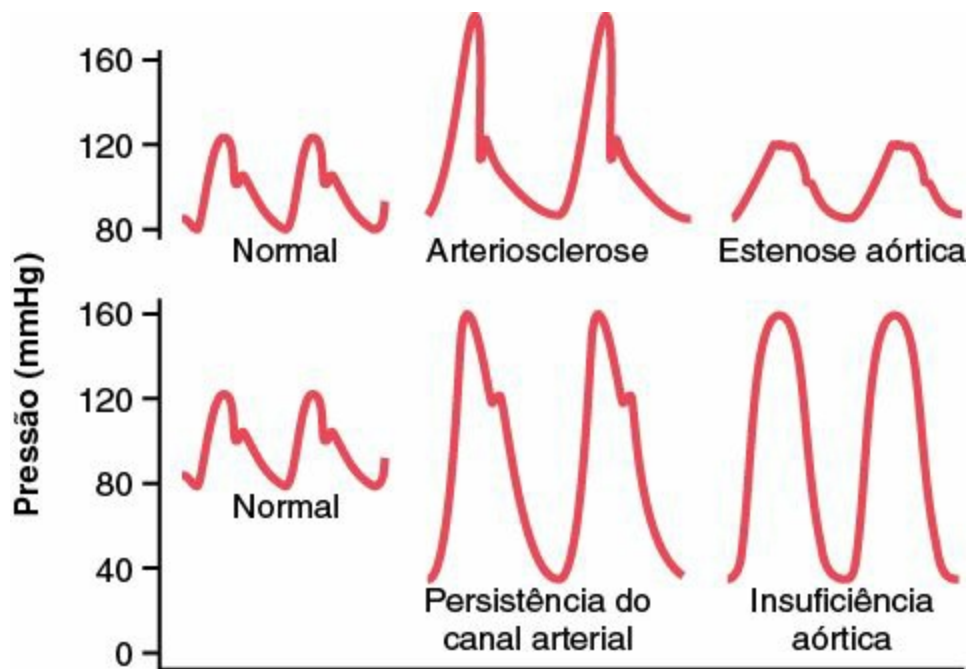



Figura 15-4. Curvas de pressão de pulso aórtica na arteriosclerose, na estenose aórtica, na persistência do canal arterial e na insuficiência aórtica.

Transmissão dos Pulsos de Pressão para as Artérias Periféricas

Quando o coração ejeta sangue para a aorta durante a sístole, apenas a porção proximal da aorta é inicialmente distendida, porque a inércia do sangue impede seu movimento súbito por todo o trajeto até a periferia. Entretanto, o aumento da pressão na aorta proximal supera com muita rapidez essa inércia, e a onda de distensão é transmitida distalmente ao longo da aorta, como demonstrado na Figura 15-5. Esse fenômeno é chamado *transmissão do pulso de pressão* para as artérias.

A velocidade da transmissão do pulso de pressão na aorta normal é de 3 a 5 m/s; nos grandes ramos arteriais, de 7 a 10 m/s; e nas pequenas artérias, de 15 a 35 m/s. Em geral, quanto maior a complacência de cada segmento vascular, menor será a velocidade, o que explica a lenta transmissão na aorta e a transmissão muito mais rápida nas artérias distais que são muito menos complacentes. Na aorta, a velocidade de transmissão do pulso de pressão é 15 ou mais vezes maior que a velocidade do fluxo sanguíneo, porque o pulso de pressão é simplesmente uma onda de *pressão* em movimento, que envolve pouco movimento total de sangue no sentido distal.

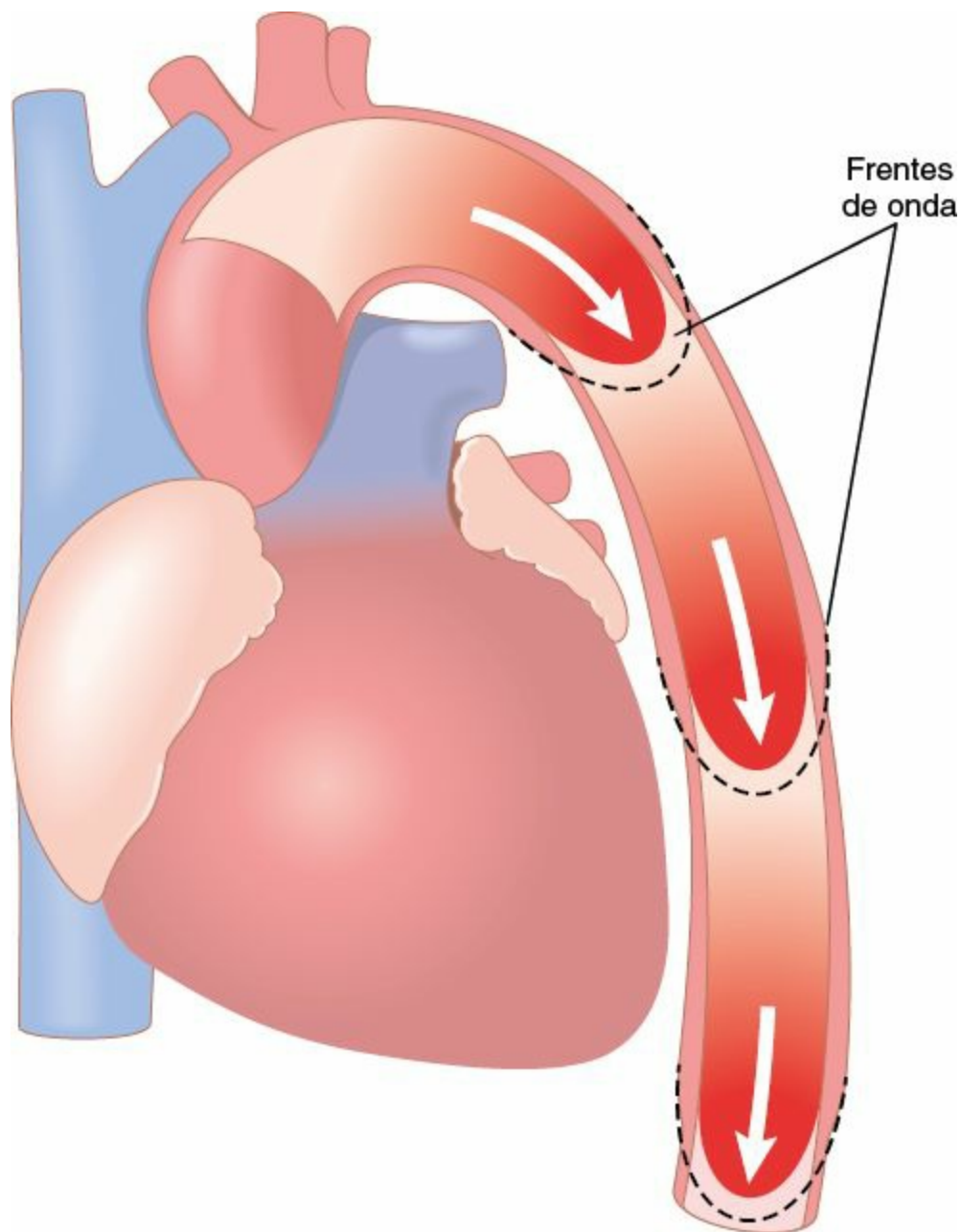



Figura 15-5. Estágios progressivos na transmissão do pulso de pressão ao longo da aorta.

Os Pulsos de Pressão são Amortecidos nas Pequenas Artérias, nas Arteríolas e nos Capilares. A Figura 15-6 mostra alterações típicas dos traçados dos pulsos de pressão, à medida que se deslocam para os vasos periféricos. Note-se, de modo especial, que nas três curvas inferiores a intensidade do pulso fica menor nas pequenas artérias, nas arteríolas e particularmente nos capilares. De fato, apenas quando os pulsos aórticos são muito grandes ou quando as arteríolas estão muito dilatadas, é possível observar pulsos nos capilares.

Essa diminuição progressiva dos pulsos na periferia é chamada *amortecimento* dos pulsos de pressão. A causa desse amortecimento é dupla: (1) a resistência ao movimento do sangue pelos vasos; e (2) a complacência dos vasos. A resistência amortece os pulsos porque pequena quantidade de sangue deve-se mover para adiante, na onda de pulso, de modo a distender o segmento seguinte do vaso; quanto maior a resistência, maior será a dificuldade para que isso ocorra. A complacência amortece os pulsos porque quanto mais complacente for o vaso, maior será a quantidade de sangue

necessária na onda de pulso para provocar aumento na pressão. Assim, *o grau de amortecimento é quase diretamente proporcional ao produto da resistência pela complacência*.

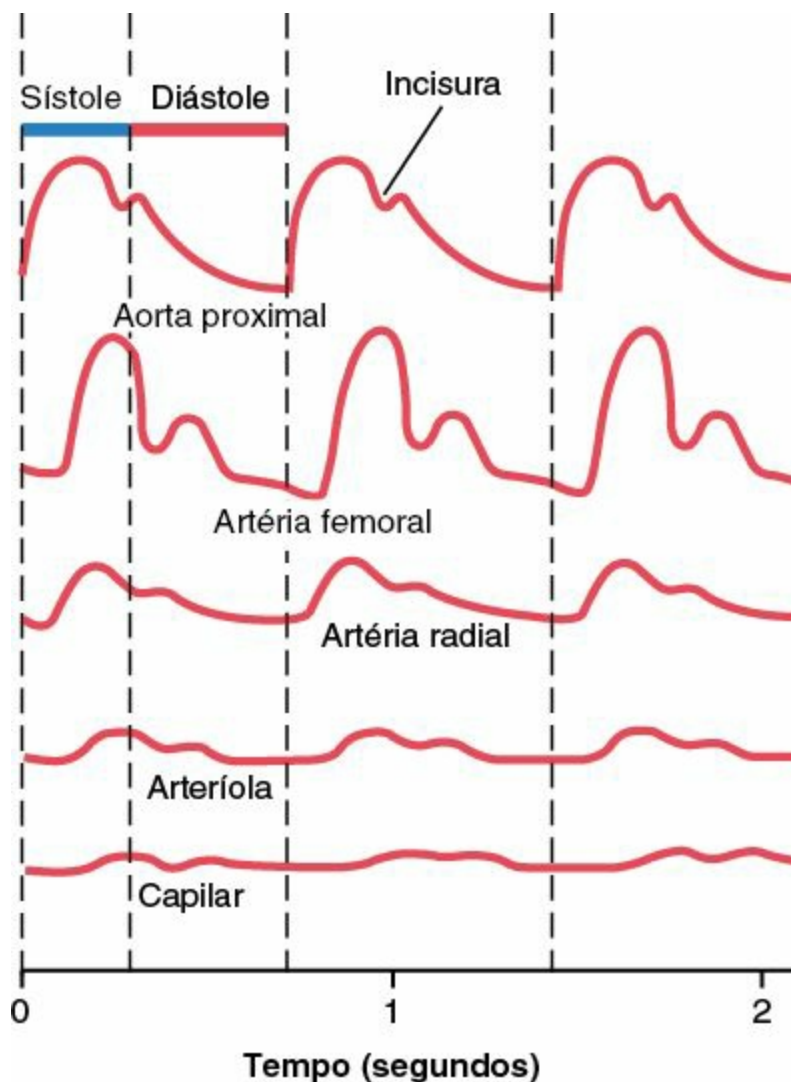



Figura 15-6. Alterações nas curvas dos pulsos de pressão, à medida que a onda passa em direção aos vasos menores.

Métodos Clínicos para as Medidas das Pressões Sistólica e Diastólica

Não é prático usar aparelhos que utilizem a inserção de agulhas nas artérias, para a medida rotineira da pressão arterial em pacientes humanos, embora esses tipos de registradores sejam, ocasionalmente, utilizados quando são necessários estudos especiais. Em vez disso, o clínico determina as pressões sistólica e diastólica por métodos indiretos, geralmente pelo método auscultatório.

Método Auscultatório. A Figura 15-7 demonstra o método auscultatório para determinar as pressões arteriais sistólica e diastólica. Um estetoscópio é posicionado sobre a artéria braquial, e um manguito é inflado sobre a parte superior do braço. Enquanto o manguito comprimir o braço com pressão demasiado baixa, sendo incapaz de fechar a artéria, não serão ouvidos sons pelo estetoscópio sobre ela. Entretanto, quando a pressão do manguito for suficiente para fechar a artéria

durante parte do ciclo da pressão arterial, poderá ser ouvido som a cada pulsação. Esses sons são conhecidos como *sons de Korotkoff*, em homenagem a *Nikolai Korotkoff*, físico russo que os descreveu em 1905.

Acredita-se que os sons de Korotkoff sejam provocados, principalmente, pela ejeção de sangue pelo vaso parcialmente ocluído e por vibrações da parede do vaso. O jato de sangue provoca turbulência no vaso após o manguito, o que desencadeia vibrações ouvidas por meio do estetoscópio.

Ao determinar a pressão arterial pelo método auscultatório, a pressão no manguito é inicialmente elevada acima da pressão arterial sistólica. Enquanto a pressão do manguito for maior que a pressão sistólica, a artéria braquial permanecerá colapsada, de modo que não ocorrerá ejeção de sangue para a parte inferior da artéria, em nenhuma parte do ciclo de pressão. Portanto, não serão ouvidos sons de Korotkoff na artéria distal inferior. Em seguida, contudo, a pressão do manguito é gradualmente reduzida. Imediatamente antes que a pressão no manguito caia abaixo da pressão sistólica (**ponto B**, Fig. 15-7), o sangue começa a fluir pela artéria, abaixo do manguito, durante o pico de pressão sistólica, e é possível ouvir sons *secos* como se fossem pancadas na artéria braquial em sincronia com os batimentos cardíacos. Assim que esses sons começam a ser ouvidos, o nível de pressão, indicado pelo manômetro conectado ao manguito, equivale à pressão sistólica.

À medida que a pressão no manguito é ainda mais reduzida, a qualidade dos sons de Korotkoff se altera, passando a ser menos secos e adquirindo característica mais rítmica e áspera. Então, por fim, quando a pressão no manguito cai próxima à pressão diastólica e os sons repentinamente mudam para uma qualidade abafada (**ponto C**, Fig. 15-7). A pressão manométrica, quando os sons de Korotkoff são alterados para a qualidade abafada e essa pressão, é aproximadamente igual à pressão diastólica, embora superestime a pressão diastólica determinada por cateter intra-arterial direto. À medida que a pressão de manguito cai alguns mmHg, a artéria não é mais fechada durante a diástole, o que significa que o fator essencial causador dos sons (o jato de sangue pela artéria comprimida) não está mais presente. Portanto, os sons desaparecem completamente. Muitos médicos acreditam que a pressão na qual os sons de Korotkoff desaparecem por completo deve ser usada como a pressão diastólica, exceto em situações em que o desaparecimento dos sons não pode ser determinado com segurança, pois os sons ainda são audíveis mesmo depois do esvaziamento completo do manguito. Por exemplo, em pacientes com fístulas intravenosas para hemodiálise ou com insuficiência da aorta, os sons de Korotkoff podem ser ouvidos após esvaziamento completo do manguito.

O método auscultatório para a determinação das pressões sistólica e diastólica não é inteiramente preciso, mas, em geral, fornece valores com erros menores que 10% em relação à medida direta, com cateteres inseridos em artérias.

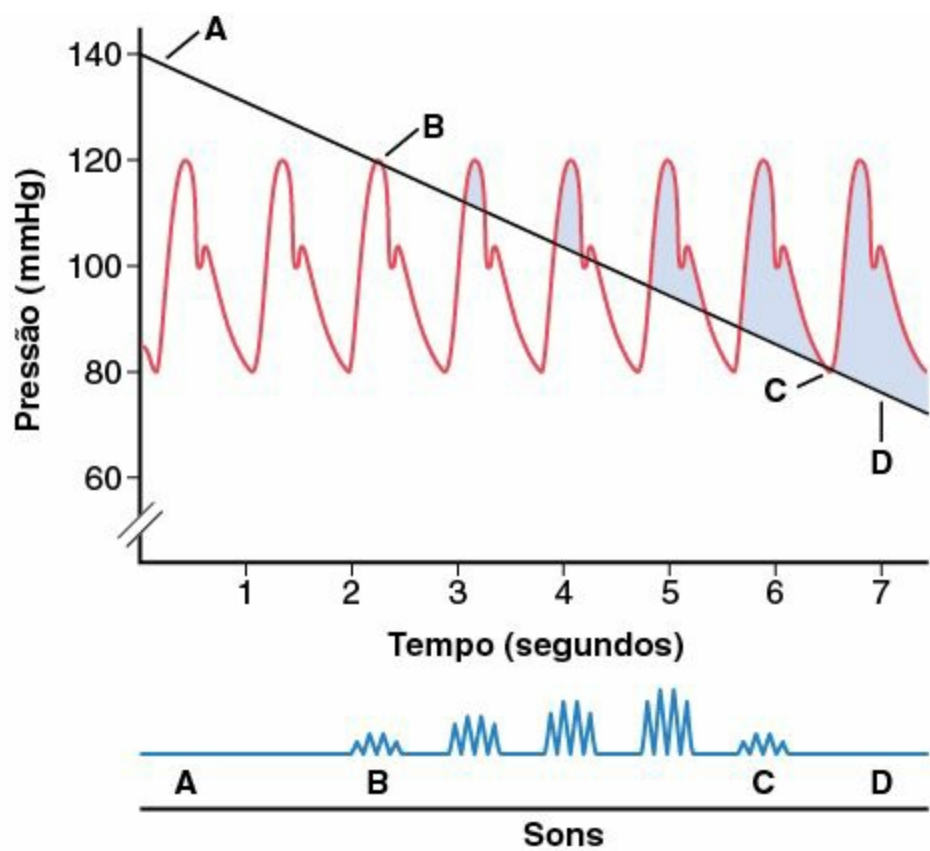



Figura 15-7. Método auscultatório para a medida das pressões arteriais sistólica e diastólica.

Pressões Arteriais Normais Medidas pelo Método Auscultatório. A Figura 15-

8 demonstra as pressões arteriais sistólicas e diastólicas aproximadamente normais em diferentes idades. O aumento progressivo da pressão com a idade resulta dos efeitos do envelhecimento sobre os mecanismos de controle da pressão sanguínea. Veremos, no Capítulo 19, que os rins são os principais responsáveis por essa regulação a longo prazo da pressão arterial, e se sabe que os rins apresentam alterações definitivas com a idade, especialmente após os 50 anos.

Ligeiro aumento adicional da pressão *sistólica* geralmente ocorre após os 60 anos de idade. Isso resulta da distensibilidade reduzida ou "endurecimento" das artérias, que é, com frequência, um resultado da *arteriosclerose*. O efeito final é pico sistólico de pressão com aumento considerável da pressão de pulso, conforme já explicado.

Pressão Arterial Média. A pressão arterial média é a média das pressões arteriais medidas a cada milissegundo durante certo intervalo de tempo. Ela não é igual à média entre as pressões sistólica e diastólica, porque, nas frequências normais, maior fração do ciclo cardíaco é usada na diástole do que é na sístole; assim, a pressão arterial permanece mais próxima à diastólica que à sistólica durante a maior parte do ciclo cardíaco. Portanto, a pressão diastólica determina cerca de 60% da pressão arterial média, e a pressão sistólica, 40%. Note, na Figura 15-8, que a pressão arterial média (a linha verde contínua) em todas as idades está mais próxima da pressão diastólica que da sistólica. Porém, nas frequências cardíacas muito altas, a diástole abrange fração menor do ciclo cardíaco, e a pressão arterial média se aproxima mais da média das pressões sistólica e diastólica.

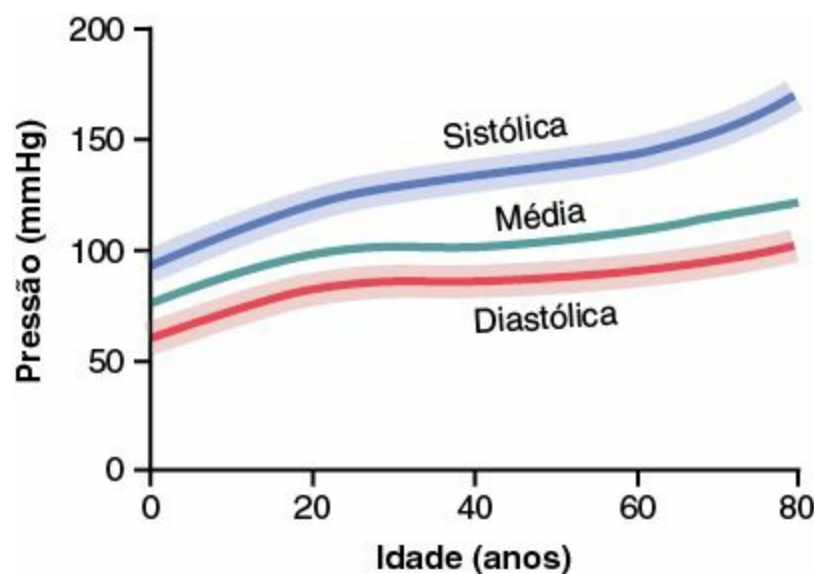



Figura 15-8. Alterações das pressões sistólica, diastólica e média com a idade. As áreas sombreadas mostram as faixas normais aproximadas.

VEIAS E SUAS FUNÇÕES

As veias proporcionam vias de passagem do fluxo de sangue para o coração, mas elas também

realizam outras funções especiais, que são necessárias para a função circulatória. Especialmente importante é sua capacidade de se contrair e relaxar e, portanto, de armazenar pequenas ou grandes quantidades de sangue e de torná-lo disponível quando necessário ao restante da circulação. As veias periféricas também podem impulsionar o sangue para adiante pela chamada *bomba venosa*, e são até mesmo capazes de regular o débito cardíaco, função extremamente importante, que é descrita em detalhes no Capítulo 20.

Pressões Venosas — Pressão Atrial Direita (Pressão Venosa Central) e Pressões Venosas Periféricas

Para entender as diversas funções das veias é necessário, inicialmente, conhecer alguns aspectos sobre a pressão em seu interior e seus determinantes.

O sangue de todas as veias sistêmicas flui para o átrio direito do coração; por isso, a pressão no átrio direito é referida como *pressão venosa central*.

A pressão atrial direita é regulada pelo balanço entre (1) a capacidade do coração de bombear o sangue para fora do átrio e ventrículo direitos para os pulmões; e (2) a tendência do sangue de fluir das veias periféricas para o átrio direito. Se o coração direito estiver bombeando fortemente, a pressão atrial direita diminui. Ao contrário, a fraqueza do coração eleva a pressão atrial direita. Além disso, qualquer efeito que cause o rápido influxo de sangue para o átrio direito, vindo das veias periféricas, eleva a pressão atrial direita. Alguns dos fatores que podem aumentar esse retorno venoso (e, portanto, aumentar a pressão atrial direita) são (1) aumento do volume sanguíneo; (2) aumento do tônus de grandes vasos em todo o corpo, resultando em aumento das pressões venosas periféricas; e (3) dilatação das arteríolas, que diminui a resistência periférica e permite o rápido fluxo de sangue das artérias para as veias.

Os mesmos fatores que regulam a pressão atrial direita também contribuem para a regulação do débito cardíaco, porque a quantidade de sangue bombeada pelo coração depende tanto da sua capacidade de bombeamento quanto da tendência do sangue para fluir para o coração, vindo dos vasos periféricos. Assim, discutiremos a regulação da pressão atrial direita mais detalhadamente no Capítulo 20, relacionando-a à regulação do débito cardíaco.

A *pressão atrial direita normal* é cerca de 0 mmHg, semelhante à pressão atmosférica ao redor do corpo. Ela pode aumentar para 20 a 30 mmHg em condições muito anormais, como (1) insuficiência cardíaca grave; ou (2) após transfusão de grande volume de sangue, o que aumenta muito o volume sanguíneo total e faz com que grande quantidade de sangue tenda a fluir dos vasos periféricos para o coração.

O limite inferior para a pressão atrial direita, em geral, é aproximadamente −3 a −5 mmHg, abaixo da pressão atmosférica. Essa é também a pressão na cavidade torácica que circunda o coração. A

pressão atrial direita se aproxima desses valores inferiores, quando o bombeamento cardíaco é excepcionalmente vigoroso ou quando o fluxo de sangue para o coração vindo dos vasos periféricos fica muito reduzido, como ocorre após hemorragia grave.

Resistência Venosa e Pressão Venosa Periférica

As grandes veias apresentam resistência tão pequena ao fluxo sanguíneo *quando estão distendidas* que seu valor se aproxima de zero praticamente não tendo importância. Entretanto, como demonstrado na Figura 15-9, a maioria das grandes veias que entra no tórax é comprimida em muitos pontos pelos tecidos adjacentes, de modo que o fluxo sanguíneo fica comprometido nesses pontos. Por exemplo, as veias dos braços são comprimidas por suas grandes angulações sobre a primeira costela. Além disso, a pressão nas veias do pescoço frequentemente se reduz a níveis tão baixos que a pressão atmosférica, no exterior do pescoço, faz com que essas veias sejam colapsadas. Por fim, as veias que passam pelo abdome são, muitas vezes, comprimidas por diferentes órgãos e pela pressão intra-abdominal; assim, em geral ficam pelo menos parcialmente colapsadas, adquirindo formatos ovoides ou em fenda. Por esses motivos, as *grandes veias de fato costumam oferecer alguma resistência ao fluxo sanguíneo* e, por isso, a pressão nas pequenas veias mais periféricas, na pessoa deitada, é geralmente $^{+}4$ a $^{+}6$ mmHg maior que a pressão atrial direita.

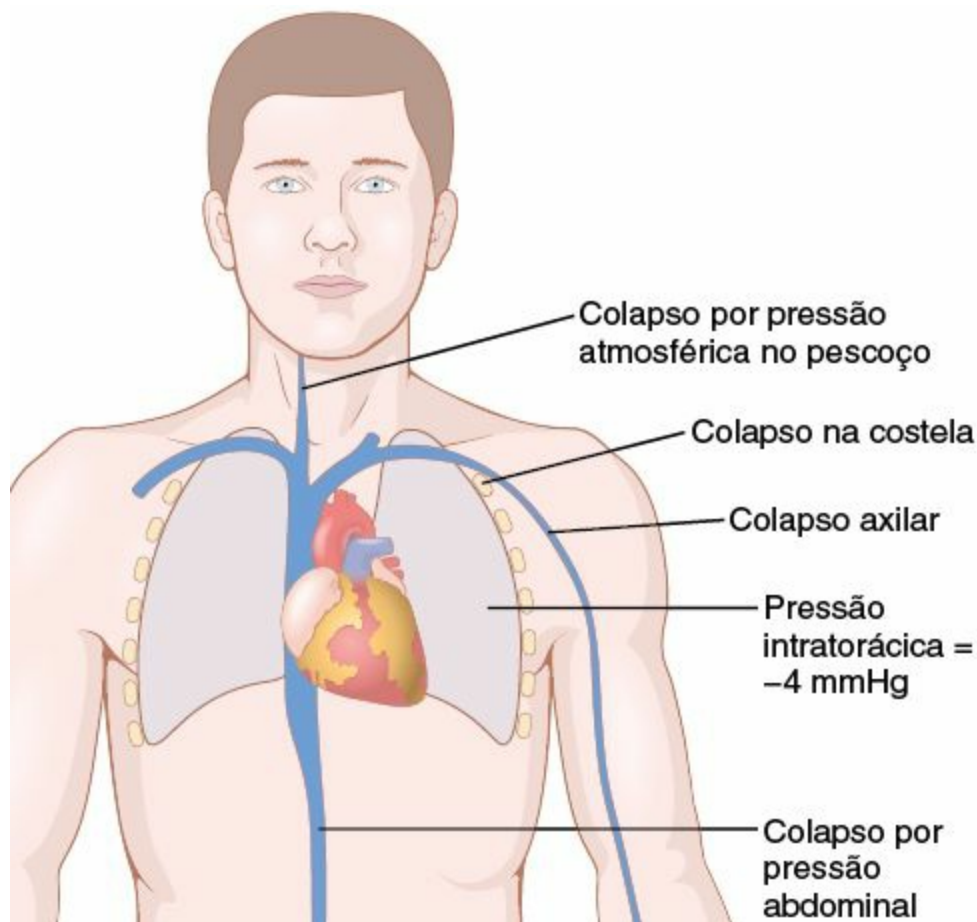



Figura 15-9. Pontos de compressão que tendem a colapsar as veias que entrem no tórax.

Efeito da Elevada Pressão Atrial Direita sobre a Pressão Venosa Periférica. Quando a pressão atrial direita sobe acima de seu valor normal de 0 mmHg, o sangue começa a se acumular nas grandes veias. Esse acúmulo de sangue distende as veias, e até mesmo seus pontos de colapso se abrem quando a pressão atrial direita aumenta acima de $^{+}4$ a $^{+}6$ mmHg. À medida que a pressão atrial direita se eleva ainda mais, é produzido aumento correspondente da pressão venosa periférica nos membros e demais partes do corpo. Como o coração deve estar enfraquecido para causar aumento tão grande na pressão atrial direita, chegando a $^{+}4$ a $^{+}6$ mmHg, a elevação da pressão venosa periférica não é perceptível, mesmo nos estágios iniciais da insuficiência cardíaca, desde que a pessoa esteja em repouso.

Efeito da Pressão Intra-abdominal sobre as Pressões Venosas dos Membros Inferiores. A pressão média na cavidade abdominal de pessoa deitada é, nas condições normais, de $^{+}6$ mmHg, mas pode se elevar para $^{+}15$ a $^{+}30$ mmHg, como resultado de gravidez, grandes tumores, obesidade abdominal ou excesso de líquido (chamado "ascite") na cavidade abdominal. Quando a pressão intra-abdominal se eleva, a pressão nas veias das pernas tem de se elevar *acima* da pressão abdominal para que as veias abdominais se abram e permitam que o sangue flua das pernas para o coração. Portanto, se a pressão intra-abdominal for de $^{+}20$ mmHg, a mais baixa pressão possível nas veias femorais será também de $^{+}20$ mmHg.

Efeito da Pressão Gravitacional sobre a Pressão Venosa

Em qualquer quantidade de água exposta ao ar, a pressão na superfície é igual à pressão atmosférica, mas se eleva por 1 mmHg a cada 13,6 milímetros abaixo da superfície. Essa pressão resulta do peso da água e, por isso, é chamada *pressão gravitacional* ou *pressão hidrostática*.

A pressão gravitacional também ocorre no sistema vascular do ser humano, em virtude do peso do sangue nos vasos, como mostrado na Figura 15-10. Quando a pessoa está em pé, a pressão no átrio direito permanece em cerca de 0 mmHg, porque o coração bombeia para as artérias qualquer excesso de sangue que tenda a se acumular. Entretanto, no adulto *que esteja em pé e absolutamente estático*, a pressão nas veias dos pés é de cerca de $^{+}90$ mmHg simplesmente pelo peso gravitacional do sangue nas veias entre o coração e os pés. As pressões venosas em outros níveis do corpo têm valores proporcionais, entre 0 e 90 mmHg.

Nas veias dos braços, a pressão no nível da primeira costela é, em geral, de cerca de $^{+}6$ mmHg por causa da compressão da veia subclávia ao passar sobre essa costela. A pressão gravitacional ao longo do braço é determinada pela distância abaixo do nível dessa costela. Assim, se a diferença gravitacional entre o nível da costela e da mão é de $^{+}29$ mmHg, essa pressão gravitacional é adicionada à pressão de $^{+}6$ mmHg, causada pela compressão da veia ao passar pela costela,

perfazendo pressão total de $^{+}35$ mmHg nas veias da mão.

As veias do pescoço de pessoa em pé ficam quase completamente colapsadas em todo o trajeto até o crânio, em virtude da pressão atmosférica no exterior do pescoço. Esse colapso faz com que a pressão nessas veias permaneça em zero em toda sua extensão. Isso ocorre porque qualquer tendência de a pressão subir acima desse nível abre as veias e permite que a pressão caia novamente a zero, devido ao fluxo de sangue. Qualquer tendência de a pressão venosa no pescoço cair abaixo de zero colapsa ainda mais as veias, provocando maior aumento na resistência, o que, de novo, faz com que a pressão retorne a zero.

As veias no interior do crânio, por outro lado, estão em câmara não colapsável (a cavidade craniana) e, portanto, não podem entrar em colapso. Consequentemente, *podem ocorrer pressões negativas nos seios durais da cabeça*; na posição ortostática, a pressão venosa no seio sagital na parte superior do cérebro é de cerca de −10 mmHg, por causa da "sucção" hidrostática entre a parte superior e a base do crânio. Por conseguinte, se o seio sagital for aberto durante uma cirurgia, pode ocorrer sucção de ar para o sistema venoso; o ar pode até mesmo ser levado para baixo, causando embolia no coração, o que pode ser fatal.

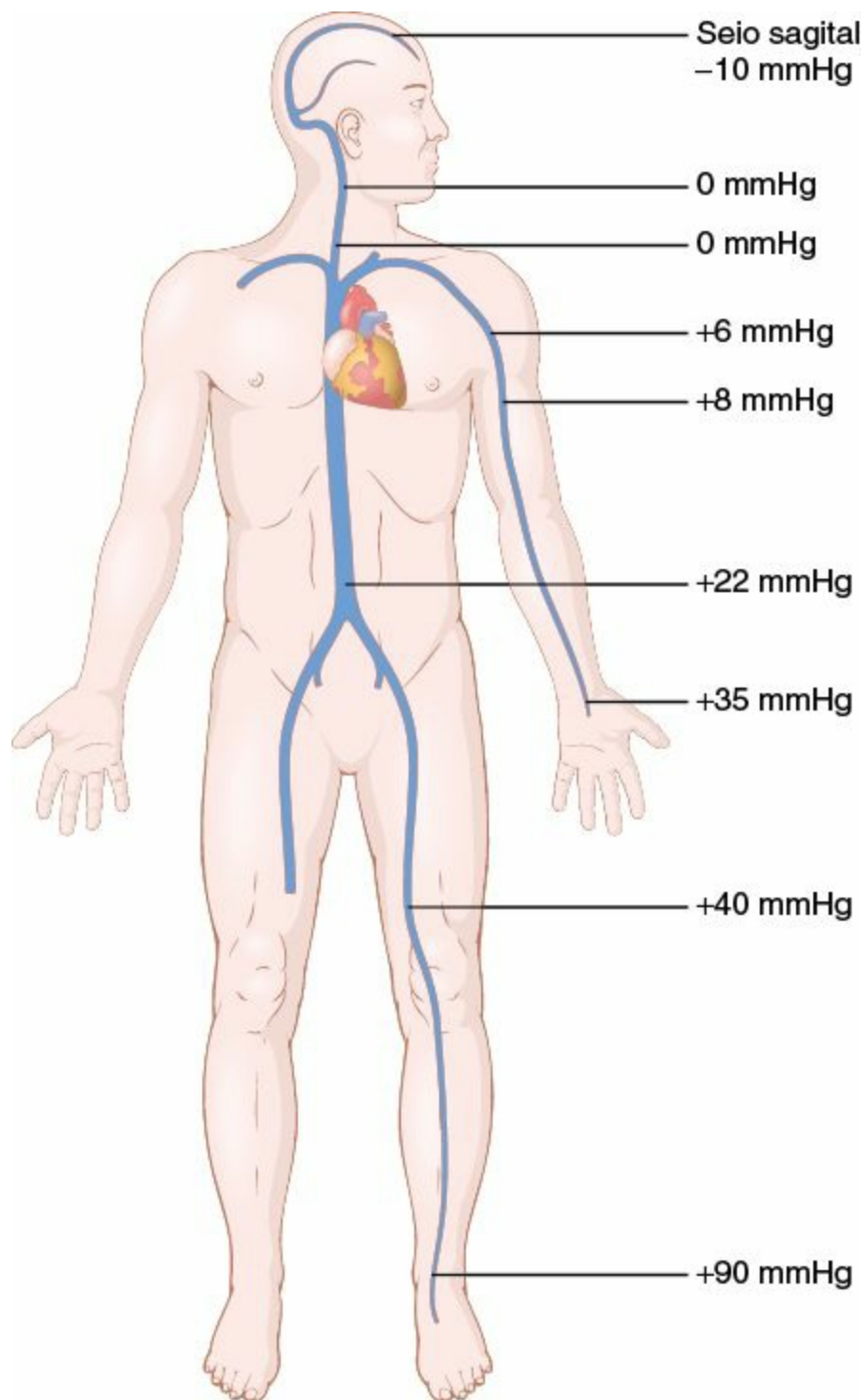



Figura 15-10. Efeito da pressão gravitacional sobre as pressões venosas em todo o corpo na pessoa em pé.

Efeito do Fator Gravitacional sobre as Pressões Arteriais e Demais Pressões. O fator gravitacional também afeta as pressões nas artérias periféricas e capilares. Por exemplo, a pessoa em pé que apresenta pressão arterial média de 100 mmHg, na região do coração, tem pressão arterial nos pés de cerca de 190 mmHg. Portanto, quando afirmamos que a pressão arterial é de 100 mmHg, isso, em geral, significa que essa é a pressão em nível gravitacional do coração, mas não necessariamente em outras partes dos vasos arteriais.

Válvulas Venosas e a "Bomba Venosa": seus Efeitos sobre a Pressão Venosa

Se as veias não tivessem válvulas, o efeito da pressão gravitacional faria com que a pressão venosa nos pés fosse sempre de $^{+}$90 mmHg, no adulto em posição ortostática. Entretanto, cada vez que as pernas são movimentadas, a contração dos músculos comprime as veias localizadas no interior ou adjacentes aos músculos, o que ejeta o sangue para adiante para fora das veias. Entretanto, as válvulas das veias, ilustradas na Figura 15-11, estão dispostas de modo que o único sentido possível do fluxo sanguíneo venoso seja em direção ao coração. Consequentemente, cada vez que uma pessoa move as pernas ou até mesmo tensiona seus músculos, certa quantidade de sangue venoso é propelida em direção ao coração. Esse sistema de bombeamento é referido como "bomba venosa" ou "bomba muscular" e é tão eficiente que, sob circunstâncias habituais, a pressão venosa nos pés do adulto enquanto caminha permanece abaixo de $^{+}$20 mmHg.

Se a pessoa fica em pé, mas completamente imóvel, parada, a bomba venosa não funciona, e as pressões venosas na parte inferior das pernas aumentam para o valor gravitacional total de 90 mmHg em cerca de 30 segundos. As pressões nos capilares também aumentam muito, fazendo com que o líquido saia do sistema circulatório para os espaços teciduais. Como resultado, as pernas ficam inchadas, e o volume sanguíneo diminui. De fato, a pessoa pode perder entre 10% e 20% do volume sanguíneo do sistema circulatório após permanecer absolutamente imóvel, estática, em pé, por 15 a 30 minutos, podendo provocar desmaio, o que frequentemente ocorre quando um soldado recebe a ordem de permanecer em posição de sentido. Essa situação pode ser evitada simplesmente com a flexão periódica dos músculos das pernas e uma ligeira dobradura dos joelhos, permitindo assim que a bomba venosa trabalhe.

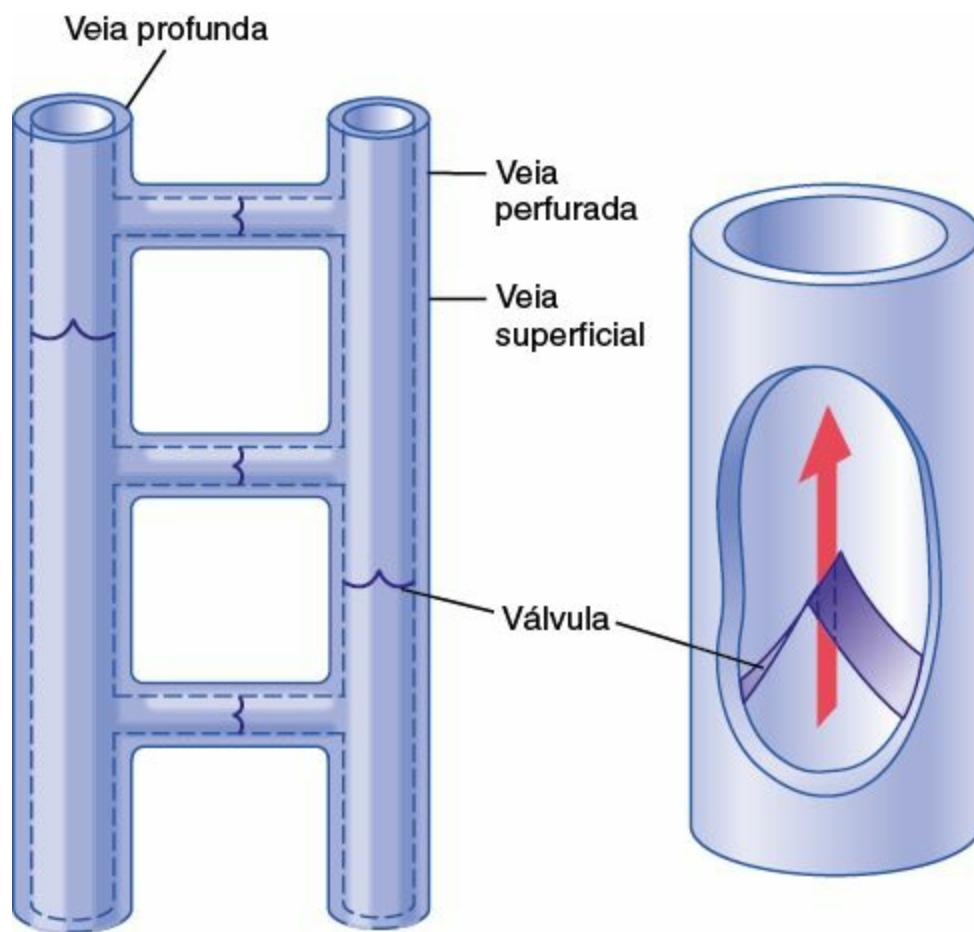



Figura 15-11. Válvulas venosas nas pernas.

A Incompetência das Válvulas Venosas Provoca Veias "Varicosas". As válvulas do sistema venoso podem ficar "incompetentes", chegando às vezes a ser destruídas. Isso é, de modo especial, muito frequente quando as veias são excessivamente distendidas por alta pressão venosa que dure semanas ou meses, como ocorre na gravidez ou quando a pessoa passa a maior parte do tempo em pé. A distensão das veias aumenta suas áreas de seção transversa, mas os folhetos das válvulas não aumentam de tamanho. Portanto, os folhetos das valvas não mais se fecham completamente. Quando ocorre essa falta de encerramento completo, a pressão nas veias das pernas aumenta muito em virtude da falência da bomba venosa, o que aumenta ainda mais o calibre das veias e, por fim, destrói de forma total a função das válvulas. Assim, o indivíduo desenvolve "veias varicosas", caracterizadas por grandes protrusões bolhosas das veias sob a pele de toda a perna, principalmente nas regiões mais inferiores.

Sempre que pessoas com veias varicosas permanecem em pé por mais de alguns minutos, as pressões capilares e venosas ficam muito altas, e a saída de líquido dos capilares provoca edema nas pernas. Esse edema, por sua vez, impede a difusão adequada de nutrientes dos capilares para as células musculares e cutâneas; assim, os músculos ficam doloridos e fracos, e a pele pode chegar a gangrenar e ulcerar. O melhor tratamento para essa condição é a elevação contínua das pernas em nível no mínimo tão alto quanto o do coração. Compressas apertadas ou meias largas de "compressão" sobre as pernas podem contribuir consideravelmente para a prevenção do edema e

suas sequelas.

Estimativa Clínica da Pressão Venosa. A pressão venosa pode, com frequência, ser estimada simplesmente pela observação do grau de distensão das veias periféricas — especialmente as veias do pescoço. Por exemplo, na posição sentada as veias do pescoço nunca estão distendidas na pessoa normal em repouso. No entanto, quando a pressão atrial direita aumenta para 110 mmHg, as veias na parte inferior do pescoço começam a se distender; quando a pressão atrial atinge 115 mmHg, na prática todas as veias do pescoço estão distendidas.

Medida Direta da Pressão Venosa e da Pressão Atrial Direita. A pressão venosa também pode ser medida com facilidade pela inserção de agulha conectada a medidor de pressão diretamente na veia. O único meio, pelo qual a pressão atrial direita pode ser medida com precisão, é a introdução de um cateter pelas veias periféricas até o átrio direito. As pressões medidas por esses cateteres venosos centrais são usadas, frequentemente, em alguns tipos de pacientes cardíacos internados para permitir a avaliação constante da capacidade de bombeamento do coração.

Nível de Referência para a Medida da Pressão Venosa e de Outras Pressões Circulatórias Nas discussões até aqui, frequentemente afirmamos que a pressão atrial direita é de 0 mmHg, e a pressão arterial, de 100 mmHg, mas não citamos o nível gravitacional no sistema circulatório a que essa pressão se refere. Existe ponto no sistema circulatório, no qual os fatores pressóricos gravitacionais, causados por alterações da posição do corpo de pessoa saudável, não afetam em geral a medida da pressão por mais de 1 a 2 mmHg. Esse ponto é próximo ao nível da valva tricúspide, como mostrado pelo cruzamento dos eixos na Figura 15-12. Por isso, todas as medidas de pressões circulatórias discutidas neste texto se referem a esse nível, que é chamado *nível de referência para a medida da pressão*.

Essa ausência de efeitos gravitacionais ocorre na valva tricúspide, porque o coração, automaticamente, impede alterações gravitacionais significativas da pressão nesse ponto da seguinte maneira:

Se a pressão na valva tricúspide se elevar mesmo pouco acima da normal, o preenchimento do ventrículo direito será maior, fazendo com que o coração bombeie sangue com maior rapidez e, assim, diminua a pressão na valva tricúspide até o valor médio normal. Por sua vez, se a pressão cair, o ventrículo deixará de ser adequadamente cheio, seu bombeamento diminuirá e o sangue será represado no sistema venoso até que a pressão, o nível da valva tricúspide, normalize-se. Em outras palavras, *o coração age como um contrarregulador por* feedback *da pressão* na valva tricúspide.

Quando a pessoa está em decúbito dorsal, a valva tricúspide se localiza quase exatamente a 60% da espessura do tórax, acima das costas. Esse é o *nível de referência da pressão zero* para a pessoa deitada.

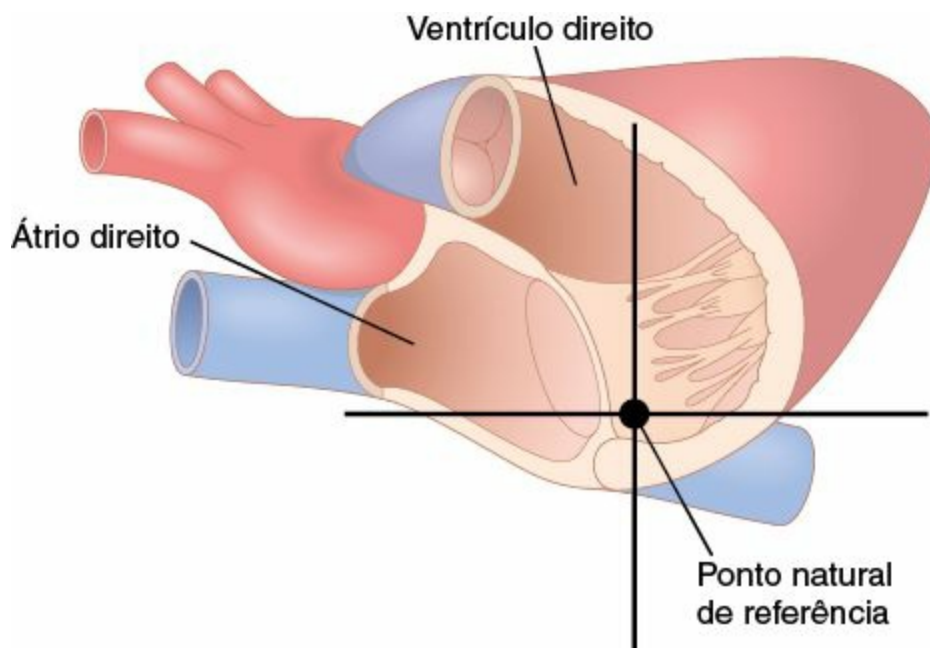



Figura 15-12. Ponto de referência para a medida das pressões circulatórias (localizado próximo à valva tricúspide).

Função de Reservatório de Sangue das Veias

Como apontado no Capítulo 14, mais de 60% do sangue no sistema circulatório fica, em geral, nas veias. Por esse motivo, e também por causa da grande complacência venosa, diz-se que o sistema venoso atua como um *reservatório de sangue* para a circulação.

Quando o organismo perde sangue e a pressão arterial começa a cair, são desencadeados sinais nervosos pelos seios carotídeos e pelas outras áreas sensíveis à pressão do sistema circulatório, como discutido no Capítulo 18. Esses sinais, por sua vez, fazem com que o encéfalo e a medula espinal emitam sinais nervosos, principalmente por meio dos nervos simpáticos para as veias, provocando sua constrição. Esse processo compensa o baixo fluxo no sistema circulatório provocado pela perda de sangue. De fato, mesmo após a perda de até 20% do volume sanguíneo total, o sistema circulatório muitas vezes funciona de maneira praticamente normal devido a essa função de reservatório variável das veias.

Reservatórios Sanguíneos Específicos

Determinadas partes do sistema circulatório são tão extensas e/ou complacentes que são chamadas de “reservatórios sanguíneos específicos de sangue”. Esses reservatórios incluem (1) o *baço* que, em alguns casos, pode diminuir seu tamanho a ponto de liberar até 100 mililitros de sangue para outras áreas da circulação; (2) o *fígado*, cujos seios podem liberar muitas centenas de mililitros de sangue para o restante da circulação; (3) as *grandes veias abdominais*, que podem contribuir com até 300 mililitros; e (4) o *plexo venoso sob a pele*, que também pode contribuir com muitas centenas de mililitros. O *coração* e os *pulmões*, embora não sejam parte do sistema de reservatórios venosos sistêmicos, também devem ser considerados reservatórios de sangue. O tamanho do coração, por

exemplo, diminui durante o estímulo simpático e dessa forma pode contribuir com 50 a 100 mililitros de sangue; os pulmões podem contribuir com outros 100 a 200 mililitros quando as pressões pulmonares diminuem até baixos valores.

Baço como um Reservatório para os Eritrócitos

A Figura 15-13 mostra que o baço apresenta duas áreas separadas para o armazenamento de sangue: os *seios venosos* e a *polpa*. Os seios podem ficar inchados, bem como qualquer outra parte do sistema venoso, e armazenar todos os componentes sanguíneos.

Na polpa esplênica, os capilares são tão permeáveis que todo o sangue, incluindo os eritrócitos, atravessa as paredes dos capilares passando para a trama trabecular e formando a *polpa vermelha*. Os eritrócitos são aprisionados pelas trabéculas, enquanto o plasma flui para os seios venosos e, daí, para a circulação geral. Consequentemente, a polpa vermelha do baço é *reservatório especial que contém grande quantidade concentrada de eritrócitos*. Esses eritrócitos podem ser lançados na circulação geral, quando o sistema nervoso simpático é excitado, o que provoca a contração do baço e de seus vasos. Até 50 mililitros de eritrócitos concentrados podem ser liberados para a circulação, aumentando em 1% a 2% o hematócrito.

Em outras áreas da polpa esplênica, existem ilhotas de leucócitos, que são coletivamente chamadas *polpa branca*. Nesse local, são produzidas células linfoides semelhantes às produzidas nos linfonodos. Essas células fazem parte do sistema imune do organismo, descrito no Capítulo 35.

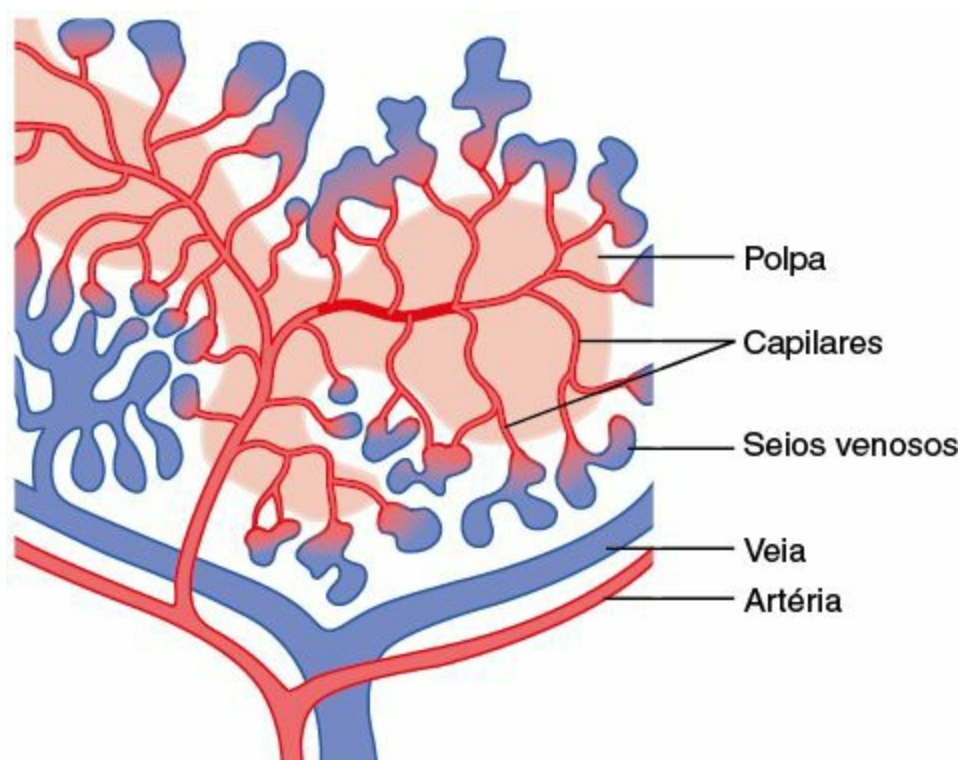



Figura 15-13. Estruturas funcionais do baço.

Função de Limpeza do Sangue do Baço — Remoção de Células Velhas

As células sanguíneas ao passarem pela polpa esplênica são muito comprimidas antes de penetrar nos seios. Por conseguinte, é de se esperar que os frágeis eritrócitos não suportem o traumatismo. Por esse motivo, grande parte da destruição dos eritrócitos no organismo ocorre no baço. Após a ruptura dessas células, a hemoglobina e o estroma celular liberados são digeridos pelas células reticuloendoteliais do baço, e os produtos da digestão são, na maior parte, reutilizados pelo corpo como nutrientes muitas vezes para a formação de novas células.

Células Reticuloendoteliais do Baço

A polpa do baço contém muitas células fagocíticas reticuloendoteliais de grande tamanho, assim como os seios venosos. Essas células funcionam como parte do sistema de limpeza do sangue, agindo em conjunto com o sistema semelhante nos seios venosos do fígado. Quando o sangue é invadido por agentes infecciosos, as células reticuloendoteliais do baço removem rapidamente os detritos celulares, as bactérias, os parasitas e outros. Além disso, em muitos processos infecciosos crônicos, o baço aumenta de volume, cresce da mesma maneira que os linfonodos e realiza sua função de limpeza com ainda maior avidez.

Bibliografia

Badeer HS: Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.

Bazigou E, Makinen T: Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. Cell Mol Life Sci 70:1055, 2013.

Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. J Cardiovasc Transl Res 5:255, 2012.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.

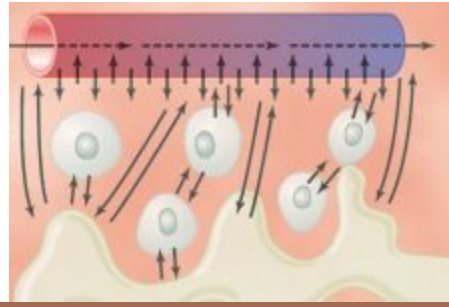
Hicks JW, Badeer HS: Gravity and the circulation: “open” vs. “closed” systems. Am J Physiol 262:R725, 1992.

Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185, 2005.

Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood pressure Research. Hypertension 45:299, 2005.

Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 45:1050, 2005.

O’Rourke MF, Adji A: Noninvasive studies of central aortic pressure. Curr Hypertens Rep 14:8, 2012.

Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.

CAPÍTULO 16

A Microcirculação e o Sistema Linfático: Trocas Capilares, Líquido Intersticial e Fluxo de Linfa

As mais significativas funções da microcirculação são o *transporte de nutrientes para os tecidos e a remoção dos produtos da excreção celular*. As pequenas arteríolas controlam o fluxo sanguíneo para cada tecido, e as condições locais nos tecidos, por sua vez, controlam o diâmetro das arteríolas. Assim, cada tecido na maioria dos casos controla seu próprio fluxo sanguíneo, de acordo com suas próprias necessidades, conforme discutido no Capítulo 17.

As paredes dos capilares são delgadas, formadas por camada única de células endoteliais muito permeáveis. Desse modo, pode ocorrer intercâmbio rápido e fácil de água, nutrientes e excrementos celulares entre os tecidos e o sangue circulante.

A circulação periférica em todo o corpo contém aproximadamente 10 bilhões de capilares, com superfície total estimada entre 500 e 700 metros quadrados (cerca de um oitavo da área de um campo de futebol). De fato, só muito raramente alguma célula funcional do organismo se encontra a mais de 20 a 30 micrômetros de um capilar.

ESTRUTURA DA MICROCIRCULAÇÃO E DO SISTEMA CAPILAR

A microcirculação de cada órgão está organizada para atender às suas necessidades específicas. Em geral, cada artéria nutriente que penetra em um órgão se ramifica por seis e oito vezes antes que seus

ramos fiquem suficientemente pequenos para serem chamados *arteríolas* que, em geral, têm diâmetros internos de apenas 10 a 15 micrômetros. As arteríolas, então, se ramificam de novo por mais duas a cinco vezes, atingindo diâmetros de 5 a 9 micrômetros em suas porções terminais, de onde suprem o sangue para os capilares.

As arteríolas são muito musculares, podendo alterar por muitas vezes seu diâmetro. As metarteríolas (as arteríolas terminais) não têm revestimento muscular contínuo; ao contrário, as fibras musculares lisas circundam os vasos em pontos intermitentes, como mostrado na Figura 16-1.

No ponto onde cada capilar verdadeiro se origina da metarteríola, uma fibra muscular lisa costuma circundar o capilar. Essa estrutura é chamada *esfíncter pré-capilar,* que pode abrir e fechar a entrada do capilar.

As vênulas são maiores que as arteríolas e têm revestimento muscular muito mais fraco. Contudo, a pressão nas vênulas é muito menor que nas arteríolas, assim as primeiras ainda podem se contrair de forma considerável, apesar da fraca musculatura.

Essa estrutura típica do leito capilar não é encontrada em todas as partes do corpo; embora disposição semelhante possa servir para os mesmos propósitos. O mais importante é o fato de que as metarteríolas e os esfíncteres pré-capilares estão em contato íntimo com os tecidos que irrigam. Por conseguinte, as condições locais dos tecidos — as concentrações de nutrientes, produtos finais do metabolismo, íons hidrogênio e assim por diante — podem causar efeitos diretos sobre os vasos, no controle do fluxo sanguíneo local, em cada pequena região tecidual.

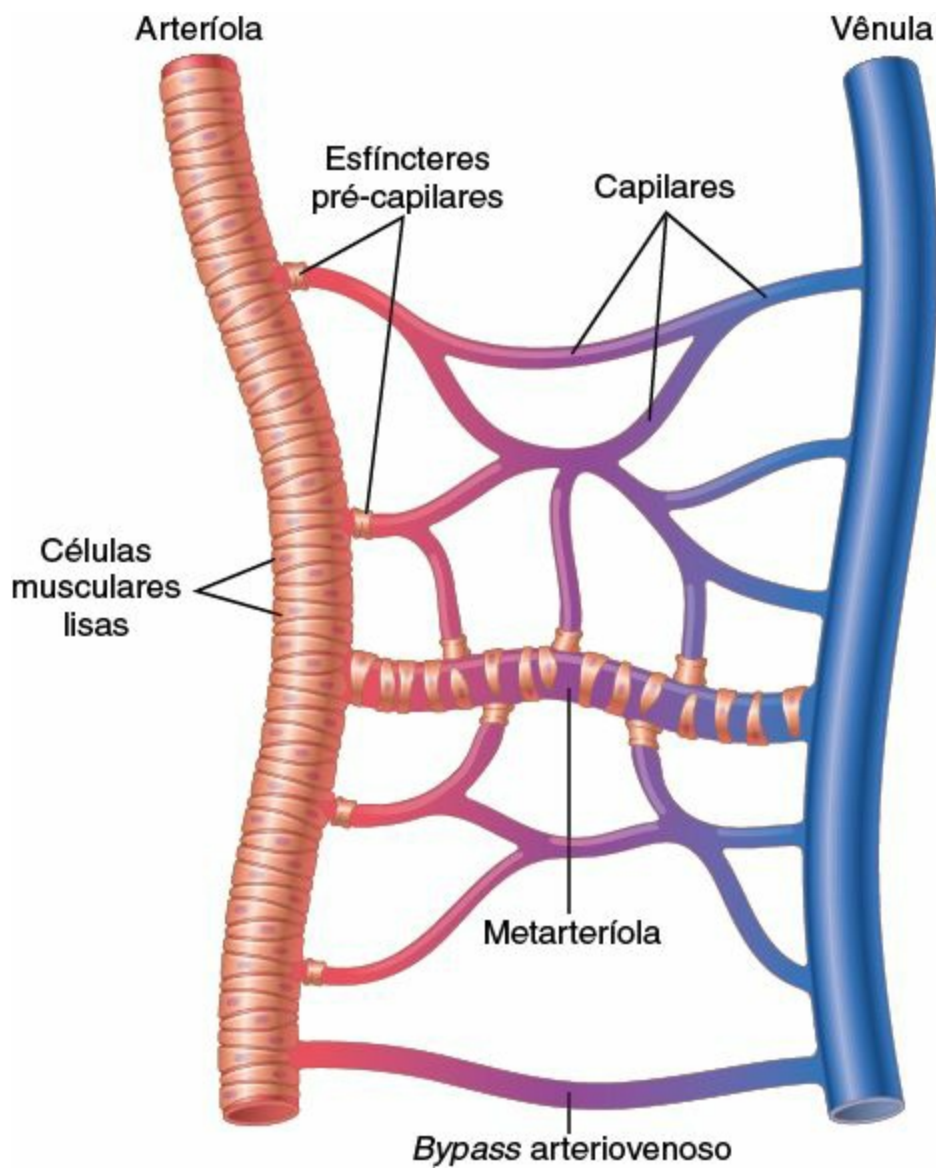



Figura 16-1. Componentes da microcirculação.

Estrutura da Parede Capilar. A Figura 16-2 mostra a estrutura ultramicroscópica de células endoteliais típicas, na parede capilar, encontradas na maioria dos órgãos do corpo, especialmente nos músculos e no tecido conjuntivo. Note que a parede é composta por camada unicelular de células endoteliais e é circundada por membrana basal fina no lado externo do capilar. A espessura total da parede capilar consiste em apenas cerca de 0,5 micrômetro. O diâmetro interno do capilar é de 4 a 9 micrômetros, justo o necessário para que os eritrócitos e outras células sanguíneas possam passar por ele.

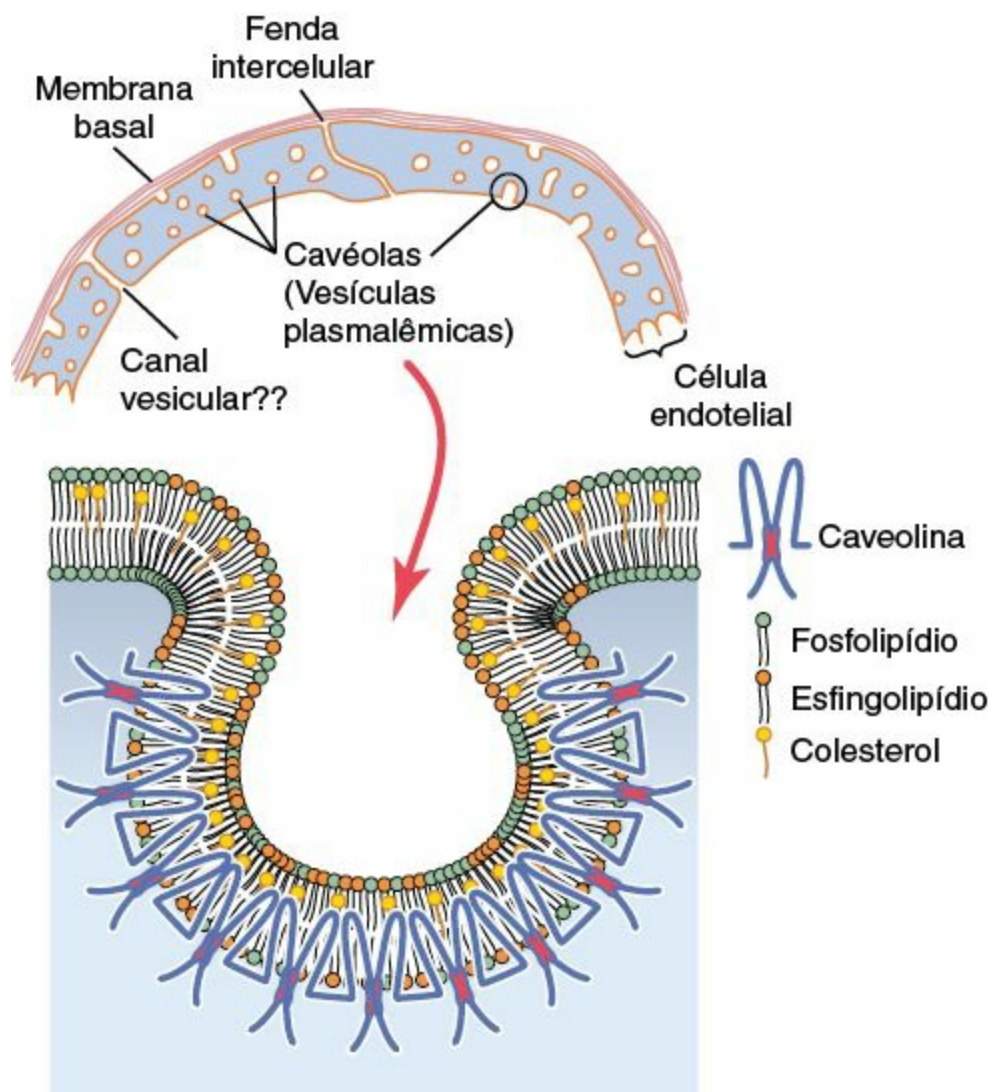



Figura 16-2. Estrutura da parede capilar. Note especialmente a *fenda intercelular* na junção entre células endoteliais adjacentes; acredita-se que a maior parte das substâncias hidrossolúveis se difunda através da membrana capilar por essas fendas. Acredita-se que pequenas invaginações membranares, denominadas *cavéolas*, têm papel no transporte de macromoléculas através da membrana celular. As cavéolas contêm caveolinas, que são proteínas que interagem com colesterol e polimerizam para formar as cavéolas.

"Poros" na Membrana Capilar. A Figura 16-2 mostra duas pequenas vias de passagem ligando o interior do capilar ao exterior. Uma dessas vias de passagem é a *fenda intercelular*, um fino canal curvado na parte superior da figura entre células endoteliais adjacentes. Cada fenda é interrompida, periodicamente, por curtas cadeias de proteínas aderidas que mantêm as células endoteliais unidas, mas entre essas cadeias o líquido pode se difundir livremente pela fenda. A fenda nas condições normais apresenta largura uniforme de cerca de 6 a 7 nanômetros (60 a 70 ângstrons), que é pouco menor que o diâmetro da molécula da proteína albumina.

Como as fendas intercelulares se localizam somente nas margens das células endoteliais, elas representam nada mais que 1/1.000 da superfície total da parede capilar. Entretanto, a velocidade/intensidade da movimentação térmica das moléculas de água, de outros íons hidrossolúveis e dos pequenos solutos é tão rápida que todas essas substâncias podem se difundir facilmente entre o interior e o exterior dos capilares através das fendas intercelulares.

Nas células endoteliais, existem muitas *vesículas plasmalêmicas* diminutas, também chamadas

cavéolas (pequenas cavidades). Essas vesículas plasmalêmicas são formadas a partir de oligômeros de proteínas chamadas *caveolinas*, que estão associadas às moléculas de *colesterol* e *esfingolipídios*. Apesar de a função precisa das cavéolas ainda não ser clara, acredita-se que elas desempenham papel na *endocitose* (o processo no qual a célula engolfa material de fora da célula) e *transcitose* de macromoléculas através do interior das células endoteliais. As cavéolas na superfície celular parecem captar pequenas porções de plasma ou de líquido extracelular, contendo proteínas plasmáticas. Essas vesículas podem se mover lentamente através da célula endotelial. Algumas dessas vesículas podem coalescer, formando *canais vesiculares* por toda a espessura da célula endotelial, como mostrado na Figura 16-2.

Existem Tipos Especiais de "Poros" nos Capilares de Certos Órgãos. Os "poros" nos capilares de alguns órgãos apresentam características especiais que se adaptam às necessidades peculiares desses órgãos. Algumas dessas características são as seguintes:

1. No *cérebro*, as junções entre as células endoteliais capilares são, em sua maior parte, junções "oclusivas" (*tight junctions*) que só permitem a passagem de moléculas extremamente pequenas, tais como água, oxigênio e dióxido de carbono para dentro ou fora dos tecidos cerebrais.
2. No *fígado*, ocorre o oposto. As fendas entre as células endoteliais capilares são muito abertas, de modo que quase todas as substâncias dissolvidas no plasma, incluindo proteínas plasmáticas, podem passar do sangue para os tecidos hepáticos.
3. Os poros, nas *membranas capilares gastrointestinais*, apresentam um tamanho intermediário entre os poros dos músculos e os do fígado.
4. Nos *glomérulos capilares renais*, muitas pequenas aberturas ovais, chamadas *fenestrações*, atravessam pelo meio as células endoteliais, de modo que enormes quantidades de substâncias iônicas e moleculares muito pequenas (e não as grandes moléculas das proteínas plasmáticas) podem ser filtradas pelos glomérulos, sem ter de passar pelas fendas entre as células endoteliais.

FLUXO DE SANGUE NOS CAPILARES — VASOMOTILIDADE

O sangue, em geral, não flui de modo contínuo pelos capilares. Ao contrário, o fluxo é intermitente, ocorrendo ou sendo interrompido a cada poucos segundos ou minutos. A causa dessa intermitência é o fenômeno chamado *vasomotilidade*, que consiste na contração intermitente das metarteríolas e dos esfíncteres pré-capilares (e, às vezes, também das pequenas arteríolas).

Regulação da Vasomotilidade. O fator mais importante para a determinação do grau de abertura e fechamento das metarteríolas e dos esfíncteres pré-capilares, até o momento identificado, é a concentração de *oxigênio* nos tecidos. Quando a intensidade do consumo de oxigênio pelos tecidos é tão grande que sua concentração de oxigênio cai abaixo da normal, os períodos intermitentes de fluxo

sanguíneo capilar ocorrem com maior frequência, e a duração de cada período aumenta, permitindo, desse modo, que o sangue capilar transporte maior quantidade de oxigênio (bem como de outros nutrientes) para os tecidos. Esse efeito, junto com muitos outros fatores que controlam o fluxo sanguíneo tecidual local, é discutido no Capítulo 17.

Função Média do Sistema Capilar. Apesar de o fluxo sanguíneo por cada capilar ser intermitente, existem tantos capilares nos tecidos que seu funcionamento é a média do funcionamento de todos os capilares individuais, ou seja, existe intensidade média de fluxo sanguíneo em cada leito capilar tecidual, pressão capilar média nos capilares e transferência média de substâncias entre o sangue dos capilares e o líquido intersticial que os circunda. No restante deste Capítulo, a preocupação será com essas médias, embora devamos nos lembrar de que as funções médias são, na realidade, as funções de literalmente bilhões de capilares individuais, cada um atuando de forma intermitente em resposta às condições locais dos tecidos.

TROCAS DE ÁGUA, NUTRIENTES E OUTRAS SUBSTÂNCIAS ENTRE O SANGUE E O LÍQUIDO INTERSTICIAL

Difusão através da Membrana Capilar

O meio mais importante de transferência de substâncias entre o plasma e o líquido intersticial é a *difusão*. A Figura 16-3 ilustra esse processo, mostrando que, à medida que o sangue flui ao longo do lúmen capilar, enorme quantidade de moléculas de água e de partículas dissolvidas se difunde para dentro e para fora, através da parede capilar, provocando mistura contínua do líquido intersticial e do plasma. *A difusão resulta da movimentação térmica das moléculas de água e das substâncias dissolvidas no líquido*; as diferentes moléculas e os íons se movem, inicialmente, em uma direção e, a seguir, em outra, deslocando-se aleatoriamente em todas as direções.

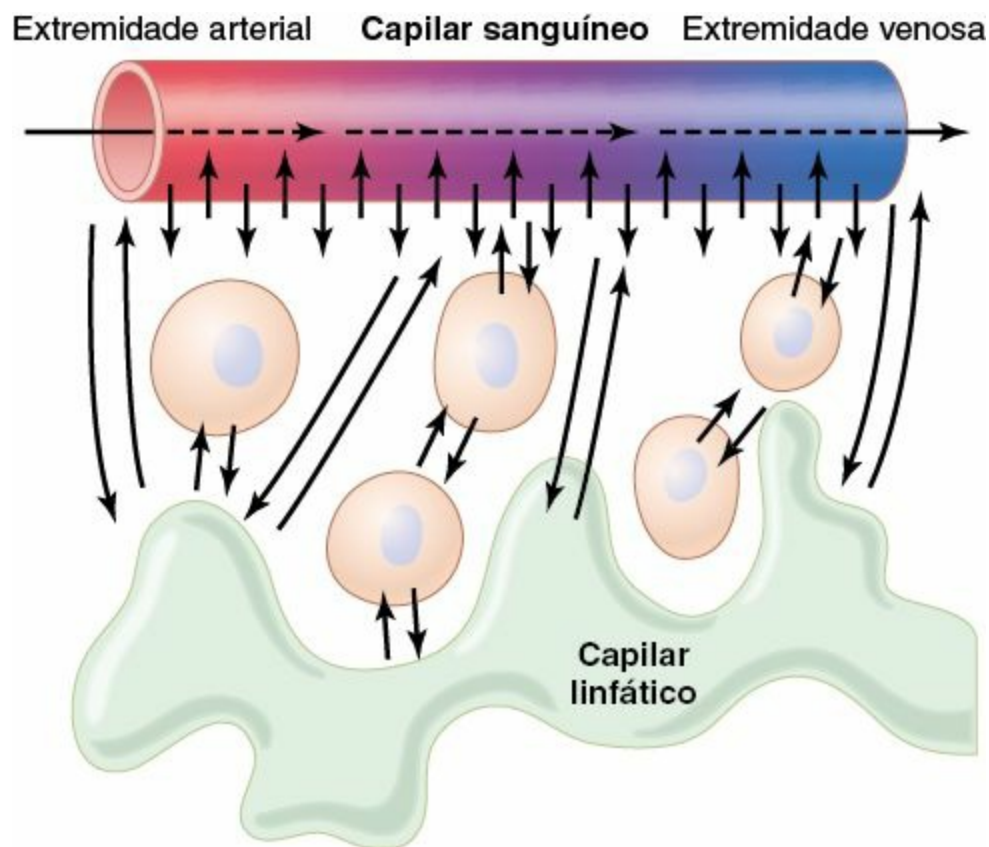



Figura 16-3. Difusão de moléculas de líquido e de substâncias dissolvidas entre o capilar e os espaços do líquido intersticial.

Substâncias Lipossolúveis Podem se Difundir diretamente através das Membranas Celulares do Endotélio Capilar. Se a substância for lipossolúvel, ela pode se difundir diretamente através das membranas celulares do capilar sem ter de atravessar os poros. Essas substâncias incluem o *oxigênio* e o *dióxido de carbono*. Como essas substâncias podem permear todas as regiões da membrana capilar, suas intensidades/velocidades de transporte através da membrana capilar são, muitas vezes, maiores que as de substâncias lipoinsolúveis, como íons sódio e glicose, que só podem atravessar a membrana passando pelos poros.

Substâncias Hidrossolúveis, não Lipossolúveis, Difundem-se através de "Poros" Intercelulares na Membrana Capilar. Muitas substâncias, necessárias para os tecidos, são solúveis em água, mas não podem cruzar as membranas lipídicas das células endoteliais; essas substâncias incluem as próprias *moléculas de água*, os *íons sódio, íons cloreto* e *glicose*. Embora somente 1/1.000 da superfície dos capilares ser representada pelas fendas intercelulares endoteliais, a velocidade da movimentação térmica molecular pelas fendas é tão grande que mesmo essa pequena área é suficiente para permitir a enorme difusão de água e substâncias hidrossolúveis. Para que se tenha ideia da velocidade com que essas substâncias se difundem, *a intensidade da difusão de moléculas de água, através da membrana capilar, é cerca de 80 vezes maior que a do fluxo linear do próprio plasma ao longo do capilar*, ou seja, a água do plasma é trocada com a água do líquido intersticial 80 vezes antes que o plasma possa fluir por toda a extensão do capilar.

Efeito do Tamanho Molecular sobre a Passagem através dos Poros. A largura das fendas intercelulares capilares, de 6 a 7 nanômetros, é cerca de 20 vezes maior que o diâmetro da molécula de água, que consiste na menor molécula entre as que normalmente cruzam os poros capilares. Entretanto, os diâmetros das moléculas das proteínas plasmáticas são ligeiramente maiores que a largura dos poros. Outras substâncias, como íons sódio, íons cloreto, glicose e ureia, apresentam diâmetros intermediários. Por conseguinte, a permeabilidade dos poros capilares para as diferentes substâncias varia de acordo com seus diâmetros moleculares.

A Tabela 16-1 apresenta as permeabilidades relativas dos poros capilares no músculo esquelético para substâncias habitualmente encontradas, demonstrando, por exemplo, que a permeabilidade das moléculas de glicose é igual a 0,6 vez a das moléculas de água, enquanto a permeabilidade de moléculas de albumina é extremamente pequena, de apenas 1/1.000 em relação às moléculas de água.

Neste ponto, é preciso um alerta. Os capilares, em vários tecidos, apresentam grandes diferenças de suas permeabilidades. Por exemplo, as membranas dos capilares sinusoides hepáticos são tão permeáveis que até mesmo as proteínas plasmáticas passam por suas paredes, quase com tanta facilidade quanto a água e outras substâncias. Além disso, a permeabilidade da membrana glomerular renal para a água e os eletrólitos é aproximadamente 500 vezes maior que a permeabilidade dos capilares musculares, o que não ocorre em relação às proteínas plasmáticas; para essas proteínas, as permeabilidades são muito pequenas, assim como em outros órgãos e tecidos. Quando estudarmos esses diferentes órgãos mais adiante neste texto, deverá ficar claro o motivo por que alguns tecidos precisam de graus muito maiores de permeabilidade capilar que outros. Por exemplo, são necessários graus de permeabilidade capilar mais elevados para que o fígado transfira enormes quantidades de nutrientes entre o sangue e as células do parênquima hepático, e, nos rins, para permitir a filtração de grandes quantidades de líquido para a formação da urina.

Tabela 16-1 Permeabilidade Relativa dos Poros Capilares do Músculo Esquelético a Moléculas de Diferentes Tamanhos

Substância	Peso Molecular	Permeabilidade
Água	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Ureia	60	0,8
Glicose	180	0,6
Sacarose	342	0,4
Inulina	5.000	0,2
Mioglobina	17.600	0,03
Hemoglobina	68.000	0,01
Albumina	69.000	0,001

Dados extraídos de *Pappenheimer JR: Passage of molecules through capillary walls. Physiol Rev 33:387, 1953.*

Efeito da Diferença de Concentração sobre a Intensidade Efetiva da Difusão através da Membrana Capilar. A intensidade "efetiva" de difusão de uma substância, através de qualquer membrana, é proporcional à sua *diferença de concentração* entre os dois lados da membrana. Isto é, quanto maior a diferença entre as concentrações de qualquer substância entre os dois lados da membrana capilar, maior será o movimento total da substância em uma das direções. Por exemplo, a concentração de oxigênio no sangue capilar é, nas condições normais, maior que no líquido intersticial. Portanto, grande quantidade de oxigênio normalmente se move do sangue para os tecidos. Ao contrário, a concentração de dióxido de carbono é maior nos tecidos que no sangue, o que faz com que o excesso de dióxido de carbono se mova para o sangue, sendo eliminado dos tecidos.

As intensidades da difusão através das membranas capilares, da maioria das substâncias nutricionalmente importantes, são tão grandes que mesmo pequenas diferenças de concentração são suficientes para provocar o transporte adequado entre o plasma e o líquido intersticial. Por exemplo, a porcentagem da concentração de oxigênio no líquido intersticial, imediatamente por fora do capilar, é apenas ligeiramente superior que a concentração no plasma; ainda assim, essa pequena diferença faz com que quantidade suficiente de oxigênio se mova do sangue para os espaços intersticiais, fornecendo todo o oxigênio necessário para o metabolismo tecidual, com frequência chegando a muitos litros de oxigênio por minuto, durante os estados muito ativos do organismo.

INTERSTÍCIO E O LÍQUIDO INTERSTICIAL

Cerca de um sexto do volume corporal total consiste em espaços entre as células que são, em seu conjunto, referidos como o *interstício*. O líquido nesses espaços é designado *líquido intersticial*.

A estrutura do interstício é mostrada na Figura 16-4. Esse espaço contém dois tipos principais de estruturas sólidas: (1) *feixes de fibras de colágeno;* e (2) *filamentos de proteoglicanos*. Os primeiros estendem-se por longas distâncias pelo interstício. São extremamente fortes e, assim, fornecem a maior parte da força tensional dos tecidos. Os filamentos de proteoglicanos, entretanto, são moléculas espiraladas ou retorcidas, extremamente finas, compostas por cerca de 98% de *ácido hialurônico* e 2% de proteínas. Essas moléculas são tão delgadas, que não podem ser vistas ao microscópio óptico, e são difíceis de ser demonstradas até mesmo ao microscópio eletrônico. Todavia, formam trama de delicados filamentos reticulares, descritos como "pila em arbusto" (*brush pile*).

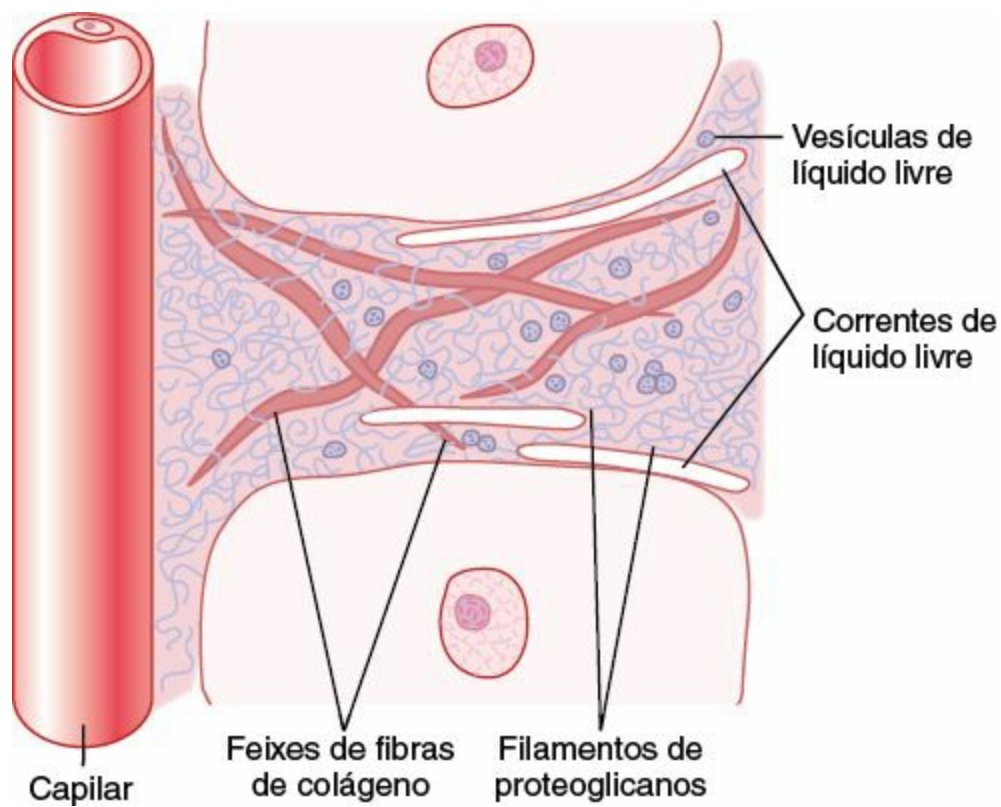



Figura 16-4. Estrutura do interstício. Existem filamentos de proteoglicanos, em todos os pontos, nos espaços entre os feixes de fibras de colágeno. Vesículas de líquido livre e pequena quantidade de líquido livre na forma de correntes podem ocorrer ocasionalmente.

"Gel" no Interstício. O líquido no interstício é derivado da filtração e da difusão pelos capilares. Ele contém praticamente os mesmos constituintes que o plasma, exceto por concentrações muito menores de proteínas, porque estas não passam com facilidade pelos poros capilares. O líquido intersticial fica retido principalmente em diminutos espaços entre os filamentos de proteoglicanos. Essa combinação de filamentos de proteoglicanos e líquido retido entre eles tem a característica de um gel, sendo chamada *gel tecidual*.

Em virtude do grande número de filamentos de proteoglicanos, o líquido tem *dificuldade em fluir* pelo gel tecidual. Ao contrário, *ele essencialmente se difunde* através do gel; ou seja, ele se move, molécula a molécula, de um lugar para outro por movimentação térmica cinética, em vez de haver grande número de moléculas se movendo em conjunto.

A velocidade da difusão pelo gel é de 95% a 99%, em relação à difusão livre pelo líquido. Nas curtas distâncias entre os capilares e as células teciduais, essa difusão permite o rápido transporte pelo interstício, não apenas de moléculas de água, mas também de eletrólitos, nutrientes de baixo peso molecular, produtos da excreção celular, oxigênio, dióxido de carbono etc.

Líquido "Livre" no Interstício. Embora quase todo o líquido no interstício, nas condições normais, esteja retido no gel tecidual, por vezes, também ocorrem pequenas *correntes de líquido "livre"* e *pequenas vesículas de líquido livre*, o que significa líquido sem moléculas de proteoglicanos, e que assim pode se mover livremente. Quando se injeta pigmento no sangue

circulante, frequentemente é possível observar o fluxo pelo interstício de pequenas correntes, em geral cursando ao longo das superfícies das fibras de colágeno ou das células.

A quantidade de líquido “livre” presente nos tecidos *normais* é pequena, usualmente menor que 1%. Por sua vez, quando os tecidos desenvolvem *edema*, *essas pequenas porções e correntes de líquido livre se expandem de modo muito acentuado*, até que a metade ou mais do líquido do edema passe a ser líquido livre, independentemente dos filamentos de proteoglicanos.

A FILTRAÇÃO DO LÍQUIDO PELOS CAPILARES É DETERMINADA PELAS PRESSÕES OSMÓTICAS HIDROSTÁTICAS E COLOIDAIS E TAMBÉM PELO COEFICIENTE DE FILTRAÇÃO CAPILAR

A pressão hidrostática nos capilares tende a forçar o líquido e as substâncias nele dissolvidas através dos poros capilares para os espaços intersticiais. Por sua vez, a pressão osmótica, gerada pelas proteínas plasmáticas (chamada *pressão coloidosmótica*), tende a fazer com que o líquido se movimente por osmose dos espaços intersticiais para o sangue. Essa pressão osmótica, exercida pelas proteínas plasmáticas, impede, normalmente, a perda significativa de líquido do sangue para os espaços intersticiais.

Outro fator importante é o *sistema linfático*, que traz de volta para a circulação pequenas quantidades de proteínas e de líquido em excesso que extravasam do sangue para os espaços intersticiais. No restante deste Capítulo, discutiremos os mecanismos que controlam, em conjunto, a filtração capilar e a função do fluxo linfático para regular os volumes respectivos do plasma e do líquido intersticial.

Forças Osmóticas Hidrostáticas e Coloidais Determinam o Movimento de Líquido através da Membrana Capilar. AFigura 16-5 mostra as quatro forças primárias, que determinam se o líquido se moverá do sangue para o líquido intersticial ou no sentido inverso. Essas forças, chamadas “forças de Starling”, em homenagem ao fisiologista Ernest Starling, que primeiro demonstrou sua importância, são:

1. A *pressão capilar* (Pc), que tende a forçar o líquido para fora através da membrana capilar.
2. A *pressão do líquido intersticial* (Pli), que tende a forçar o líquido *para dentro* através da membrana capilar quando a Pli for positiva, mas, para fora, quando a Pli for negativa.
3. A *pressão coloidosmótica plasmática capilar* (Pp), que tende a provocar a osmose de líquido para dentro, através da membrana capilar.
4. A *pressão coloidosmótica do líquido intersticial* (Pli), que tende a provocar osmose de líquido para fora através da membrana capilar.

Se a soma dessas forças — a *pressão efetiva de filtração* — for positiva, ocorrerá *filtração de*

líquido pelos capilares. Se a soma for negativa, ocorrerá *absorção de líquido*. A pressão efetiva de filtração (PEF) é calculada por:

$$PEF = Pc - Pli - Pp + Pli$$

Como discutido, a PEF é ligeiramente positiva nas condições normais, resultando em filtração de líquido pelos capilares para o espaço intersticial na maioria dos órgãos. A intensidade da filtração de líquido no tecido também é determinada pelo número e pelo tamanho dos poros em cada capilar, bem como pelo número de capilares pelos quais o sangue flui. Esses fatores são, em geral, expressos como *coeficiente de filtração capilar* (K_f). O K_f é, portanto, uma medida da capacidade das membranas capilares de filtrar água sob dada PEF e é usualmente expresso por mL/min por mmHg da PEF.

A intensidade/velocidade da filtração de líquido capilar é, então, determinada por:

$$\text{Filtração} = K_f \times PEF$$

Nas próximas seções, discutiremos cada uma dessas forças que determinam a intensidade da filtração de líquido capilar.

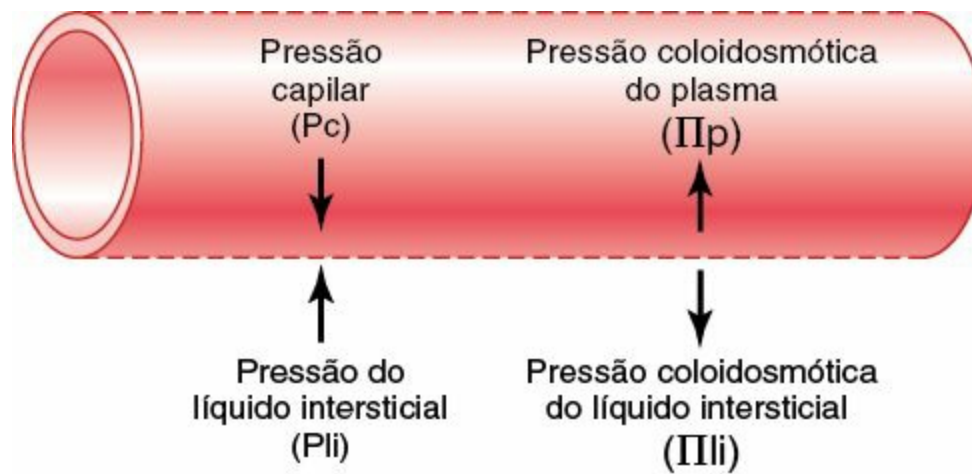



Figura 16-5. As forças da pressão do líquido e pressão coloidosmótica atuam sobre a membrana capilar e tendem a mover o líquido para fora ou para dentro dos poros da membrana.

Pressão Hidrostática Capilar

Foram usados vários métodos experimentais para estimar a pressão hidrostática capilar: (1) *canulação direta por micropipeta dos capilares*, que obteve pressão capilar média de cerca de 25 mmHg, em alguns tecidos como o músculo esquelético e o intestino; e (2) *medida funcional indireta da pressão capilar*, que obteve pressão capilar média de 17 mmHg nesses tecidos.

Método da Micropipeta para a Medida da Pressão Capilar. Para medir a pressão capilar por canulação, uma pipeta microscópica de vidro é inserida diretamente no capilar, e a pressão é medida por micromanômetro. Usando-se esse método, mediram-se as pressões em capilares de tecidos expostos de animais e em grandes

alças capilares do eponíquio na base das unhas em humanos. Essas medidas deram pressões de 30 a 40 mmHg nas extremidades arteriais dos capilares, 10 a 15 mmHg nas extremidades venosas e cerca de 25 mmHg na porção intermediária.

Em alguns capilares, tais como os *capilares glomerulares* dos rins, a pressão medida pelo método de micropipeta é muito maior, com média de aproximadamente 60 mmHg. Os *capilares peritubulares* dos rins, em contraste, têm pressão hidrostática com média de aproximadamente 13 mmHg. Assim, as pressões hidrostáticas dos capilares em diferentes tecidos são altamente variáveis, dependendo do tecido e da condição fisiológica.

Método Isogravimétrico para a Medida Indireta da Pressão Capilar "Funcional". A Figura 16-6 ilustra o método *isogravimétrico* para estimar indiretamente a pressão capilar. Essa figura mostra um segmento de intestino suspenso em um dos braços de balança gravimétrica. O sangue é perfundido pelos vasos sanguíneos da parede do intestino. Quando a pressão arterial é reduzida, a diminuição resultante da pressão capilar permite que a pressão osmótica das proteínas do plasma provoque a absorção de líquido para fora da parede intestinal, reduzindo o peso do intestino. Isso provoca a movimentação imediata do braço da balança. Para impedir essa diminuição do peso, a pressão venosa é aumentada o suficiente para superar o efeito da diminuição na pressão arterial. Em outras palavras, a pressão capilar é mantida constante enquanto, ao mesmo tempo, (1) a pressão arterial é diminuída; e (2) a pressão venosa é aumentada.

No gráfico, na parte inferior da figura, são mostradas as alterações nas pressões arterial e venosa que mantêm constante o peso do intestino. As linhas arterial e venosa encontram-se no valor de 17 mmHg. Portanto, a pressão capilar deve ter permanecido nesse mesmo nível durante as manobras; caso contrário, teria ocorrido filtração ou absorção de líquido através das paredes capilares. Assim, de maneira indireta, a pressão capilar "funcional" nesse tecido é medida como sendo de cerca de 17 mmHg.

É evidente que o método isogravimétrico, que determina a pressão capilar que balanceia exatamente todas as forças que tendem a mover o líquido para dentro ou para fora dos capilares dá valor mais baixo quando comparado com a pressão capilar medida direta com a micropipeta. Razão importante para essa diferença é que a filtração do líquido capilar não é exatamente balanceada com o líquido de reabsorção, na maior parte dos tecidos. O líquido, que é filtrado em excesso ao que é reabsorvido, é carregado pelos vasos linfáticos na maior parte dos tecidos. Nos capilares glomerulares dos rins, grande parte do líquido, aproximadamente 125 mL/min, é filtrada continuamente.

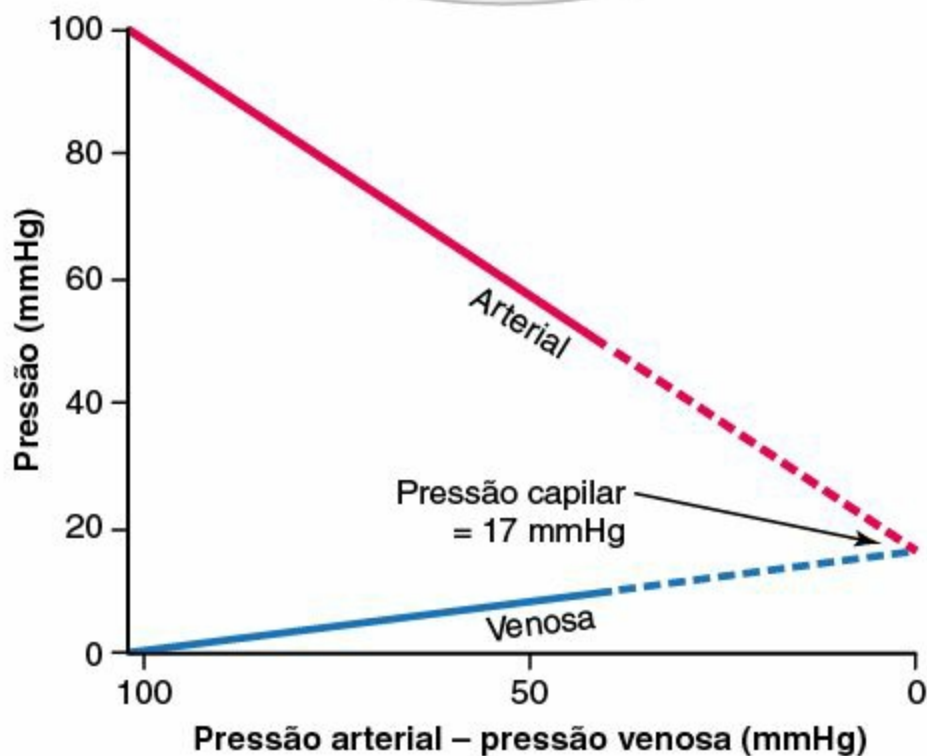
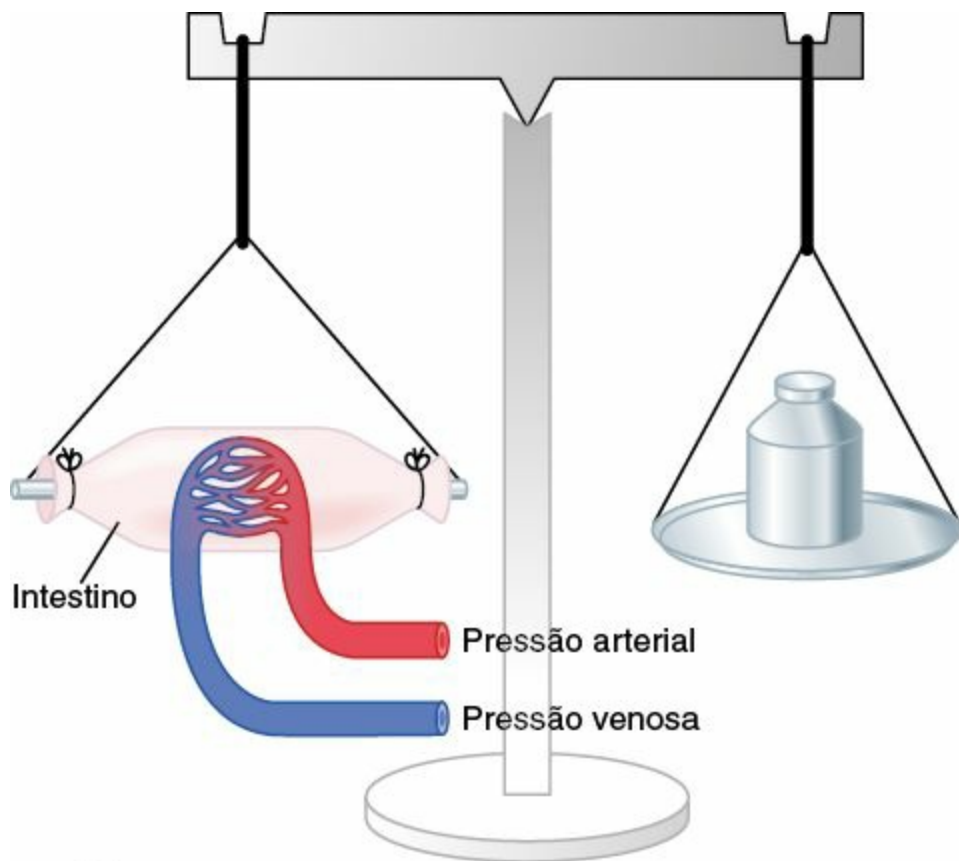



Figura 16-6. Método isogravimétrico para a medida da pressão capilar.

Pressão Hidrostática do Líquido Intersticial

Existem muitos métodos para se medir a pressão hidrostática do líquido intersticial, cada um dos quais mostram valores ligeiramente diferentes, dependendo do método usado e do tecido onde a pressão é medida. No tecido subcutâneo frouxo, a pressão do líquido intersticial, medida por diferentes métodos, geralmente é alguns milímetros de mercúrio abaixo da pressão atmosférica, ou

seja, os valores são referidos como *pressão negativa do líquido intersticial*. Em outros tecidos, cercados por cápsulas, tais como os rins, a pressão intersticial é geralmente *positiva* (maior do que a pressão atmosférica). Os métodos mais utilizados são (1) a medida da pressão com uma micropipeta introduzida nos tecidos; (2) a medida da pressão por meio de cápsulas perfuradas implantadas; e (3) a medida da pressão por meio de pavios de algodão inseridos no tecido. Esses métodos distintos proporcionam diferentes valores da pressão hidrostática intersticial, mesmo sendo medidas nos mesmos tecidos.

Medida da Pressão do Líquido Intersticial por Micropipeta. O mesmo tipo de micropipeta, utilizado para a medida da pressão capilar, pode ser usado em alguns tecidos para a medida da pressão do líquido intersticial. A ponta da micropipeta tem aproximadamente 1 micrômetro de diâmetro, mas ainda assim é 20 vezes maior, ou mais, que o tamanho dos espaços entre os filamentos de proteoglicanos do interstício. Portanto, a pressão é provavelmente medida em região com líquido livre.

As pressões medidas pelo método da micropipeta estão compreendidas entre −1 a $^{+}$2 mmHg, em tecidos *frouxos*, como a pele, mas na maioria dos casos são em média ligeiramente menores que a pressão atmosférica.

Medida da Pressão de Líquido Intersticial Livre em Cápsulas Ocas Perfuradas Implantadas. A pressão no líquido intersticial livre medida por esse método, usando-se cápsulas de 2 cm de diâmetro no tecido subcutâneo normal *frouxo*, é, em média, de −6 mmHg, mas com cápsulas menores os valores não são muito diferentes dos −2 mmHg medidos pela micropipeta.

Pressões do Líquido Intersticial em Tecidos Circundados por Estruturas Rígidas

Alguns tecidos do corpo são cercados por estruturas rígidas, como a caixa craniana ao redor do encéfalo, a forte cápsula fibrosa ao redor do rim, as bainhas fibrosas ao redor dos músculos e a esclera em torno do olho. Na maioria desses tecidos, independentemente do método usado para a medida, as pressões do líquido intersticial são positivas. Entretanto, essas pressões são ainda assim quase sempre menores que as exercidas sobre o exterior dos tecidos pelas estruturas que os contêm. Por exemplo, a pressão do líquido cerebrospinal em torno do encéfalo de um animal deitado de lado é, em média, de $^{+}$10 mmHg, enquanto a *pressão do líquido intersticial do cérebro* é, em média, de $^{+}$4 a $^{+}$6 mmHg. Nos rins, a pressão capsular ao redor do rim é, em média, de $^{+}$13 mmHg, mas foram relatadas *pressões do líquido intersticial renal* de cerca de $^{+}$6 mmHg. Assim, se nos lembrarmos que a pressão exercida sobre a pele é a pressão atmosférica, considerada como a pressão zero, é possível formular uma regra geral de que a pressão normal do líquido intersticial é, em geral, vários milímetros de mercúrio negativa em relação à que circunda cada tecido.

Na maioria das cavidades naturais do corpo, onde há líquido livre em equilíbrio dinâmico com os líquidos intersticiais que o cercam, as pressões medidas foram negativas. Algumas dessas cavidades e as determinações das pressões são as seguintes:

- Espaço intrapleural: −8 mmHg.
- Espaços sinoviais nas articulações: −4 a −6 mmHg.

• Espaço epidural: −4 a −6 mmHg.

Resumo — A Pressão do Líquido Intersticial no Tecido Subcutâneo Frouxo é Usualmente Subatmosférica. Embora os diferentes métodos mencionados produzam valores pressóricos ligeiramente diferentes do líquido intersticial, a maioria dos fisiologistas acredita que a pressão no tecido subcutâneo *frouxo* seja, em condições normais, ligeiramente menos subatmosférica, com valor médio de −3 mmHg.

O Bombeamento pelo Sistema Linfático É a Causa Básica da Pressão Negativa do Líquido Intersticial. O sistema linfático será discutido adiante, neste Capítulo, mas precisamos entender primeiro o papel básico que ele desempenha na determinação da pressão do líquido intersticial. O sistema linfático é "lixeiro" (*scavenger*) que remove o excesso de líquido, proteínas, detritos orgânicos e outros materiais dos espaços teciduais. Normalmente, quando o líquido penetra nos capilares linfáticos terminais, as paredes dos vasos linfáticos se contraem, de forma automática, por alguns segundos e bombeiam o líquido para a circulação sanguínea. Esse processo cria a ligeira pressão negativa, medida nos líquidos dos espaços intersticiais.

Pressão Coloidosmótica do Plasma

As Proteínas Plasmáticas Causam a Pressão Coloidosmótica. Na discussão básica sobre pressão osmótica, no Capítulo 4, ressaltou-se que somente as moléculas ou íons que não são capazes de passar pelos poros da membrana semipermeável exercem pressão osmótica. Como as proteínas são os únicos constituintes dissolvidos no plasma e nos líquidos intersticiais que não atravessam facilmente os poros capilares, são elas as responsáveis pelas pressões osmóticas nos dois lados da membrana capilar. Para distinguir essa pressão osmótica da que ocorre na membrana celular, a primeira é chamada *pressão coloidosmótica* ou *pressão oncótica*. O termo pressão "coloidosmótica" deriva do fato de que uma solução de proteínas se assemelha à solução coloidal, apesar de ser na verdade solução molecular verdadeira.

Valores Normais da Pressão Coloidosmótica do Plasma. A pressão coloidosmótica do plasma humano normal é de, em média, 28 mmHg; 19 mm são causados por efeitos moleculares das proteínas dissolvidas e 9 mm pelo *efeito Donnan* — isto é, pressão osmótica adicional causada por sódio, potássio e outros cátions mantidos no plasma pelas proteínas.

Efeito das Diferentes Proteínas Plasmáticas sobre a Pressão Coloidosmótica. As proteínas plasmáticas representam mistura contendo albumina, globulinas e fibrinogênio, com pesos moleculares médios de 69.000,140.000, 400.000, respectivamente. Assim, 1 grama de globulina contém apenas a metade do número de moléculas que um grama de albumina, e 1 grama de fibrinogênio contém apenas um sexto do número de

moléculas de um grama de albumina. É importante relembrar, pela discussão sobre pressão osmótica no Capítulo 4, que essa pressão é determinada pelo *número de moléculas* dissolvidas no líquido, e não por sua massa. - Portanto, quando corrigido em relação ao número de moléculas em vez da massa, o quadro seguinte dá as concentrações relativas de massa (g/dL) dos diferentes tipos de proteínas no plasma normal e suas respectivas contribuições para a pressão coloidosmótica total do plasma (Pp).

	g/dL	Pp (mmHg)
Albumina	4,5	21,8
Globulinas	2,5	6,0
Fibrinogênio	0,3	0,2
Total	**7,3**	**28,0**

Assim, cerca de 80% da pressão coloidosmótica total do plasma resultam da albumina, 20% das globulinas e praticamente 0% do fibrinogênio. Assim, do ponto de vista da dinâmica dos líquidos nos capilares e tecidos, a albumina é o fator mais importante.

Pressão Coloidosmótica do Líquido Intersticial

Embora o tamanho do poro capilar típico seja menor que as dimensões das moléculas das proteínas plasmáticas, isso não é verdadeiro para todos os poros. Portanto, pequenas quantidades de proteínas plasmáticas vazam para os espaços intersticiais através dos poros e por transcitose em pequenas vesículas.

A quantidade total de proteína, nos 12 litros do líquido intersticial corporal total, é ligeiramente maior que a quantidade de proteína no próprio plasma; mas, como esse volume é quatro vezes maior que o do plasma, a *concentração* média de proteína no líquido intersticial da maioria dos tecidos é, em geral, de apenas 40% em relação ao plasma, ou cerca de 3 g/dL. Quantitativamente, nota-se que a pressão coloidosmótica média do líquido intersticial com essa concentração de proteína é de cerca de 8 mmHg.

Trocas de Fluido através da Membrana Capilar

Agora que foram discutidos os diferentes fatores, que afetam o movimento de líquido através da membrana capilar, é possível considerá-los em conjunto e observar como o sistema capilar mantém a distribuição normal do volume de líquido entre o plasma e o interstício.

A pressão média nas extremidades arteriais dos capilares é 15 a 25 mmHg maior que nas extremidades venosas. Por causa dessa diferença, o líquido é “filtrado” para fora dos capilares, nas extremidades arteriais, mas nas extremidades venosas o líquido é reabsorvido de volta para os capilares. Assim, pequena quantidade de líquido na realidade “flui” pelos tecidos das extremidades arteriais para as extremidades venosas dos capilares. A dinâmica desse fluxo é discutida adiante.

Análise das Forças que Provocam a Filtração na Extremidade Arterial do Capilar. As médias aproximadas das forças que operam na *extremidade arterial* do capilar, provocando o movimento de líquido através da membrana capilar, são as seguintes:

	mmHg
Forças que tendem a mover o líquido para fora:	
Pressão capilar (extremidade arterial do capilar)	30
Pressão *negativa* do líquido livre intersticial	3
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8
FORÇA TOTAL PARA FORA	41
Forças que tendem a mover o líquido para dentro:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28
Resultante das forças:	
Para fora	41
Para dentro	28
FORÇA EFETIVA PARA FORA (NA EXTREMIDADE ARTERIAL)	13

Assim, a soma das forças na extremidade arterial do capilar resulta em *pressão* efetiva *de filtração* de 13 mmHg, tendendo a mover o líquido para fora dos poros capilares.

Essa pressão de filtração de 13 mmHg faz com que, em média, cerca de 1/200 do plasma no sangue que flui seja filtrado para fora das extremidades arteriais dos capilares em direção aos espaços intersticiais cada vez que o sangue passa pelos capilares.

Análise da Reabsorção na Extremidade Venosa do Capilar. A baixa pressão sanguínea na extremidade venosa do capilar altera o balanço das forças em favor da absorção, da seguinte maneira:

Forças que tendem a mover o líquido para dentro:	**mmHg**
Pressão coloidosmótica do plasma	28
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28
Forças que tendem a mover o líquido para dentro:	
Pressão capilar (extremidade venosa do capilar)	10
Pressão *negativa* do líquido livre intersticial	3
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8
FORÇA TOTAL PARA FORA	21
Resultante das forças:	

Para dentro	28
Para fora	21
FORÇA EFETIVA PARA DENTRO (NA EXTREMIDADE VENOSA)	7

Assim, a força que faz com que o líquido se mova para dentro do capilar, de 28 mmHg, é maior que a que se opõe à reabsorção, de 21 mmHg. A diferença de 7 mmHg é a *pressão efetiva de reabsorção* nas extremidades venosas dos capilares. Essa pressão de reabsorção é consideravelmente menor que a pressão de filtração na extremidade arterial, mas lembre-se de que os capilares venosos são mais numerosos e mais permeáveis que os arteriais, de modo que é necessária menor pressão de reabsorção para provocar o movimento de líquido para dentro do capilar.

A pressão de reabsorção faz com que cerca de nove décimos do líquido, que foi filtrado para fora nas extremidades arteriais, sejam reabsorvidos nas extremidades venosas. O décimo restante flui para os vasos linfáticos, por onde retorna para o sangue circulante.

Equilíbrio de Starling para a Troca Capilar

Ernest Starling ressaltou há mais de um século que, sob condições normais, existe estado próximo ao equilíbrio na maioria dos capilares. Isto é, a quantidade de líquido filtrado para fora, nas extremidades arteriais dos capilares, é quase exatamente igual ao líquido que retorna à circulação por absorção. O ligeiro desequilíbrio existente é responsável pelo líquido que finalmente retorna para a circulação pelos linfáticos.

O quadro seguinte demonstra os princípios do equilíbrio de Starling. Nesse quadro são apresentadas as médias das pressões nas extremidades arteriais e venosas dos capilares, para determinar a pressão capilar *funcional* média, em toda sua extensão. Calcula-se que essa pressão capilar funcional média seja de 17,3 mmHg.

Média das forças que tendem a mover o líquido para fora:	**mmHg**
Pressão capilar média	17,3
Pressão *negativa* do líquido livre intersticial	3,0
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	8,0
FORÇA TOTAL PARA FORA	28,3
Média das forças que tendem a mover o líquido para dentro:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28,0
FORÇA TOTAL PARA DENTRO	28,0
Resultante das médias das forças:	
Para fora	28,3
Para dentro	28,0

FORÇA EFETIVA PARA FORA	0,3

Assim, em relação à circulação capilar total, nota-se estado próximo ao equilíbrio entre as forças totais de filtração, de 28,3 mmHg, e a força total de reabsorção, de 28,0 mmHg. O pequeno desequilíbrio de forças, de 0,3 mmHg, faz com que a filtração de líquido para os espaços intersticiais seja ligeiramente maior que a reabsorção. Esse ligeiro excesso de filtração é chamado de *filtração efetiva*, que consiste no líquido que deve retornar para a circulação pelos linfáticos. A intensidade normal da filtração efetiva em *todo o corpo*, não incluindo os rins, é de apenas 2 mL/min.

Coeficiente de Filtração Capilar

No exemplo anterior, a falha no balanceamento total médio de 0,3 mmHg, nas forças atuantes nas membranas capilares, provoca filtração efetiva de líquido de 2 mL/min em todo o corpo. Expressando a velocidade de filtração efetiva de fluidos por cada milímetro de mercúrio de falha de balanceamento, encontra-se a intensidade da filtração efetiva de 6,67 mL/min de líquido por mmHg, em todo o corpo. Esse valor recebe o nome de *coeficiente de filtração* capilar corporal total.

O coeficiente de filtração também pode ser expresso em relação a partes separadas do corpo, em termos da intensidade da filtração por minuto por mmHg por 100 gramas de tecido. Nesses termos, o coeficiente de filtração capilar do tecido médio é de cerca de 0,01 mL/min/mmHg/100 g de tecido. Entretanto, em virtude das diferenças extremas na permeabilidade dos sistemas capilares nos diferentes tecidos, esse coeficiente varia por mais de 100 vezes entre os vários tecidos. É muito pequeno no cérebro e no músculo, moderadamente grande no tecido subcutâneo, grande no intestino, e extremo no fígado e nos glomérulos renais, onde os poros são muito numerosos ou muito abertos. Da mesma forma, a permeação de proteínas através das membranas capilares varia de modo muito amplo. A concentração de proteína no líquido intersticial dos músculos é aproximadamente de 1,5 g/dL; no tecido subcutâneo, 2 g/dL; no intestino, 4 g/dL; no fígado, 6 g/dL.

Efeito da Falha de Balanceamento Anormal das Forças na Membrana Capilar. Se a pressão capilar média aumentar acima de 17 mmHg, a força efetiva que tende a produzir filtração de líquido para os espaços teciduais aumenta. Assim, aumento de 20 mmHg da pressão capilar média provoca elevação da pressão de filtração efetiva de 0,3 mmHg para 20,3 mmHg, o que resulta em filtração efetiva de líquido, para os espaços intersticiais, 68 vezes maior que a normal. Para impedir o acúmulo de excesso de líquido nesses espaços, seria necessário fluxo de líquido 68 vezes maior que o normal para o sistema linfático, o que é duas a cinco vezes maior que a capacidade total dos linfáticos. Como consequência, o líquido tenderia a se acumular nos espaços intersticiais resultando em edema.

Por sua vez, se a pressão capilar cair a valor muito baixo, ocorrerá reabsorção efetiva de líquido pelos capilares em vez de filtração, e o volume sanguíneo aumentará à custa do volume de líquido intersticial. Esses efeitos da falha de balanceamento na membrana capilar em relação ao desenvolvimento de diferentes tipos de edema são discutidos no Capítulo 25.

SISTEMA LINFÁTICO

O sistema linfático representa a via acessória, por meio da qual o líquido pode fluir dos espaços intersticiais para o sangue. É importante notar que os linfáticos transportam para fora dos espaços teciduais proteínas e grandes partículas, que não podem ser removidas por absorção direta pelos capilares sanguíneos. Esse retorno da proteína para o sangue dos espaços intersticiais é função essencial, sem a qual morreríamos em torno de 24 horas.

Canais Linfáticos do Corpo

Quase todos os tecidos corporais têm canais linfáticos especiais, que drenam o excesso de líquido diretamente dos espaços intersticiais. As exceções incluem as porções superficiais da pele, o sistema nervoso central, o endomísio dos músculos e os ossos. Entretanto, mesmo esses tecidos têm canais minúsculos, referidos como *pré-linfáticos*, pelos quais o líquido intersticial pode fluir; esse líquido é, por fim, drenado para vasos linfáticos ou, no caso do encéfalo, para o líquido cerebrospinal e dele diretamente de volta ao sangue.

Em essência, todos os vasos linfáticos da parte inferior do corpo escoam-se por fim para o *ducto torácico* que, por sua vez, escoa-se para o sistema venoso de sangue, na junção da veia jugular interna *esquerda* com a veia subclávia esquerda, como mostra aFigura 16-7.

A linfa do lado esquerdo da cabeça, do braço esquerdo e de partes da região torácica também penetra o ducto torácico antes de se escoar nas veias.

A linfa do lado direito da cabeça e pescoço, braço direito e partes do hemitórax direito segue pelo *ducto linfático direito* (muito menor que o ducto torácico), que se escoa no sistema venoso de sangue, na junção da veia subclávia com a veia jugular interna *direita*.

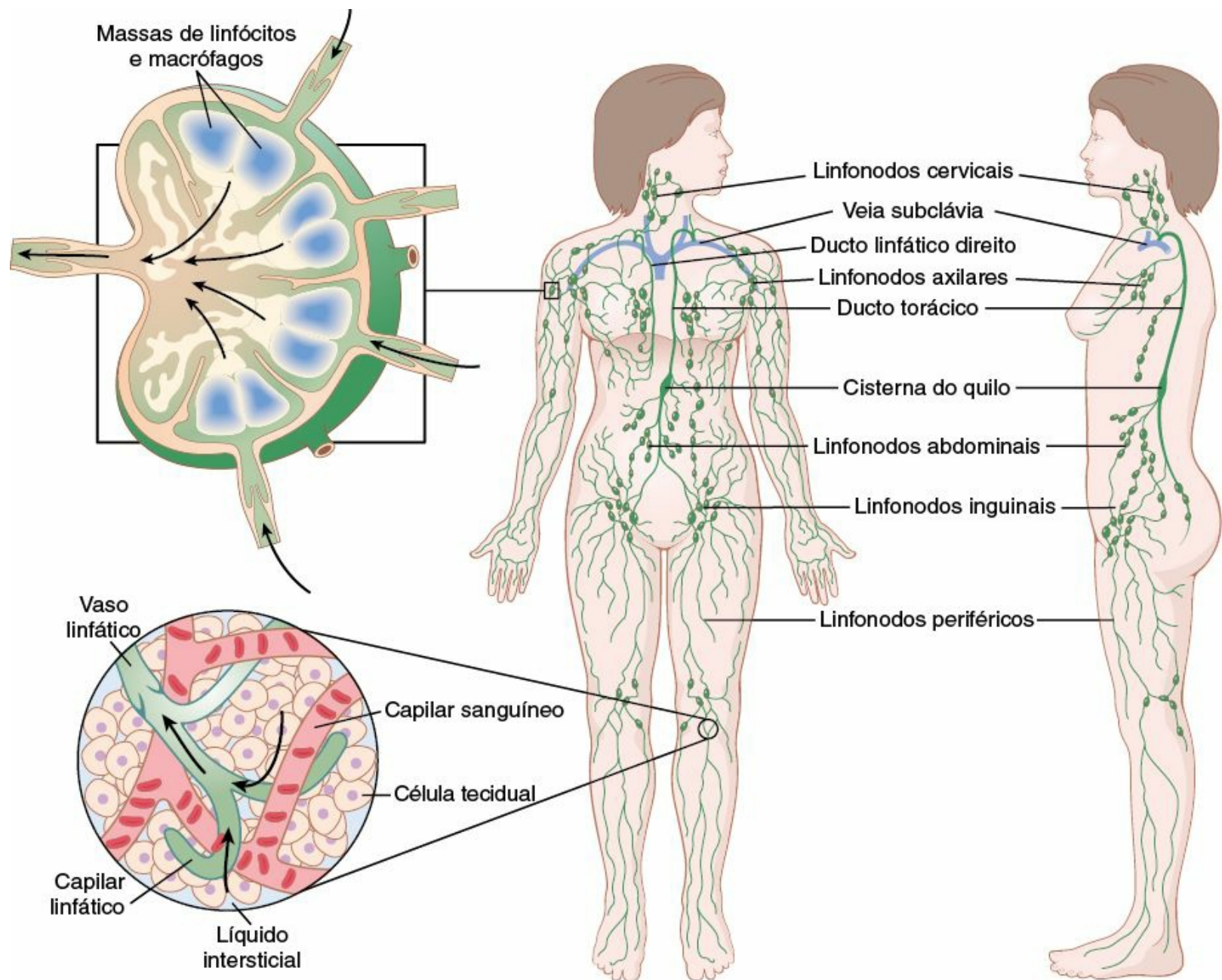



Figura 16-7. Sistema linfático.

Capilares Linfáticos Terminais e sua Permeabilidade. A maior parte do líquido filtrado nas *extremidades arteriais dos capilares sanguíneos* flui por entre as células, sendo finalmente reabsorvido de volta pelas *extremidades venosas* dos *capilares sanguíneos*; no entanto, em média, cerca de um décimo do líquido segue para os *capilares linfáticos* e retorna ao sangue pelo sistema linfático, em vez de fazê-lo pelos capilares venosos. O volume total dessa linfa é normalmente de apenas 2 a 3 litros por dia.

O líquido que retorna à circulação pelos linfáticos é extremamente importante, por conter substâncias de alto peso molecular, tais como proteínas que não podem ser absorvidas dos tecidos por qualquer outra via, embora possam entrar nos capilares linfáticos quase sem impedimentos. A razão desse mecanismo é uma estrutura especial dos capilares linfáticos, mostrada na Figura 16-8. Essa figura exibe as células endoteliais do capilar linfático presas por *filamentos de ancoragem* ao

tecido conjuntivo que o circunda. Nas junções entre as células endoteliais adjacentes, a borda de uma célula se sobrepõe à borda da célula seguinte, de modo que a borda sobreposta fica livre para se dobrar para dentro, formando, assim, uma válvula minúscula, que se abre para o interior do capilar linfático. O líquido intersticial, junto com as partículas suspensas, pode pressionar e abrir a válvula, fluindo diretamente para o capilar linfático. Entretanto, esse líquido tem dificuldade para deixar o capilar uma vez que tenha entrado porque qualquer refluxo fecha a válvula. Dessa forma, os linfáticos têm válvulas nas extremidades dos capilares linfáticos terminais, bem como válvulas ao longo de seus vasos mais grossos até o ponto em que se escoam para a circulação sanguínea.

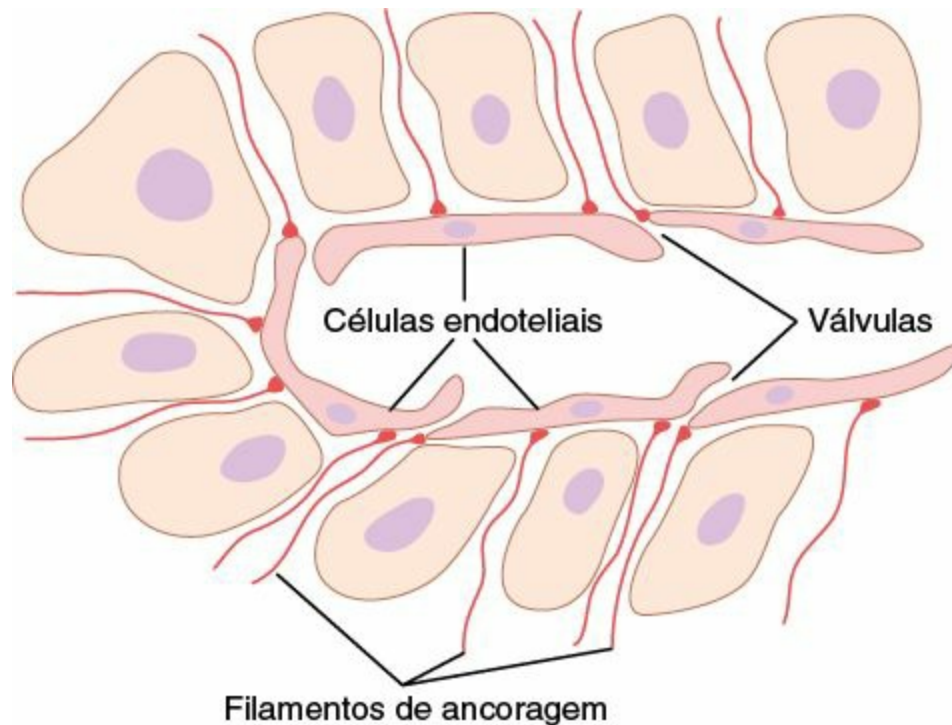



Figura 16-8. Estrutura especial dos capilares linfáticos permitindo a passagem de substâncias de alto peso molecular para a linfa.

Formação da Linfa

A linfa é derivada do líquido intersticial que flui para os linfáticos. Por isso, logo após entrar nos linfáticos terminais, ela apresenta praticamente a mesma composição que o líquido intersticial.

A concentração de proteína no líquido intersticial da maioria dos tecidos é, em média, cerca de 2 g/dL, e a da linfa que flui desses tecidos é próxima a esse valor. A linfa formada no fígado apresenta concentração elevada de proteína de 6 g/dL, e a linfa formada nos intestinos tem concentração de proteína de 3 a 4 g/dL. Como aproximadamente dois terços de toda a linfa são, em condições normais, derivados do fígado e dos intestinos, a linfa do ducto torácico, que é a mistura da linfa de todas as partes do corpo, tem em geral, concentração de proteínas de 3 a 5 g/dL.

O sistema linfático é também uma das principais vias de absorção de nutrientes vindos do trato gastrointestinal, em especial para a absorção de praticamente todos os lipídios dos alimentos, como

discutido no Capítulo 66. De fato, após refeição rica em gorduras, a linfa do ducto torácico chega a conter por vezes até 1% a 2% de lipídios.

Por fim, mesmo grandes partículas, como bactérias, podem passar através das células endoteliais e entrar nos capilares linfáticos e desse modo chegar à linfa. À medida que a linfa passa pelos linfonodos, essas partículas são quase inteiramente removidas e destruídas, como discutido no Capítulo 34.

Intensidade do Fluxo Linfático

Cerca de 100 mL de linfa fluem por hora pelo *ducto torácico* do humano em repouso, e aproximadamente outros 20 mL fluem para a circulação a cada hora por outros canais, perfazendo o total estimado do fluxo linfático de cerca de 120 mL/h, ou 2 a 3 L por dia.

Efeito da Pressão do Líquido Intersticial sobre o Fluxo Linfático. A Figura 16-9 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão do líquido intersticial sobre o fluxo linfático medido em animais. Note que o fluxo linfático normal é muito pequeno, com pressões do líquido intersticial abaixo do valor normal de −6 mmHg. Então, à medida que a pressão aumenta para 0 mmHg (pressão atmosférica), o fluxo aumenta por mais de 20 vezes. Por conseguinte, qualquer fator que aumente a pressão do líquido intersticial também aumenta o fluxo linfático se os vasos linfáticos estiverem funcionando normalmente. Esses fatores incluem:

- Pressão hidrostática capilar elevada.
- Pressão coloidosmótica diminuída do plasma.
- Pressão coloidosmótica aumentada do líquido intersticial.
- Permeabilidade aumentada dos capilares.

Todos esses fatores fazem com que o balanceamento das trocas de líquido na membrana capilar sanguínea favoreça o movimento de líquido para o interstício, dessa forma aumentando ao mesmo tempo o volume e a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático.

Entretanto, note na Figura 16-9 que, quando a pressão do líquido intersticial fica 1 a 2 mmHg maior que a pressão atmosférica (> 0 mmHg), o fluxo linfático para de aumentar, mesmo sob pressões maiores. Isso ocorre porque o aumento da pressão tecidual não somente aumenta a entrada de líquido para os capilares linfáticos, mas comprime também as superfícies externas dos grandes linfáticos, impedindo o fluxo de linfa. Sob pressões maiores, esses dois fatores se contrabalançam de forma quase exata; assim, atinge-se a “intensidade/velocidade máxima do fluxo linfático”, representada pelo platô superior na Figura 16-9.

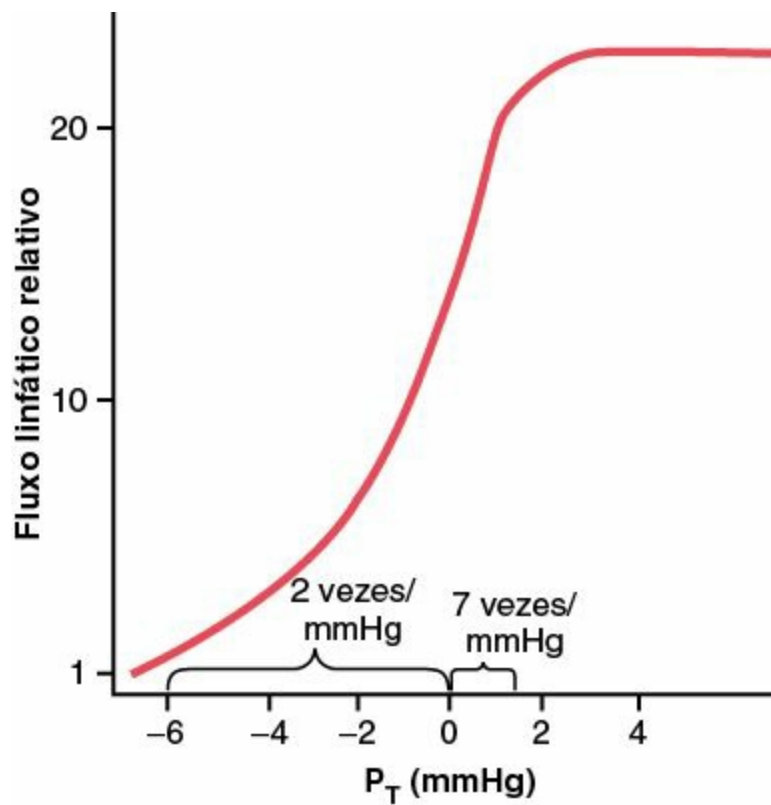



Figura 16-9. Relação entre a pressão do líquido intersticial e o fluxo linfático na perna de cão. Note que o fluxo linfático atinge o máximo quando a pressão intersticial P_T se eleva ligeiramente acima da pressão atmosférica (0 mmHg). *(Cortesia de Drs. Harry Gibson e Aubrey Taylor.)*

A Bomba Linfática Aumenta o Fluxo de Linfa. Todos os canais linfáticos têm válvulas. Na Figura 16-10 são mostradas válvulas típicas dos linfáticos coletores que drenam os linfáticos capilares.

Filmagens de vasos linfáticos expostos em animais e em humanos demonstram que, quando o linfático coletor ou vaso linfático maior é estirado pelo líquido, o músculo liso na parede desse vaso se contrai automaticamente. Além disso, cada segmento do vaso linfático entre válvulas sucessivas funciona como uma bomba automática isolada, ou seja, mesmo o pequeno enchimento de um segmento provoca sua contração, e o líquido é bombeado pela válvula para o segmento linfático seguinte. Isso enche o segmento subsequente e, após alguns segundos, este também se contrai; esse processo ocorre ao longo de todo o vaso linfático, até que o líquido finalmente se escoe na circulação sanguínea. Em vasos linfáticos muito grandes como o ducto torácico, essa bomba linfática pode gerar grandes pressões de até 50 a 100 mmHg.

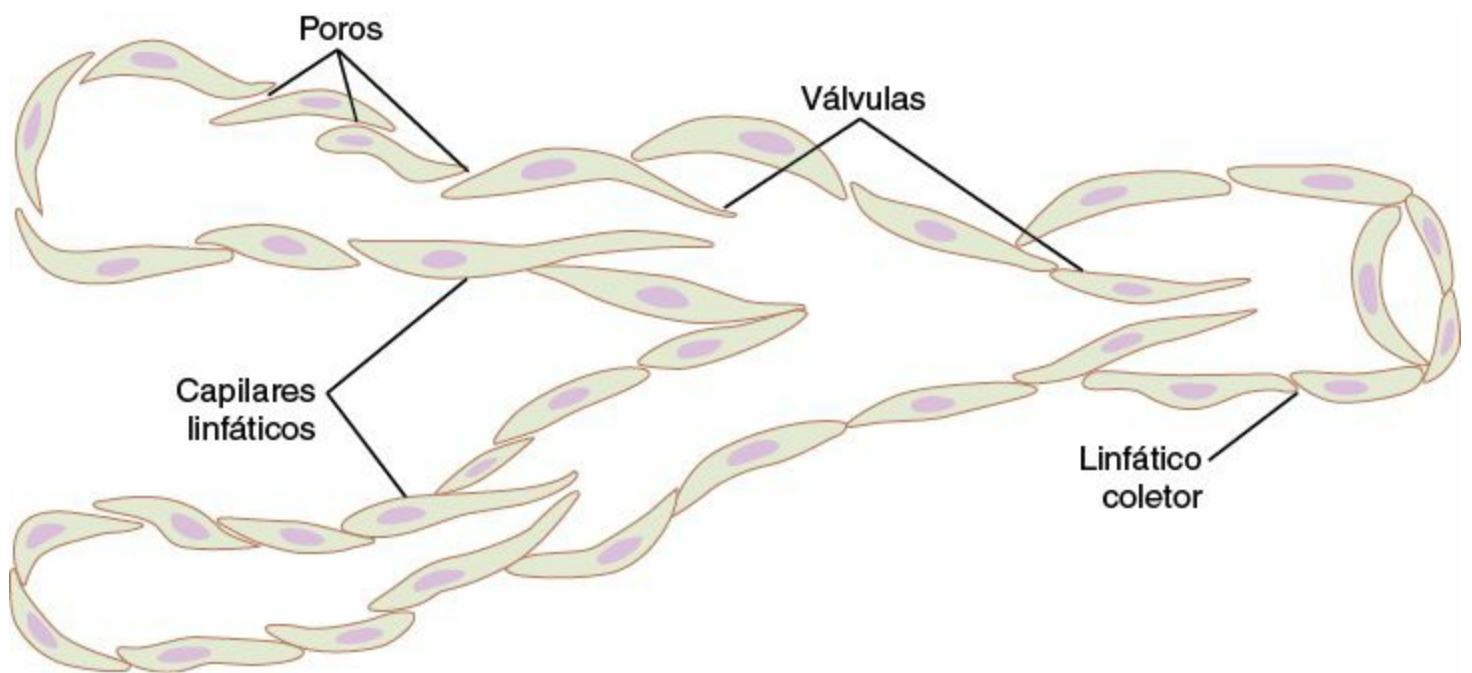



Figura 16-10. Estrutura de capilares linfáticos e um linfático coletor mostrando também válvulas linfáticas.

Bombeamento Causado pela Compressão Intermitente Externa dos Linfáticos. Além do bombeamento provocado pela contração intermitente intrínseca das paredes dos vasos linfáticos, qualquer fator externo, que comprima o vaso linfático também de modo intermitente, pode provocar o bombeamento. Em ordem de importância, esses fatores são:

- Contração dos músculos esqueléticos circundantes.
- Movimento de partes do corpo.
- Pulsações de artérias adjacentes aos linfáticos.
- Compressão dos tecidos por objetos externos ao corpo.

A bomba linfática fica muito ativa durante o exercício, frequentemente aumentando o fluxo linfático por 10 a 30 vezes. Ao contrário, durante períodos de repouso, o fluxo linfático é extremamente lento, quase nulo.

Bomba Capilar Linfática. O capilar linfático terminal também é capaz de bombear linfa, além do bombeamento realizado pelos vasos linfáticos maiores. Como explicado neste Capítulo, as paredes dos capilares linfáticos aderem firmemente às células do tecido circundante por meio de filamentos de ancoragem. Assim, cada vez que o excesso de líquido chega ao tecido e faz com que ele se inche, os filamentos de ancoragem puxam a parede do capilar linfático, e o líquido flui para o terminal linfático pelas junções entre as células endoteliais. Então, quando o tecido é comprimido, a pressão no interior do capilar aumenta e faz com que as bordas sobrepostas das células endoteliais se fechem como válvulas. Por esse motivo, a pressão empurra a linfa para frente em direção ao linfático coletor, ao invés de para trás, em direção às junções celulares.

As células endoteliais do capilar linfático também contêm alguns filamentos contráteis de actomiosina. Em alguns tecidos animais (p. ex., a asa do morcego), observou-se que esses filamentos

provocam a contração rítmica dos capilares linfáticos, da mesma forma rítmica que ocorre com muitos dos pequenos vasos sanguíneos e linfáticos maiores. Por isso, é provável que pelo menos parte do bombeamento resulte da contração das células endoteliais dos capilares linfáticos, além da contração dos linfáticos musculares maiores.

Resumo dos Fatores que Determinam o Fluxo Linfático. Pela discussão anterior, é possível notar que os dois fatores principais determinativos do fluxo linfático são (1) a pressão do líquido intersticial; e (2) a atividade da bomba linfática. Portanto, podemos afirmar que de modo geral *a intensidade do fluxo linfático é determinada pelo produto da pressão do líquido intersticial pela atividade da bomba linfática*.

O Sistema Linfático Desempenha um Papel-Chave no Controle da Concentração de Proteína, do Volume e da Pressão do Líquido Intersticial

Já está claro que o sistema linfático funciona como um "mecanismo de transbordamento" (*overflow*), para devolver à circulação o excesso de proteína e de líquido nos espaços teciduais. Portanto, desempenha também papel central no controle (1) da concentração de proteínas; (2) do volume; e (3) da pressão do líquido intersticial. Vamos explicar como esses fatores interagem.

Em primeiro lugar, lembre-se de que pequena quantidade de proteínas extravasa continuamente dos capilares sanguíneos para o interstício. Somente quantidade muito pequena, se ocorrer, da proteína extravasada retorna à circulação pelas extremidades venosas dos capilares sanguíneos. Por isso, essa proteína tende a se acumular no líquido intersticial, o que aumenta a pressão coloidosmótica dos líquidos intersticiais.

Em segundo lugar, o aumento da pressão coloidosmótica do líquido intersticial desloca o balanço das forças na membrana do capilar sanguíneo em favor da filtração de líquido para o interstício. Assim, efetivamente ocorre a translocação osmótica de líquido causada pela proteína para fora da parede capilar em direção ao interstício, aumentando o volume e a pressão do líquido intersticial.

Em terceiro lugar, a elevação da pressão do líquido intersticial provoca grande aumento da velocidade do fluxo linfático que remove o líquido intersticial e a proteína em excesso que se acumularam nos espaços.

Assim, uma vez que a concentração de proteína no líquido intersticial atinge certo nível e provoca aumento comparável do volume e da pressão do líquido, o retorno da proteína e do líquido pelo sistema linfático passa a ser suficientemente grande para contrabalancear a velocidade do extravasamento de proteína e de líquido para o interstício pelos capilares sanguíneos. Por conseguinte, os valores quantitativos de todos esses fatores atingem equilíbrio estável (*steady state*); eles permanecerão balanceados nesses níveis até que alguma coisa altere a intensidade do

extravasamento da proteína e do líquido pelos capilares sanguíneos.

Significância da Pressão Negativa do Líquido Intersticial como Forma de Manter os Tecidos Unidos

Tradicionalmente, assumiu-se que os diferentes tecidos do corpo são mantidos unidos de forma integral pelas fibras do tecido conjuntivo. Entretanto, em muitas partes do corpo, as fibras de tecido conjuntivo são muito fracas ou até mesmo ausentes. Isso ocorre de modo particular nos pontos onde os tecidos deslizam uns sobre os outros (p. ex., na pele que desliza sobre o dorso da mão ou sobre a face). Contudo, mesmo nesses lugares, os tecidos são mantidos unidos pela pressão negativa do líquido intersticial, que é na verdade um vácuo parcial. Quando os tecidos perdem sua pressão negativa, ocorre acúmulo de líquido nos espaços, resultando na condição chamada *edema*. Isto é discutido no Capítulo 25.

Bibliografia

Chidlow JH Jr, Sessa WC: Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. Cardiovasc Res 86:219, 2010.

Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. Nat Rev Mol Cell Biol 5:261, 2004.

Gashev AA: Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. Ann N Y Acad Sci 1207(Suppl 1):E16, 2010.

Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. Ann N Y Acad Sci 979:178, 2002.

Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. Circ Res 12:399, 1963.

Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. Circ Res 16:452, 1965.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Kolka CM, Bergman RN: The barrier within: endothelial transport of hormones. Physiology (Bethesda) 27:237, 2012.

Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. Physiol Rev 86:279, 2006.

Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. Physiol Rev 79:703, 1999.

Oliver G: Lymphatic vasculature development. Nat Rev Immunol 4:35, 2004.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295:L235, 2008.

Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 293:L823, 2007.

Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. Physiol Rev 92:1005, 2012.

CAPÍTULO 17

Controle Local e Humoral do Fluxo Sanguíneo dos Tecidos

CONTROLE LOCAL DO FLUXO SANGUÍNEO EM RESPOSTA ÀS NECESSIDADES TECIDUAIS

Um princípio fundamental da função circulatória é que a maioria dos tecidos apresenta a capacidade de controlar seu próprio fluxo sanguíneo, em proporção às suas necessidades metabólicas específicas.

Algumas das necessidades específicas dos tecidos em relação ao fluxo sanguíneo incluem as seguintes:

1. O suprimento de oxigênio aos tecidos.
2. O suprimento de outros nutrientes, como glicose, aminoácidos e ácidos graxos.
3. A remoção de dióxido de carbono dos tecidos.
4. A remoção de íons hidrogênio dos tecidos.
5. A manutenção de concentrações apropriadas de íons nos tecidos.
6. O transporte de vários hormônios e outras substâncias para os diferentes tecidos.

Certos órgãos apresentam necessidades especiais. Por exemplo, o fluxo sanguíneo para a pele determina a perda de calor do corpo, ajudando, assim, a controlar a temperatura corporal. Já o fornecimento de quantidades adequadas de plasma sanguíneo aos rins permite que eles filtrem e excretem os produtos do metabolismo corporal e regulem os volumes e eletrólitos do líquido corporal.

Veremos que a maioria desses fatores exerce graus extremos de controle local do fluxo sanguíneo e que diferentes tecidos exercem variados níveis de importância nesses fatores no controle do fluxo sanguíneo.

Variações no Fluxo Sanguíneo em Diferentes Tecidos e Órgãos. Note na **Tabela 17-1** o enorme fluxo sanguíneo em alguns órgãos — por exemplo, muitas centenas mL/min, por 100 g de tecido, na tireoide ou nas suprarrenais e o fluxo sanguíneo total de 1.350 mL/min pelo fígado, o que representa 95 mL/min/100 g de tecido hepático.

Note também o fluxo sanguíneo extremamente volumoso pelos rins — 1.100 mL/min. Esse fluxo extremo é necessário para que os rins realizem sua função de eliminar do sangue os produtos do metabolismo e regulem, com precisão, a composição dos líquidos corporais.

Por sua vez, é surpreendente o baixo fluxo sanguíneo para todos os músculos *inativos* do corpo, perfazendo o total de apenas 750 mL/min, embora os músculos constituam entre 30% e 40% da massa corporal total. No estado de repouso, a atividade metabólica dos músculos é muito baixa, bem como de seu fluxo sanguíneo de apenas 4 mL/min/100 g. Entretanto, durante o exercício intenso, a atividade metabólica dos músculos pode aumentar por mais de 60 vezes, e o fluxo sanguíneo por 20 vezes, até valores muito altos de até 16.000 mL/min no leito vascular muscular total (ou 80 mL/min/100 g de músculo).

Tabela 17-1 Fluxo Sanguíneo em Diferentes Órgãos e Tecidos sob Condições Basais

	Porcentagem de Débito Cardíaco	mL/min	mL/min/100 g de Peso Tecidual
Cérebro	14	700	50
Coração	4	200	70
Brônquios	2	100	25
Rins	22	1.100	360
Fígado	27	1.350	95
Porta	(21)	(1.050)	
Arterial	(6)	(300)	
Músculo (estado inativo)	15	750	4
Osso	5	250	3
Pele (tempo frio)	6	300	3
Tireoide	1	50	160
Suprarrenais	0,5	25	300
Outros tecidos	3,5	175	1,3
Total	100,0	5.000	

Importância do Controle do Fluxo Sanguíneo pelos Tecidos Locais. Pode-se fazer a pergunta simples: por que não se proporciona um fluxo sanguíneo muito grande através de todos os tecidos do corpo, que fosse sempre suficiente para suprir as necessidades teciduais, independentemente do nível de atividade do tecido? A resposta é igualmente simples: esse mecanismo requisitaria um fluxo sanguíneo muitas vezes maior do que o coração pode bombear.

Experimentos mostram que o fluxo sanguíneo para cada tecido é usualmente mantido no nível mínimo suficiente para suprir as suas necessidades — nem mais, nem menos. Por exemplo, nos tecidos em que a necessidade mais importante é a oferta de oxigênio, o fluxo sanguíneo é sempre mantido em nível apenas ligeiramente acima do necessário para manter a oxigenação completa do tecido, porém não mais que isso. Controlando o fluxo sanguíneo local de modo tão preciso, os tecidos quase nunca passam por deficiência nutricional de oxigênio, e a carga de trabalho do coração é mantida no menor nível possível.

MECANISMOS DE CONTROLE DO FLUXO SANGUÍNEO

O controle local do fluxo sanguíneo pode ser dividido em duas fases: (1) controle agudo; e (2) controle a longo prazo.

O *controle agudo* é realizado por meio de rápidas variações da vasodilatação ou da vasoconstrição local das arteríolas, metarteríolas e esfíncteres pré-capilares, ocorrendo em segundos ou minutos para permitir a manutenção muito rápida do fluxo sanguíneo tecidual local apropriado.

O *controle a longo prazo* consiste em variações lentas e controladas do fluxo ao longo de dias, semanas, ou até mesmo meses. Em geral, essas variações resultam no melhor controle do fluxo em proporção às necessidades teciduais. Essas variações ocorrem como resultado de aumento ou diminuição nas dimensões físicas e no número de vasos sanguíneos que suprem os tecidos.

Controle Agudo do Fluxo Sanguíneo Local

O Aumento do Metabolismo Tecidual Eleva o Fluxo Sanguíneo nos Tecidos

A Figura 17-1 mostra o efeito aproximado agudo sobre o fluxo sanguíneo do aumento da intensidade metabólica de tecido localizado, como o músculo esquelético. Note que o aumento por oito vezes do metabolismo eleva agudamente o fluxo sanguíneo por cerca de quatro vezes.

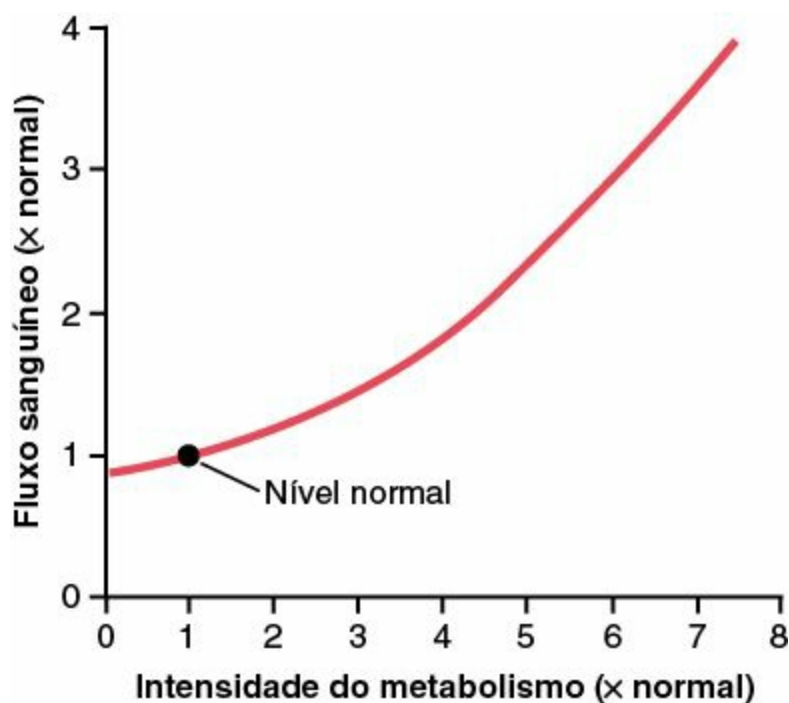



Figura 17-1. Efeito do aumento do metabolismo sobre o fluxo sanguíneo tecidual.

A Disponibilidade Reduzida de Oxigênio Eleva o Fluxo Sanguíneo Tecidual. Um dos nutrientes metabólicos mais necessários é o oxigênio. Quando a disponibilidade de oxigênio para os tecidos diminui, conforme acontece (1) nas grandes altitudes, como no topo de montanha; (2) na pneumonia; (3) na intoxicação por monóxido de carbono (que impede a hemoglobina de transportar oxigênio); ou (4) na intoxicação por cianeto (que impede os tecidos de utilizar oxigênio), o fluxo sanguíneo pelo tecido aumenta intensamente. A Figura 17-2 mostra que, quando a saturação arterial de oxigênio diminui para cerca de 25% do normal, o fluxo sanguíneo pela pata isolada de cão aumenta cerca de três vezes; ou seja, o fluxo sanguíneo aumenta quase até o limiar, mas não o suficiente para compensar a menor quantidade de oxigênio no sangue, quase mantendo, dessa forma, suprimento relativamente constante de oxigênio para os tecidos.

A intoxicação por cianeto, ao impedir o tecido local de utilizar oxigênio de forma total, pode provocar aumento por até sete vezes do fluxo sanguíneo local, demonstrando, assim, o efeito extremo da deficiência de oxigênio sobre a elevação do fluxo sanguíneo.

Não é totalmente compreendido o mecanismo pelo qual as variações no metabolismo tecidual ou na disponibilidade de oxigênio modificam o fluxo sanguíneo nos tecidos, embora tenham sido propostas duas teorias principais: a teoria da *vasodilatação* e a teoria da *demanda de oxigênio*.

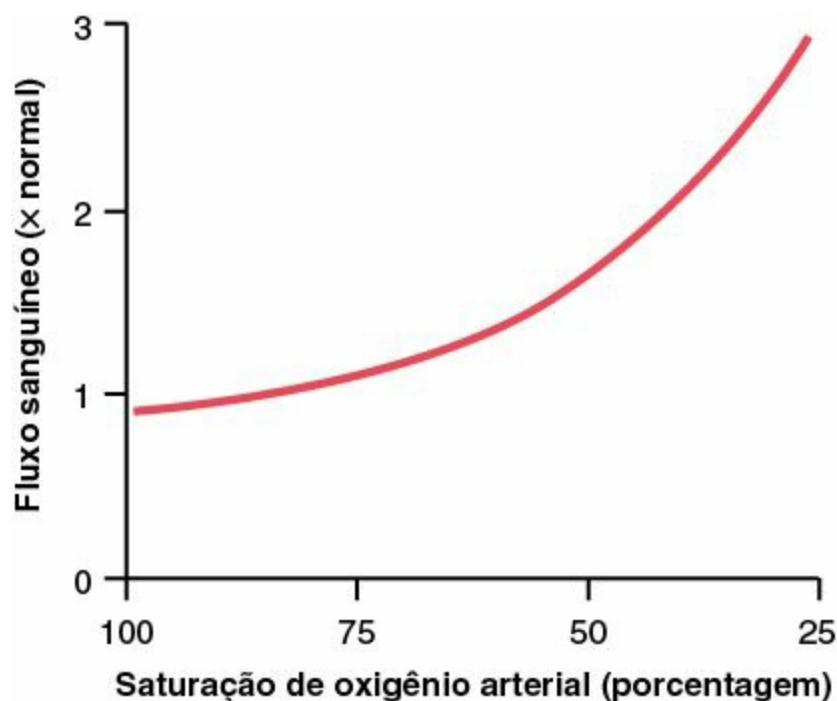



Figura 17-2. Efeito da redução da saturação de oxigênio arterial sobre o fluxo sanguíneo na pata isolada de um cão.

Teoria da Vasodilatação para a Regulação Aguda do Fluxo Sanguíneo Local — Possível Papel Especial da Adenosina. De acordo com a teoria vasodilatadora, quanto maior a intensidade do metabolismo ou menor a disponibilidade de oxigênio ou de outros nutrientes para o tecido, maior será a intensidade/velocidade de formação de substâncias vasodilatadoras pelas células teciduais. Acredita-se que as *substâncias vasodilatadoras* se difundam pelos tecidos até os esfíncteres pré-capilares, metarteríolas e arteríolas, causando dilatação. Algumas das diferentes substâncias vasodilatadoras, que foram sugeridas, são a *adenosina*, o *dióxido de carbono*, os *compostos fosfatados de adenosina*, a *histamina*, os *íons potássio* e os *íons hidrogênio*.

As substâncias vasodilatadoras podem ser liberadas pelo tecido em resposta à deficiência de oxigênio. Por exemplo, experimentos mostraram que a redução do oxigênio disponível pode provocar tanto a liberação de adenosina quanto de ácido lático (contendo íons hidrogênio) nos espaços entre as células teciduais; essas substâncias então causam intensa vasodilatação aguda e, portanto, são responsáveis, ao menos em parte, pela regulação local do fluxo sanguíneo. Substâncias vasodilatadoras, tais como dióxido de carbono, ácido lático e íons potássio, tendem a aumentar nos tecidos quando o fluxo sanguíneo é diminuído e o metabolismo celular continua na mesma intensidade, ou quando o metabolismo celular é subitamente aumentado. Elevação na concentração dos metabólitos vasodilatadores causa vasodilatação das arteríolas, aumentando o fluxo sanguíneo tecidual e levando de volta ao normal a concentração tecidual dos metabólitos.

Muitos fisiologistas acreditam que a *adenosina* é importante vasodilatador local para o controle do fluxo sanguíneo local. Por exemplo, quantidades diminutas de adenosina são liberadas pelas células do músculo cardíaco, quando o fluxo sanguíneo coronariano fica muito baixo, e essa liberação de adenosina provoca vasodilatação local suficiente para que o fluxo sanguíneo coronariano retorne ao

normal. Além disso, o aumento da atividade do coração e de seu metabolismo produz maior utilização de oxigênio, seguida por (1) diminuição da concentração de oxigênio nas células do músculo cardíaco com (2) a consequente degradação de trifosfato de adenosina (ATP), o que (3) aumenta a liberação de adenosina. Acredita-se que grande parte dessa adenosina escoe para fora das células miocárdicas, para provocar a vasodilatação coronariana, resultando no aumento do fluxo sanguíneo coronariano para suprir as demandas nutricionais aumentadas do coração ativo.

Embora com evidências experimentais menos claras, muitos fisiologistas sugeriram que esse mesmo mecanismo da adenosina seja importante controlador do fluxo sanguíneo no músculo esquelético e em muitos outros tecidos, além do coração. Tem sido difícil, no entanto, provar que sejam, de fato, formadas quantidades suficientes de qualquer substância vasodilatadora isolada, incluindo a adenosina, nos tecidos que produzem o aumento medido do fluxo sanguíneo. É provável que a combinação de vários vasodilatadores diferentes liberados pelos tecidos contribua para a regulação do fluxo sanguíneo.

Teoria da Demanda de Oxigênio para o Controle Local do Fluxo Sanguíneo. Apesar de a teoria da vasodilatação ser amplamente aceita, diversos fatos fundamentais fizeram com que outros fisiologistas favorecessem outra teoria, que pode ser chamada *teoria da demanda de oxigênio* ou, mais precisamente, *teoria da demanda de nutrientes* (porque outros nutrientes, além do oxigênio, estão envolvidos). O oxigênio é um dos nutrientes metabólicos necessários que provocam a contração do músculo vascular (com a necessidade também de outros nutrientes). Assim, na ausência de quantidades adequadas de oxigênio, é razoável a crença de que os vasos sanguíneos de forma simples relaxariam, resultando naturalmente em dilatação. Além disso, o aumento da utilização de oxigênio pelos tecidos, como resultado do metabolismo mais intenso, teoricamente diminuiria a disponibilidade de oxigênio para as fibras musculares lisas nos vasos sanguíneos locais, o que, por sua vez, também ocasionaria vasodilatação local.

O mecanismo pelo qual atuaria a disponibilidade de oxigênio é mostrado na Figura 17-3. Essa figura mostra uma unidade tecidual, consistindo em metarteríola com ramo capilar único e seu tecido circunjacente. Na origem do capilar, existe o *esfíncter pré-capilar*, e ao redor da metarteríola existem diversas outras fibras musculares lisas. Observando-se um tecido como esse ao microscópio — por exemplo, a asa de morcego — é possível notar que normalmente os esfíncteres pré-capilares estão completamente abertos ou fechados. O número de esfíncteres pré-capilares abertos, a qualquer momento, é quase proporcional às necessidades nutricionais do tecido. Os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas abrem e fecham de forma cíclica muitas vezes por minuto; a duração das fases abertas é proporcional às necessidades metabólicas de oxigênio pelos tecidos. A abertura e o fechamento cíclicos são chamados de *vasomotilidade*.

Como o músculo liso precisa de oxigênio para permanecer contraído, pode-se assumir que a força

de contração dos esfíncteres aumentaria após elevação da concentração de oxigênio. Consequentemente, quando a concentração de oxigênio no tecido se elevasse acima de certo nível, os esfíncteres pré-capilares e as metarteríolas supostamente fechariam até que as células teciduais consumissem o excesso de oxigênio. Entretanto, quando o excesso de oxigênio fosse consumido e sua concentração caísse o suficiente, os esfíncteres se abririam de novo reiniciando o ciclo.

Assim, com base nos dados disponíveis, tanto a *teoria das substâncias vasodilatadoras* quanto a *teoria da demanda de oxigênio* explicariam a regulação local aguda do fluxo sanguíneo em resposta às necessidades metabólicas teciduais. Provavelmente, a verdade reside em uma combinação dos dois mecanismos.

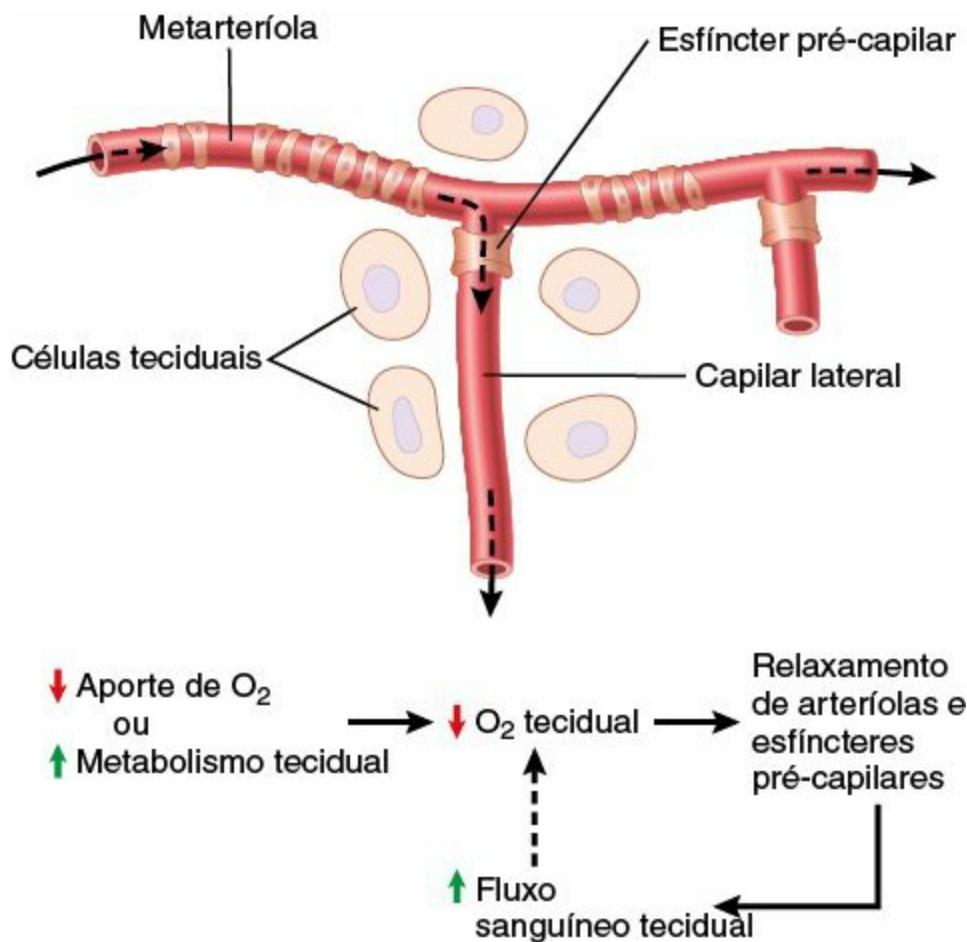



Figura 17-3. Diagrama de unidade tecidual para a explicação do controle local agudo por *feedback* do fluxo sanguíneo, mostrando *metarteríola* passando pelo tecido e seu *ramo capilar* com seu *esfíncter pré-capilar* para o controle do fluxo sanguíneo capilar.

Possível Papel de Outros Nutrientes além do Oxigênio no Controle Local do Fluxo Sanguíneo. Sob condições especiais, demonstrou-se que a falta de glicose no sangue que perfunde os tecidos pode provocar vasodilatação tecidual local. Também é possível que esse mesmo efeito ocorra quando outros nutrientes, tais como aminoácidos ou ácidos graxos, estejam deficientes, embora essa questão não tenha sido adequadamente estudada. Além disso, a vasodilatação ocorre na deficiência vitamínica do *beribéri*, na qual o paciente apresenta deficiência do complexo de

vitaminas B *tiamina*, *niacina* e *riboflavina*. Nessa doença, o fluxo sanguíneo vascular periférico, com frequência, aumenta por duas a três vezes em quase todas as partes do corpo. Como todas essas vitaminas são necessárias para a fosforilação induzida pelo oxigênio que é necessária para a produção de ATP nas células teciduais, é possível entender como sua deficiência pode levar à diminuição da capacidade contrátil do músculo liso e por conseguinte à vasodilatação local.

Exemplos Especiais do Controle "Metabólico" Agudo Local do Fluxo Sanguíneo

Os mecanismos descritos até agora para o controle local do fluxo sanguíneo são referidos como "mecanismos metabólicos", porque todos eles funcionam em resposta às necessidades metabólicas teciduais. Dois exemplos adicionais do controle metabólico local do fluxo sanguíneo são a *hiperemia reativa* e a *hiperemia ativa* (Fig. 17-4).

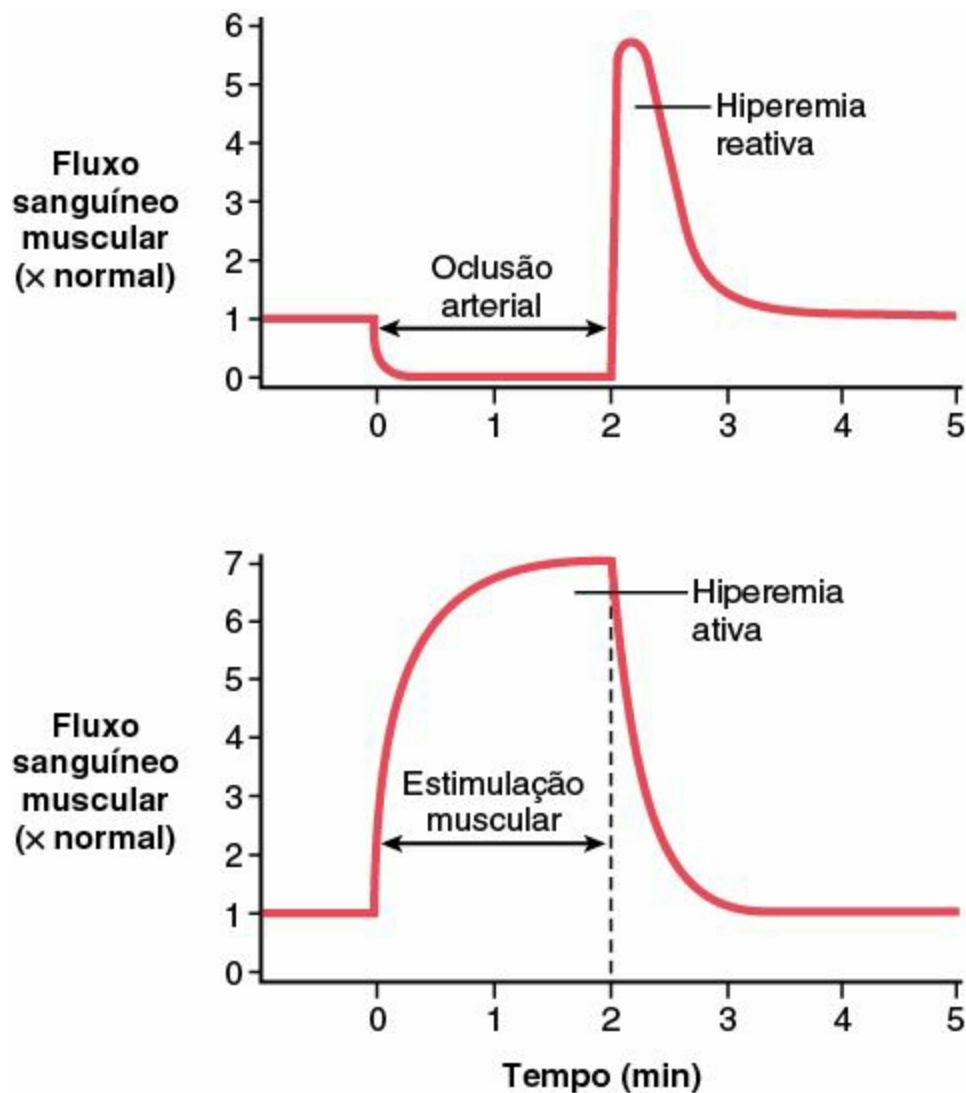



Figura 17-4. *Hiperemia reativa* em um tecido após oclusão temporária da artéria que aporta o fluxo sanguíneo e *hiperemia ativa* após o aumento da atividade metabólica tecidual.

A "Hiperemia Reativa" Ocorre Depois que o Suprimento Sanguíneo ao Tecido é

Bloqueado por um Curto Período. Quando a irrigação sanguínea para um tecido é bloqueada pelo período de alguns segundos a até 1 hora ou mais e então é desbloqueada, o fluxo sanguíneo pelo tecido, em geral, aumenta imediatamente para até quatro a sete vezes o normal; esse fluxo aumentado persiste por alguns segundos, se o bloqueio durou apenas alguns segundos, mas às vezes continua por muitas horas, caso o fluxo sanguíneo tenha sido bloqueado por uma hora ou mais. Esse fenômeno é chamado *hiperemia reativa*.

A hiperemia reativa é outra manifestação do mecanismo de regulação "metabólica" local do fluxo sanguíneo; ou seja, a ausência de fluxo põe em ação todos os fatores que provocam a vasodilatação. Após curtos períodos de oclusão vascular, o fluxo sanguíneo adicional durante a hiperemia reativa se mantém por período suficiente para repor quase exatamente o déficit tecidual de oxigênio que ocorreu ao longo do período de oclusão. Esse mecanismo enfatiza a íntima conexão entre a regulação local do fluxo sanguíneo e a oferta de oxigênio e de outros nutrientes aos tecidos.

A "Hiperemia Ativa" Ocorre Quando Aumenta a Taxa Metabólica Tecidual. Quando qualquer tecido se torna muito ativo, como ocorre no músculo durante o exercício, na glândula gastrointestinal durante período de hipersecreção, ou até mesmo no cérebro, durante o aumento da atividade mental, a intensidade do fluxo sanguíneo pelos tecidos aumenta (Fig. 17-4). O aumento do metabolismo local faz com que as células consumam nutrientes no líquido tecidual de forma rápida e também liberem grande quantidade de substâncias vasodilatadoras. O resultado é a dilatação dos vasos sanguíneos locais e aumento do fluxo sanguíneo local. Desse modo, o tecido ativo recebe os nutrientes adicionais necessários para manter seu novo nível funcional. Como ressaltado anteriormente, a hiperemia ativa no músculo esquelético pode aumentar o fluxo sanguíneo muscular local por até 20 vezes durante o exercício intenso.

"Autorregulação" do Fluxo Sanguíneo durante as Variações na Pressão Arterial: Mecanismos "Metabólicos" e "Miogênicos"

Em qualquer tecido do corpo, a elevação rápida da pressão arterial provoca o aumento imediato do fluxo sanguíneo. Entretanto, após menos de 1 minuto, o fluxo sanguíneo na maioria dos tecidos retorna praticamente a seu nível normal, embora a pressão arterial seja mantida elevada. Essa normalização é referida como *autorregulação*. Após a ocorrência da autorregulação, o fluxo sanguíneo local na maioria dos tecidos se correlaciona à pressão arterial de modo aproximado, de acordo com a curva contínua "aguda" mostrada na Figura 17-5. Note que, entre as pressões arteriais de cerca de 70 mmHg e de 175 mmHg, o fluxo sanguíneo aumenta por apenas 20% a 30%, embora a pressão arterial aumente por 150%. Em alguns tecidos, como o encéfalo e o coração, essa autorregulação é mais precisa.

Por quase um século, duas teorias foram propostas para explicar esse mecanismo de autorregulação aguda. Elas foram chamadas de (1) teoria metabólica; e (2) teoria miogênica.

A *teoria metabólica* pode ser facilmente entendida pela aplicação dos princípios básicos da regulação local do fluxo sanguíneo, discutida nas seções anteriores. Assim, quando a pressão arterial fica muito alta, o excesso de fluxo fornece oxigênio em demasia, além de muitos outros nutrientes, aos tecidos e "elimina" os vasodilatadores liberados pelos tecidos. Esses nutrientes (especialmente o oxigênio) e níveis reduzidos de vasodilatadores provocam então a constrição dos vasos sanguíneos e o retorno do fluxo para valores próximos aos normais, apesar da pressão aumentada.

A *teoria miogênica*, entretanto, sugere que outro mecanismo não relacionado ao metabolismo tecidual seja a explicação do fenômeno da autorregulação. Essa teoria é baseada na observação de que o estiramento súbito de pequenos vasos sanguíneos provoca a contração do músculo liso da parede vascular. Por isso, propôs-se que a alta pressão arterial ao estirar o vaso provoca sua constrição vascular reativa, que reduz o fluxo sanguíneo para valor próximo ao normal. Ao contrário, sob baixas pressões, o nível de estiramento do vaso é menor, de modo que o músculo liso relaxe, reduzindo a resistência vascular e ajudando o fluxo a voltar ao normal.

A resposta miogênica é inerente ao músculo liso vascular, podendo ocorrer na ausência de influências neurológicas ou hormonais. Ela é mais pronunciada nas arteríolas, mas pode ocorrer também nas artérias, vênulas, veias e até mesmo nos vasos linfáticos. A contração miogênica é desencadeada pela despolarização vascular induzida pelo estiramento, que aumenta rapidamente o movimento dos íons cálcio do líquido extracelular para as células, provocando sua contração. Variações da pressão vascular podem também abrir ou fechar outros canais iônicos que influenciam a contração dos vasos. Os mecanismos precisos pelos quais as variações da pressão provocam a abertura ou o fechamento de canais iônicos vasculares ainda não são conhecidos, mas provavelmente envolvem efeitos mecânicos da pressão sobre as proteínas extracelulares que são ligadas a elementos do citoesqueleto da parede vascular ou aos próprios canais iônicos.

O mecanismo miogênico parece ser importante na prevenção do estiramento excessivo dos vasos sanguíneos quando a pressão sanguínea aumenta. Entretanto, o papel do mecanismo miogênico na regulação do fluxo sanguíneo não está claro, porque esse mecanismo, sensível à pressão, não pode detectar, de forma direta, as variações do fluxo sanguíneo tecidual. De fato, os fatores metabólicos parecem ser mais importantes que o mecanismo miogênico em circunstâncias onde as demandas metabólicas teciduais estão significativamente aumentadas, como durante o exercício muscular vigoroso, que pode provocar enorme aumento do fluxo sanguíneo no músculo esquelético.

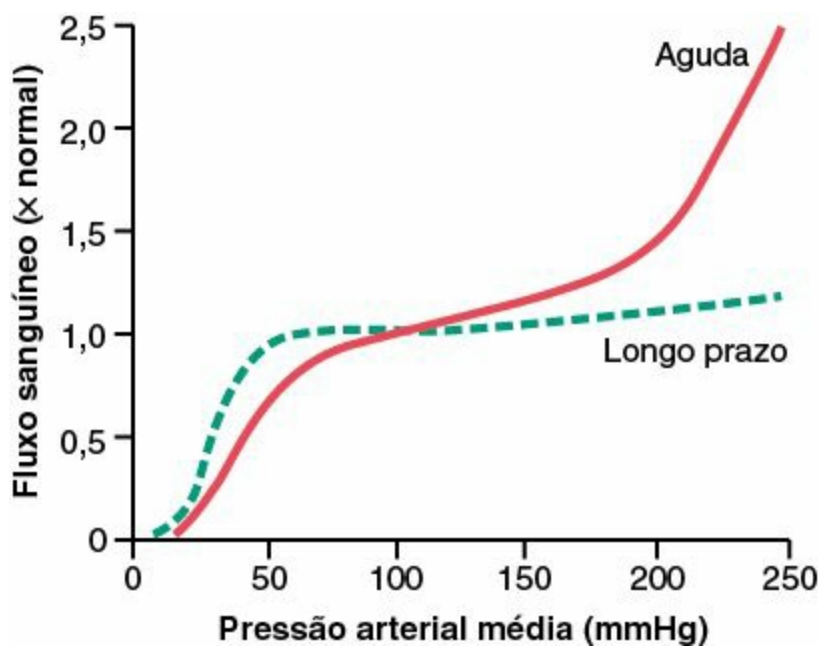



Figura 17-5. Efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre o fluxo sanguíneo pelo músculo. A *curva vermelha contínua* mostra o efeito quando a pressão arterial é elevada durante alguns minutos. A *curva verde tracejada* mostra o efeito quando a pressão é elevada lentamente ao longo de muitas semanas.

Mecanismos Especiais para o Controle Agudo do Fluxo Sanguíneo nos Tecidos Específicos

Embora os mecanismos gerais de controle local do fluxo sanguíneo discutidos até agora estejam presentes em quase todos os tecidos do corpo, mecanismos diferentes atuam em algumas áreas especiais. Todos os mecanismos são discutidos ao longo deste texto em relação a órgãos específicos, mas dois mecanismos dignos de nota são os seguintes:

1. Nos *rins*, o controle do fluxo sanguíneo depende, em grande parte, do mecanismo referido como *feedback tubuloglomerular*, no qual a composição do líquido no início do túbulo distal é detectada por estrutura epitelial do túbulo distal, chamada *mácula densa*. Essa estrutura está situada na região onde o túbulo distal passa adjacente às arteríolas aferentes e eferentes, no *aparelho justaglomerular* do néfron. Quando quantidade excessiva de líquido é filtrada pelo glomérulo para o sistema tubular, sinais de *feedback* da mácula densa provocam a constrição das arteríolas aferentes, reduzindo, assim, o fluxo sanguíneo renal e a filtração glomerular para níveis quase normais. Os detalhes desse mecanismo são discutidos no Capítulo 27.
2. No *cérebro*, além do controle do fluxo sanguíneo pela concentração de oxigênio tecidual, as concentrações de dióxido de carbono e de íons hidrogênio têm papéis proeminentes. O aumento em qualquer um desses fatores dilata os vasos cerebrais e permite a rápida eliminação do excesso de dióxido de carbono e dos íons hidrogênio dos tecidos cerebrais. Esse mecanismo é importante, porque *o nível da excitabilidade cerebral é muito dependente do controle preciso da concentração do dióxido de carbono e dos íons hidrogênio*. Esse mecanismo especial de controle do fluxo sanguíneo cerebral é discutido no Capítulo 62.

3. Na *pele*, o controle do fluxo sanguíneo está intimamente relacionado à regulação da temperatura corporal. O fluxo cutâneo e subcutâneo regula a perda calórica do corpo pela medida do fluxo do coração do núcleo para a superfície do corpo, onde ocorre a perda para o ambiente. O fluxo sanguíneo pela pele é controlado, em grande parte, pelo sistema nervoso central por meio dos nervos simpáticos, como discutido no Capítulo 74. Apesar do fluxo sanguíneo da pele ser de aproximadamente 3 mL/min/100 g de tecido em ambiente frio, podem ocorrer grandes mudanças nos valores quando necessário. Quando os seres humanos são expostos ao aquecimento do corpo, o fluxo sanguíneo da pele pode aumentar muitas vezes para níveis tão elevados como *7 a 8 L/min* no corpo inteiro. Quando a temperatura do corpo é reduzida, o fluxo sanguíneo diminui, caindo para pouco acima de zero em temperaturas muito baixas. Mesmo com intensa vasoconstrição, o fluxo sanguíneo da pele é geralmente grande o suficiente para atender as demandas metabólicas básicas da pele.

Controle do Fluxo Sanguíneo Tecidual pelos Fatores de Relaxamento e de Constrição Derivados do Endotélio

As células endoteliais, que revestem os vasos sanguíneos, sintetizam diversas substâncias que, quando liberadas, podem afetar o grau de relaxamento ou de contração da parede arterial. Para muitos desses fatores de relaxamento e de constrição derivados do endotélio, o entendimento dos papéis fisiológicos estão apenas no início, e sua aplicação clínica, na maior parte dos casos, ainda não foi desenvolvida.

Óxido Nítrico — Um Vasodilatador Liberado por Células Endoteliais Saudáveis. O *óxido nítrico (NO)* é o mais importante dos fatores de relaxamento derivados do endotélio. Ele é gás lipofílico, liberado por células endoteliais em resposta a uma variedade de estímulos químicos e físicos. As *enzimas óxido nítrico-sintetases derivadas do endotélio (eNOS)* sintetizam NO a partir de arginina e oxigênio, assim como pela redução de nitratos inorgânicos. Depois da difusão para fora da célula endotelial, o NO tem uma meia-vida no sangue de cerca de 6 segundos e age principalmente nos tecidos locais onde é liberado. O NO ativa *guanilato-ciclases solúveis* nas células vasculares do músculo liso (Fig. 17-6), resultando na conversão de guanosina trifosfato cíclica solúvel (cGTP) em guanosina monofosfato cíclica (cGMP) e ativação da *proteinocinase dependente de GMP* (PKG), com ações intensas que causam relaxamento dos vasos sanguíneos.

O fluxo de sangue pelas artérias e arteríolas provoca *estresse por cisalhamento* das células endoteliais, devido ao tracionamento viscoso do sangue contra as paredes vasculares. Esse cisalhamento distorce as células endoteliais na direção do fluxo, provocando aumento significativo da liberação de NO que então relaxa os vasos sanguíneos. Esse efeito é benéfico, pois os

mecanismos metabólicos locais para controle de fluxo sanguíneo tecidual dilatam principalmente artérias muito pequenas e arteríolas em cada tecido. No entanto, quando o fluxo de sangue por parte microvascular da circulação aumenta, essa ação secundariamente estimula a liberação de NO de vasos mais largos, devido ao fluxo aumentado e tensão de cisalhamento em vasos. A liberação de NO aumenta os diâmetros dos maiores vasos sanguíneos proximais, quando o fluxo sanguíneo microvascular aumenta distalmente. Sem tal resposta, a eficácia do controle local do fluxo sanguíneo seria reduzida, porque parte importante da resistência ao fluxo sanguíneo ocorre nas pequenas artérias proximais.

A síntese e liberação de NO pelas células endoteliais também são estimuladas por alguns vasoconstritores, tais como *angiotensina II* que se liga a receptores específicos nas células endoteliais. O aumento da liberação de NO protege da vasoconstrição excessiva.

Quando as células endoteliais são danificadas por hipertensão crônica ou aterosclerose, a síntese comprometida de NO pode contribuir para a vasoconstrição excessiva e piora da hipertensão e do dano endotelial que, se não tratados, podem, eventualmente, causar lesão e dano vascular em tecidos vulneráveis, tais como coração, rins e cérebro.

Mesmo antes da descoberta do NO, médicos usavam nitroglicerina, nitratos de amilo, e outros derivados de nitrato para tratar pacientes com *angina pectoris*, quer dizer, uma dor peitoral intensa causada por isquemia do músculo cardíaco. Esses medicamentos quando clivados quimicamente liberam NO e provocam dilatação dos vasos sanguíneos por todo o corpo, incluindo os vasos sanguíneos coronarianos.

Outras aplicações importantes da fisiologia e da farmacologia do NO são o desenvolvimento e usos clínicos de fármacos (p. ex., sildenafil), que inibem a *fosfodiesterase-5 (PDE-5) específica para cGMP*, enzima que degrada cGMP. Pela diminuição da degradação de cGMP, os inibidores da PDE-5 prolongam eficazmente as ações do NO para causar vasodilatação. O primeiro uso clínico dos inibidores da PDE-5 é no tratamento da disfunção erétil. A ereção peniana é causada por impulsos nos nervos parassimpáticos pelos nervos pélvicos até o pênis, onde os neurotransmissores, acetilcolina e NO, são liberados. Prevenindo a degradação de NO, os inibidores da PDE-5 aumentam a dilatação dos vasos sanguíneos no pênis e ajudam na ereção, como discutido no Capítulo 81.

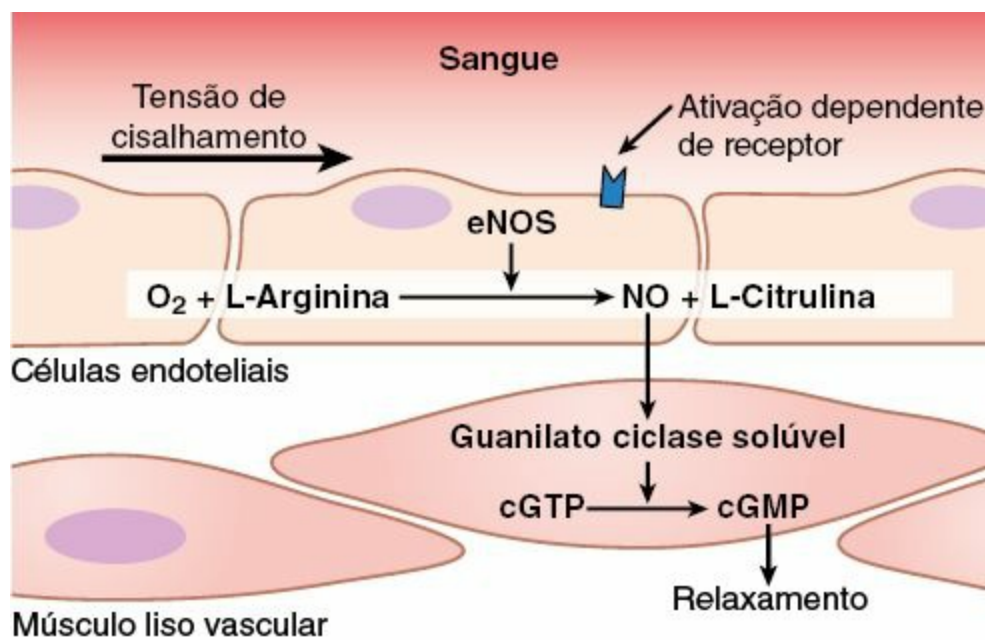



Figura 17-6. Enzima óxido nítrico sintetase em células endoteliais (eNOS) sintetiza óxido nítrico (NO) a partir da arginina e de oxigênio. O NO ativa a guanilato ciclase solúvel nas células vasculares do músculo liso, resultando na conversão da guanosina trifosfato cíclica (cGTP) em guanosina monofosfato cíclica (cGMP), que, por fim, causa relaxamento dos vasos sanguíneos.

Endotelina — Um Poderoso Vasoconstritor Liberado pelo Endotélio Danificado. Células endoteliais também liberam substâncias vasoconstritoras. A mais importante delas é a *endotelina*, grande peptídeo com 27 aminoácidos que requer apenas quantidades minúsculas (nanogramas) para causar forte vasoconstrição. Essa substância está presente nas células endoteliais de todas ou da maioria dos vasos sanguíneos, mas aumenta muito quando os vasos são lesados. O estímulo usual para sua liberação é o dano ao endotélio, tais como o causado pelo esmagamento do tecido ou injeção de agente químico traumatizante no vaso sanguíneo. Após dano grave ao vaso sanguíneo, a liberação de endotelina local e a vasoconstrição subsequente auxiliam a prevenção de hemorragia extensa das artérias com até 5 milímetros de diâmetro que podem ter sido rompidas por lesão por esmagamento.

Também se acredita que o aumento da liberação de endotelina contribui para a vasoconstrição quando o endotélio é lesado pela hipertensão. Fármacos, que bloqueiam receptores de endotelina, têm sido usados no tratamento de *hipertensão pulmonar*, mas geralmente não têm sido utilizados para reduzir a pressão arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica.

Regulação do Fluxo Sanguíneo a Longo Prazo

Até este ponto, a maioria dos mecanismos de regulação local do fluxo sanguíneo, que discutimos, age dentro de poucos segundos a alguns minutos após a alteração das condições locais dos tecidos. Entretanto, mesmo após a ativação total desses mecanismos, o fluxo sanguíneo, em geral, só aumenta apenas por cerca de três quartos do necessário para suprir precisamente as demandas adicionais dos

tecidos. Por exemplo, quando a pressão arterial de forma abrupta aumenta de 100 para 150 mmHg, o fluxo sanguíneo eleva, quase instantaneamente, por cerca de 100%. Então, após 30 segundos a 2 minutos, o fluxo volta a diminuir para cerca de 10% a 15% acima do valor original. Esse exemplo ilustra a rapidez dos mecanismos agudos para a regulação local do fluxo sanguíneo, mas ao mesmo tempo demonstra que a regulação não é completa, porque ainda persiste excesso de 10% a 15% de aumento do fluxo sanguíneo em alguns tecidos.

Entretanto, ao longo de horas, dias e semanas, uma forma, a longo prazo, da regulação local do fluxo sanguíneo se desenvolve sobreposta ao controle agudo. Essa regulação a longo prazo é controle muito mais completo de fluxo de sangue. No exemplo mencionado antes de a pressão arterial permanecer indefinidamente em 150 mmHg após algumas semanas, o fluxo sanguíneo pelos tecidos se ajustará de forma gradual quase até a normalidade. Na Figura 17-5, a curva verde tracejada demonstra a extrema eficácia dessa regulação local do fluxo sanguíneo a longo prazo. Note que, uma vez que a regulação a longo prazo teve tempo para ocorrer, as variações a longo prazo na pressão arterial entre 50 e 250 mmHg exercem pequeno efeito sobre a intensidade do fluxo sanguíneo local.

A regulação do fluxo sanguíneo a longo prazo é especialmente importante quando as demandas metabólicas do tecido se alteram. Assim, se o tecido passa a ser cronicamente hiperativo e, portanto, precisar de quantidades maiores de oxigênio e de outros nutrientes, as arteríolas e os vasos capilares, em geral, aumentarão em número e em tamanho após algumas semanas, para suprir as necessidades do tecido — a menos que o sistema circulatório tenha ficado patológico ou muito envelhecido para responder.

Regulação do Fluxo Sanguíneo por Alterações na “Vascularidade Tecidual”

Um mecanismo-chave da regulação do fluxo sanguíneo local a longo prazo consiste, em grande parte, na alteração da vascularização dos tecidos. Por exemplo, se o metabolismo no tecido é aumentado por período prolongado, a vascularização aumenta, processo em geral denominado *angiogênese*; se o metabolismo for reduzido, a vascularização diminui. A Figura 17-7mostra o grande aumento no número de capilares no músculo *tibialis* anterior de rato estimulado eletricamente para contrair por curto período, diariamente durante 30 dias, comparado com o músculo não estimulado da outra perna do animal.

Assim, ocorre verdadeira reconstrução física da vasculatura do tecido para atender às demandas dos tecidos. Essa reconstrução ocorre rapidamente (em alguns dias) nos animais jovens. Também acontece, com muita rapidez, em tecidos novos em crescimento, como os tecidos cicatriciais ou cancerosos; entretanto, ocorre muito mais lentamente em tecidos velhos e bem estabelecidos. Assim, o tempo necessário, para que se dê a regulação a longo prazo, pode ser de apenas alguns dias no

neonato, ou até meses, nos idosos. Além disso, o grau final de resposta é muito maior nos tecidos jovens que nos envelhecidos, de modo que no neonato a vascularização se ajustará até compensar exatamente as necessidades de fluxo sanguíneo do tecido, enquanto, em tecidos mais velhos, a vascularização frequentemente permanece muito abaixo das necessidades teciduais.

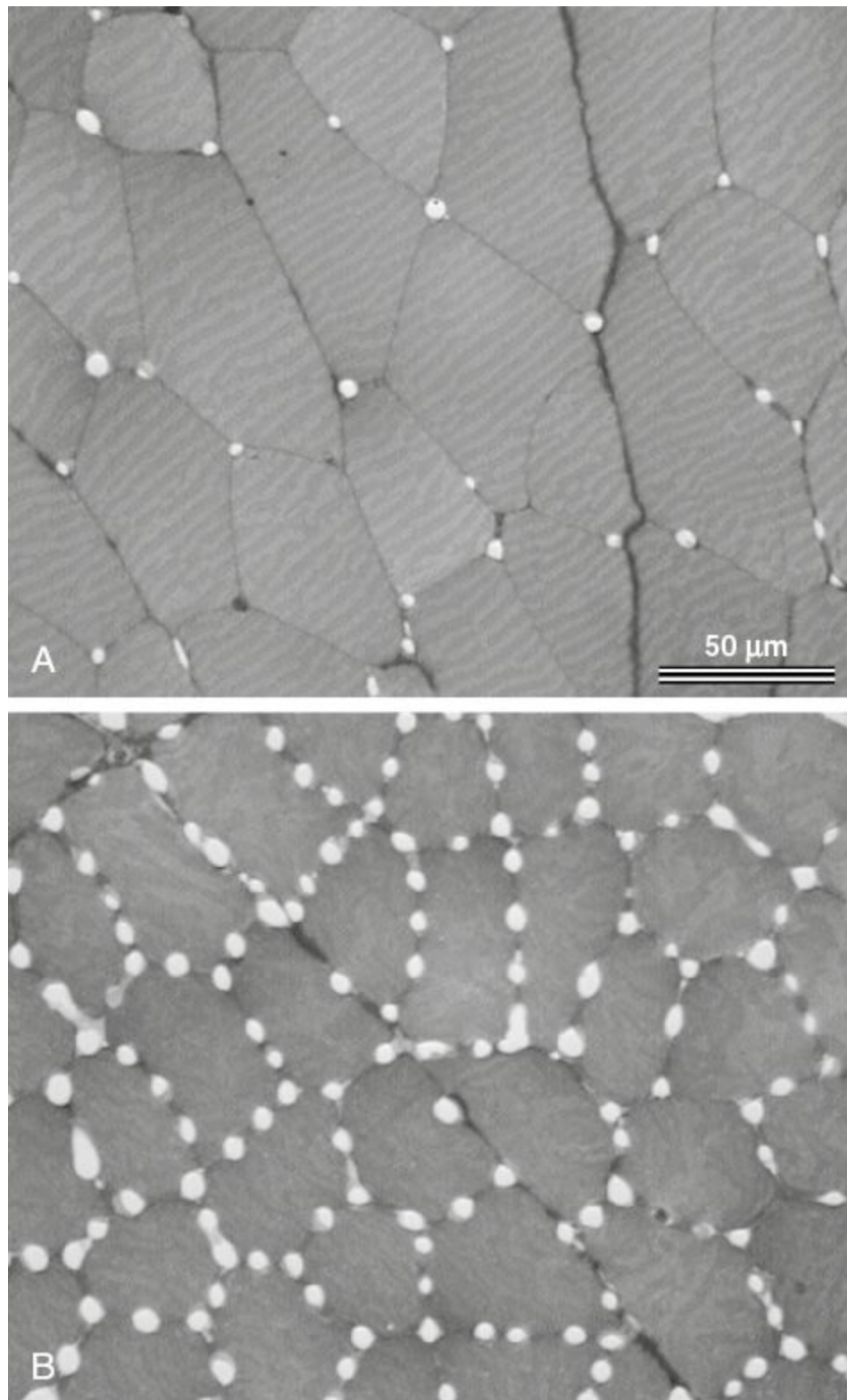



Figura 17-7. Grande aumento no número de capilares (*pontos brancos*) no músculo tibial anterior de rato que foi estimulado eletricamente a contrair por curtos períodos de tempo diariamente por 30 dias (**B**), comparado ao músculo não estimulado (**A**). Os 30 dias de estímulo elétrico intermitente converteram as fibras, predominantemente, de contração rápida e glicolítica do músculo tibial anterior para uma de contração predominantemente lenta e oxidativa do músculo com número de capilares aumentado e diâmetro das fibras diminuído, como mostrado. *(Foto cedida por Dr. Thomas Adair.)*

O Papel do Oxigênio na Regulação a Longo Prazo. O oxigênio é importante não apenas para o controle agudo do fluxo sanguíneo local, mas também para o controle a longo prazo. Um exemplo dessa importância é a vascularização aumentada nos tecidos de animais que vivem em altas altitudes, onde o oxigênio atmosférico é baixo. Em bebês humanos prematuros mantidos em tendas de oxigênio por razões terapêuticas, e o excesso de oxigênio provoca a interrupção quase imediata do crescimento vascular na retina dos olhos do bebê prematuro, chegando a causar degeneração de alguns dos pequenos vasos formados. Quando o lactente é retirado da tenda de oxigênio, há hipercrescimento explosivo de novos vasos para compensar a súbita diminuição na oferta de oxigênio. De fato, o hipercrescimento é frequentemente tão intenso que os vasos retinianos crescem para fora da retina em direção ao humor vítreo do olho e, por fim, provoca cegueira. (Essa condição é chamada *fibroplasia retrolenticular*.)

A Importância do Fator de Crescimento Vascular na Formação de Novos Vasos Sanguíneos. Identificaram-se mais de dúzia de fatores que aumentam o crescimento de novos vasos sanguíneos, quase todos pequenos peptídeos. Os quatro fatores mais bem caracterizados consistem em *fator de crescimento do endotélio vascular (FCEV)*, *fator de crescimento de fibroblastos*, *fator de crescimento derivado de plaquetas (FCDP) e angiogenina*; todos eles foram isolados de tecidos com irrigação sanguínea inadequada. Presume-se que a deficiência de oxigênio tecidual ou de outros nutrientes, ou de ambos, leve à formação de fatores de crescimento vascular (também chamados “fatores angiogênicos”).

A angiogênese começa com o brotamento de novos vasos a partir de outros vasos. O primeiro passo é a dissolução da membrana basal das células endoteliais no local do brotamento. A isso se segue a rápida reprodução de novas células endoteliais emergindo da parede vascular, como cordões que se estendem em direção à fonte do fator angiogênico. As células em cada cordão continuam a se dividir e em pouco tempo se curvam formando tubo. A seguir, o tubo se conecta a outro tubo, brotando de outro vaso doador (outra arteríola ou vênula) e forma alça capilar, pela qual o sangue começa a fluir. Se o fluxo for suficientemente intenso, as células musculares lisas, por fim, invadem a parede; assim, alguns dos novos vasos crescem e formam novas arteríolas ou vênulas, ou talvez até mesmo vasos maiores. Dessa forma, a angiogênese explica o modo como fatores metabólicos em tecidos locais podem provocar o crescimento de novos vasos.

Algumas outras substâncias, como alguns hormônios esteroides, exercem precisamente o efeito oposto sobre pequenos vasos sanguíneos, causando, por vezes, a dissolução das células vasculares e o desaparecimento dos vasos. Assim, os vasos sanguíneos podem ser desfeitos quando não são necessários. Peptídeos produzidos nos tecidos também podem bloquear o crescimento de novos vasos sanguíneos. Por exemplo, a *angiostatina*, fragmento da proteína plasminogênio, é inibidor-natural da angiogênese. *Endostatina* é outro peptídeo antiangiogênico, que é derivada da quebra do

colágeno do tipo XVII. Apesar de a função fisiológica precisa dessas substâncias antiangiogênicas ainda serem desconhecidas, há grande interesse em seus usos potenciais na interrupção do crescimento de vasos em células tumorais e, assim, prevenir o grande aumento de fluxo sanguíneo necessário para manter o suprimento de nutrientes de tumores de crescimento rápido.

A Vascularização é Determinada pela Necessidade Máxima de Fluxo Sanguíneo, não pela Necessidade Média. Característica especialmente importante do controle vascular a longo prazo é o fato de que a vascularização é determinada, em sua maior parte, pelo nível *máximo* de fluxo sanguíneo necessário, não pela necessidade média. Por exemplo, durante o exercício intenso, a necessidade corporal total de fluxo sanguíneo muitas vezes aumenta por até seis a oito vezes o fluxo sanguíneo de repouso. Esse grande excesso de fluxo pode não ser necessário por mais de alguns minutos a cada dia. Todavia, mesmo essa curta necessidade pode fazer com que quantidade suficiente de fatores angiogênicos seja formada pelos músculos, para aumentar sua vascularização até os níveis necessários. Se não fosse por essa capacidade, cada vez que a pessoa tentasse realizar exercício intenso, os músculos não receberiam os nutrientes necessários, em especial o oxigênio, e simplesmente não seriam capazes de se contrair.

Entretanto, após o desenvolvimento de vascularização adicional, os novos vasos sanguíneos normalmente permanecem contraídos, só se abrindo para permitir o fluxo extra quando estímulos locais apropriados, como a falta de oxigênio, estímulos nervosos vasodilatadores ou outros estímulos ativarem o fluxo adicional necessário.

Regulação do Fluxo Sanguíneo através do Desenvolvimento de Circulação Colateral

Na maioria dos tecidos, quando uma artéria ou veia é bloqueada, em geral novo canal vascular se desenvolve ao redor do bloqueio e permite pelo menos nova irrigação parcial de sangue para o tecido afetado. O primeiro estágio nesse processo é a dilatação de pequenas alças vasculares que já conectavam o vaso acima do bloqueio ao vaso abaixo. Essa dilatação ocorre no primeiro ou segundo minuto, indicando que a dilatação é provavelmente mediada por fatores metabólicos. Após essa abertura inicial dos vasos colaterais, o fluxo sanguíneo frequentemente ainda é menos de um quarto do necessário para suprir todas as demandas teciduais. Entretanto, nas horas seguintes ocorre maior abertura; assim, após 1 dia, a metade das necessidades teciduais já pode ser suprida e, após poucos dias, o fluxo de sangue é, em geral, suficiente para suprir sua totalidade.

Os vasos colaterais continuam a crescer por muitos meses após o bloqueio, normalmente formando pequenos canais colaterais múltiplos, em vez de grande vaso único. Nas condições de repouso, o fluxo sanguíneo pode retornar até níveis muito próximos do normal, mas os novos canais raramente

ficam grandes o suficiente para suprir o fluxo sanguíneo necessário durante atividades físicas extenuantes. Assim, o desenvolvimento de vasos colaterais segue os princípios habituais do controle local do fluxo sanguíneo agudo e a longo prazo; o primeiro, pela rápida dilatação metabólica, seguido cronicamente pela multiplicação de novos vasos ao longo de período de semanas a meses.

Um exemplo importante do desenvolvimento de vasos sanguíneos colaterais ocorre após trombose de uma das artérias coronárias. Aos 60 anos de idade, a maioria das pessoas já sofreram bloqueio de um dos ramos menores dos vasos coronarianos ou pelo menos uma oclusão parcial, embora o desconheçam, devido ao desenvolvimento de colaterais que é rápido o suficiente para impedir a lesão miocárdica. Quando os vasos sanguíneos colaterais não são capazes de se desenvolver com rapidez suficiente para manter o fluxo sanguíneo, devido à velocidade ou à gravidade da insuficiência coronariana, ocorrem ataques cardíacos graves.

Remodelamento Vascular em Resposta às Alterações Crônicas no Fluxo Sanguíneo ou na Pressão Arterial

O crescimento e o remodelamento vasculares são componentes fundamentais ao desenvolvimento e crescimento dos tecidos e também ocorrem como uma resposta adaptativa às alterações a longo prazo na pressão arterial e no fluxo sanguíneo. Por exemplo, depois de vários meses de treinamento físico crônico, a vascularização dos músculos treinados aumenta para atender às maiores necessidades de fluxo sanguíneo. Para além das alterações na densidade capilar, podem ocorrer alterações na estrutura dos grandes vasos sanguíneos em resposta às alterações de longa duração na pressão arterial e no fluxo sanguíneo. Quando, por exemplo, a pressão arterial está elevada de forma crônica acima da normalidade, as grandes e pequenas artérias e as arteríolas são remodeladas para acomodar a maior tensão mecânica das paredes associadas à elevação da pressão arterial. Na maior parte dos tecidos, as pequenas artérias e as arteríolas respondem com rapidez (em questão de segundos) ao aumento da pressão arterial com uma vasoconstrição, o que ajuda a autorregular o fluxo sanguíneo tecidual, tal como discutido anteriormente. A vasoconstrição reduz o diâmetro luminal, o que, por sua vez, tende a normalizar a tensão da parede vascular (T), que de acordo com a equação de Laplace, é o produto do raio (r) do vaso sanguíneo pela sua pressão (P): $T = r \times P$.

Nos pequenos vasos sanguíneos que se contraem em resposta ao aumento da pressão arterial, as células do músculo liso vascular e as células endoteliais organizam-se gradualmente, num período de alguns dias a várias semanas, em torno de um menor diâmetro luminal, um processo denominado *remodelação eutrófica para dentro*, sem que ocorram alterações na área de secção transversal total da parede vascular (Fig. 17-8). Nas grandes artérias que não se contraem em resposta ao aumento da pressão, a parede do vaso fica exposta a uma maior tensão da parede, que estimula uma resposta de *remodelação hipertrófica* e um aumento na área em secção transversal da parede vascular. A

resposta hipertrófica eleva o tamanho das células do músculo liso vascular e estimula a formação de proteínas de matriz extracelular adicionais, como colágeno e fibronectina, que reforçam a resistência da parede vascular para fazer frente ao aumento das pressões arteriais. Não obstante, essa resposta hipertrófica também enrijece os vasos sanguíneos, um sinal distintivo de hipertensão crônica.

Outro exemplo de remodelamento vascular é a alteração que ocorre quando se implanta uma grande veia (frequentemente, a veia safena) em um paciente para intervenção de enxerto de derivação da artéria coronariana. As veias estão expostas, em geral, a pressões muito menores que as artérias e apresentam paredes muito mais finas, mas quando uma veia é suturada na aorta e se liga a uma artéria coronariana, fica exposta a aumentos na pressão intraluminal e na tensão da parede. Esses aumentos de tensão da parede iniciam a hipertrofia das células do músculo liso vascular e a formação de mais matriz extracelular que engrossa e reforça a parede da veia; em consequência, vários meses depois da implantação no sistema arterial, a veia terá normalmente uma espessura de parede semelhante a uma artéria.

A remodelação vascular também ocorre quando um vaso sanguíneo fica exposto de forma crônica a um aumento ou uma diminuição do fluxo sanguíneo. A criação de uma fístula que conecta uma grande artéria com uma grande veia, de maneira que curto-circuite completamente os pequenos vasos e capilares de resistência, fornece um exemplo especialmente interessante de remodelação da artéria e da veia afetadas. Em pacientes com insuficiência renal que se submetem a diálise, é criada uma fístula arteriovenosa diretamente desde a artéria radial à veia antecubital no antebraço para permitir o acesso vascular para a diálise. A velocidade do fluxo sanguíneo na artéria radial pode aumentar até 10 a 50 vezes em relação ao normal, em função da permeabilidade da fístula. Como consequência da alta velocidade de fluxo e da elevada força de cisalhamento na parede do vaso, o diâmetro luminal da artéria radial aumenta progressivamente (*remodelação para fora*) enquanto a espessura do vaso pode ser mantida inalterada, o que produz um aumento na área de secção transversal da parede vascular. Em contraste, a espessura da parede, o diâmetro do lúmen e a área em secção transversal da parede vascular no lado venoso da fístula aumentam em resposta aos aumentos de pressão e fluxo sanguíneo (*remodelação hipertrófica para fora*). Esse padrão de remodelação é concordante com a ideia de que os aumentos de longa duração na tensão da parede vascular provocam hipertrofia e aumento da espessura da parede nos grandes vasos sanguíneos, enquanto a maior velocidade de fluxo sanguíneo e a força de cisalhamento originam uma remodelação para fora e um aumento do diâmetro luminal para acomodar o aumento do fluxo sanguíneo.

As reduções crônicas na pressão arterial e o fluxo sanguíneo apresentam efeitos que são opostos aos descritos anteriormente. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido de forma significativa, o diâmetro do lúmen vascular também é reduzido, e quando a pressão arterial é reduzida, normalmente diminui a espessura da parede vascular. Assim, a remodelação vascular é uma resposta adaptativa importante dos vasos sanguíneos ao crescimento e desenvolvimento tecidual, bem como às variações

fisiológicas e patológicas na pressão arterial e no fluxo sanguíneo dos tecidos.

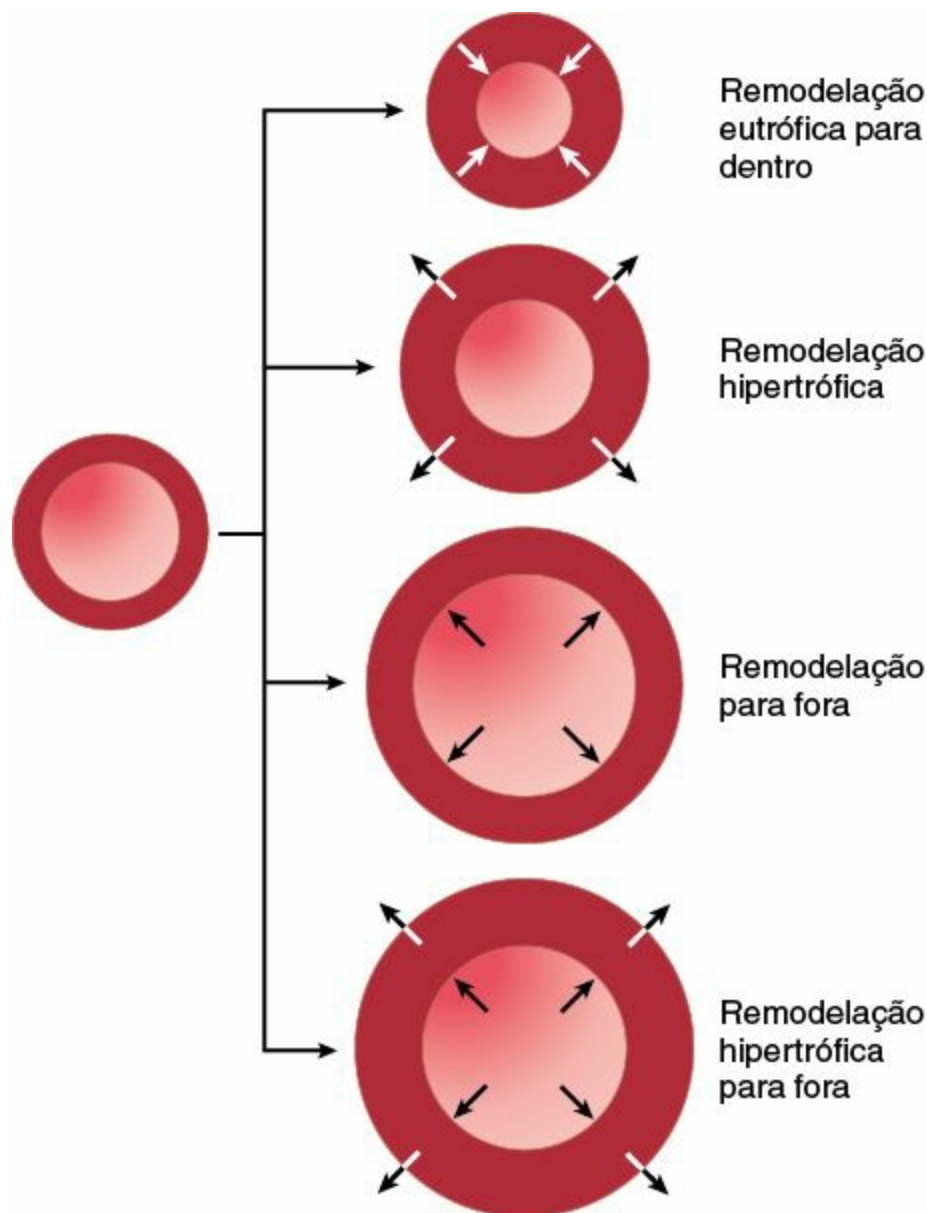



Figura 17-8. Remodelação vascular em resposta a um aumento crônico da pressão arterial ou do fluxo sanguíneo. Nas pequenas artérias e arteríolas que se contraem em resposta ao aumento da pressão arterial, ocorre normalmente uma *remodelação eutrófica para dentro*, dado que o diâmetro luminal é menor e a parede vascular fica mais espessa, mas a área total de secção transversal da parede do vaso dificilmente varia. Nos grandes vasos sanguíneos que não se contraem em resposta ao aumento da pressão arterial, pode produzir-se uma *remodelação hipertrófica* com aumentos na espessura e na área total de secção transversal da parede vascular. Se os vasos sanguíneos estão expostos a aumentos crônicos do fluxo sanguíneo, ocorre normalmente uma *remodelação para fora* com aumentos no diâmetro do lúmen, pequenas variações na espessura da parede e um aumento na área total de secção transversal da parede vascular. Se o vaso sanguíneo está exposto a aumentos de longa duração na pressão arterial *e* no fluxo sanguíneo, ocorre geralmente uma *remodelação hipertrófica para fora* com aumentos no diâmetro do lúmen, na espessura da parede e na área total de secção transversal da parede vascular. As reduções crônicas na pressão arterial e no fluxo sanguíneo apresentam, como descrito anteriormente, efeitos opostos.

CONTROLE HUMORAL DA CIRCULAÇÃO

O controle humoral da circulação é feito por substâncias secretadas ou absorvidas pelos líquidos corporais — como hormônios e fatores produzidos localmente. Algumas dessas substâncias são

formadas por glândulas especiais e transportadas pelo sangue por todo o corpo. Outras são formadas em tecidos locais, só causando efeitos circulatórios locais. Entre os fatores humorais mais importantes que afetam a função circulatória, destacam-se os que se descrevem nas secções seguintes.

Agentes Vasoconstritores

Norepinefrina e Epinefrina. A *norepinefrina* é hormônio vasoconstritor especialmente potente; a *epinefrina* é menos potente e, em alguns tecidos, causa até mesmo vasodilatação leve. (Exemplo especial da vasodilatação causada pela epinefrina é a que ocorre para dilatar as artérias coronárias durante o aumento da atividade cardíaca.)

Quando o sistema nervoso simpático é estimulado em quase todas, ou em todas as partes do corpo durante estresse ou exercício, as terminações nervosas simpáticas nos tecidos individuais liberam norepinefrina, que excita o coração e contrai as veias e arteríolas. Além disso, os nervos simpáticos, que suprem as medulas adrenais, fazem com que essas glândulas secretem tanto norepinefrina quanto epinefrina no sangue. Esses hormônios então circulam por todas as áreas do corpo e provocam praticamente os mesmos efeitos sobre a circulação que a estimulação simpática direta, formando, assim, sistema duplo de controle: (1) estimulação nervosa direta; e (2) efeitos indiretos da norepinefrina e/ou epinefrina pelo sangue circulante.

Angiotensina II. A angiotensina II é outra potente substância vasoconstritora. Até mesmo *um milionésimo* de grama pode aumentar a pressão arterial do ser humano por 50 mmHg ou mais.

O efeito da angiotensina II é o de contrair, de forma muito intensa, as pequenas arteríolas. Se isso ocorrer em área tecidual isolada, o fluxo sanguíneo para essa área poderá ser intensamente reduzido. Entretanto, a verdadeira importância da angiotensina II reside no fato de que em condições normais ela age ao mesmo tempo em muitas arteríolas do corpo, aumentando a *resistência periférica total* e reduzindo a excreção de sódio e água nos rins, o que eleva pressão arterial. Assim, esse hormônio tem papel integral na regulação da pressão arterial, como discutido em detalhes no Capítulo 19.

Vasopressina. A *vasopressina*, também chamada *hormônio antidiurético*, tem efeito vasoconstritor ainda mais intenso que a angiotensina II, sendo uma das substâncias constritoras vasculares mais potentes do organismo. Ela é formada nas células nervosas do hipotálamo no cérebro (Caps. 29 e 76), mas é, em seguida, transportada por axônios nervosos até a hipófise posterior, de onde é, por fim, secretada no sangue.

É evidente que a vasopressina poderia exercer efeitos muito intensos sobre a função circulatória. Entretanto, dado que na maioria das condições fisiológicas apenas quantidades diminutas de

vasopressina são secretadas, a maioria dos fisiologistas chegou a acreditar que ela tivesse pequeno papel no controle vascular. Contudo, experimentos demonstraram que a concentração de vasopressina no sangue circulante após hemorragia grave pode aumentar o suficiente para elevar a pressão arterial por até 60 mmHg. Em muitos casos, essa ação pode aumentar, por ação própria, a pressão arterial quase de volta ao normal.

A vasopressina tem a função principal de elevar muito a reabsorção de água pelos túbulos renais de volta para o sangue (discutido no Cap. 29) e ajuda, assim, no controle do volume de líquido corporal. Esse é o motivo pelo qual esse hormônio é também chamado *hormônio antidiurético*.

Agentes Vasodilatadores

Bradicinina. Diversas substâncias chamadas *cininas* provocam intensa vasodilatação, quando formadas no sangue e nos líquidos teciduais de alguns órgãos.

As cininas são pequenos polipeptídeos clivados por enzimas proteolíticas das alfa2-globulinas, no plasma ou nos líquidos teciduais. Enzima proteolítica com importância especial para esse propósito é a *calicreína*, presente no sangue e nos líquidos teciduais em forma inativa. Ela é ativada pela maceração do sangue, por inflamação tecidual ou por outros efeitos químicos ou físicos semelhantes no sangue ou nos tecidos. Ao ser ativada, a calicreína age imediatamente sobre a alfa2-globulina, liberando a cinina chamada *calidina*, que é, então, convertida por enzimas teciduais em *bradicinina*. Uma vez formada, a bradicinina persiste por apenas alguns minutos, pois ela é inativada pela enzima *carboxipeptidase* ou pela *enzima conversora*, a mesma que desempenha papel essencial na ativação da angiotensina, como discutido no Capítulo 19. A calicreína ativada é destruída por um *inibidor de calicreína*, também presente nos líquidos corporais.

A bradicinina provoca intensa *dilatação arteriolar* e *aumento da permeabilidade capilar*. Por exemplo, a injeção de *1 micrograma* de bradicinina na artéria braquial da pessoa aumenta o fluxo sanguíneo do braço por seis vezes, e mesmo quantidades menores quando injetadas localmente nos tecidos podem provocar edema acentuado, resultante do aumento de tamanho dos poros capilares.

As cininas parecem desempenhar papéis especiais na regulação do fluxo sanguíneo e no extravasamento capilar de líquidos nos tecidos inflamados. Acredita-se também que a bradicinina tenha papel normal na regulação do fluxo sanguíneo da pele e também nas glândulas salivares e gastrointestinais.

Histamina. A histamina é liberada em praticamente todos os tecidos corporais se o tecido for lesado, tornar-se inflamado, ou se passar por reação alérgica. A maior parte da histamina deriva de *mastócitos* nos tecidos lesados e de *basófilos* no sangue.

A histamina exerce potente efeito vasodilatador nas arteríolas e, como a bradicinina, tem a

capacidade de aumentar muito a porosidade capilar, permitindo o extravasamento de líquido e de proteínas plasmáticas para os tecidos. Em muitas condições patológicas, a intensa dilatação arteriolar e o aumento da porosidade capilar produzidos pela histamina fazem com que enorme quantidade de líquido extravase da circulação para os tecidos, causando edema. Os efeitos vasodilatadores locais e produtores de edema da histamina são especialmente proeminentes durante reações alérgicas, como discutidos no Capítulo 35.

Controle Vascular por Íons e Outros Fatores Químicos

Muitos íons e outros fatores químicos diferentes podem dilatar ou contrair os vasos sanguíneos locais. A seguinte lista detalha alguns dos seus efeitos específicos:

1. Aumento da concentração de *íons cálcio* provoca *vasoconstrição*. Isso resulta do efeito geral do cálcio de estimular a contração do músculo liso, como discutido no Capítulo 8.
2. Aumento da concentração de *íons potássio*, dentro da variação fisiológica, provoca *vasodilatação*. Esse efeito resulta da capacidade dos íons potássio de inibir a contração do músculo liso.
3. Aumento da concentração de *íons magnésio* provoca *intensa vasodilatação*, porque os íons magnésio inibem a contração do músculo liso.
4. Aumento da concentração de *íons hidrogênio* (diminuição do pH) provoca a dilatação das arteríolas. Ao contrário, a ligeira diminuição da concentração de íons hidrogênio provoca constrição arteriolar.
5. Os *ânions* com efeitos significativos sobre os vasos sanguíneos são o *acetato* e o *citrato*, e ambos acarretam graus leves de vasodilatação.
6. *Aumento da concentração de dióxido de carbono* provoca vasodilatação moderada na maioria dos tecidos, mas vasodilatação acentuada no cérebro. Além disso, o dióxido de carbono no sangue agindo sobre o centro vasomotor do cérebro exerce intenso efeito indireto, transmitido pelo sistema nervoso vasoconstritor simpático, causando vasoconstrição generalizada em todo o corpo.

Grande Parte dos Vasodilatadores e Vasoconstritores Exerce Pouco Efeito a Longo Prazo no Fluxo Sanguíneo, a Menos que Alterem a Intensidade Metabólica dos Tecidos. Na maioria dos casos, o fluxo sanguíneo tecidual e o débito cardíaco (a soma do fluxo em todos os tecidos do corpo) não são substancialmente alterados, exceto por um dia ou dois em estudos experimentais, quando há infusão crônica de grandes quantidades de vasoconstritores potentes, tais quais angiotensina II ou vasodilatadores, como a bradicinina. Por que o fluxo sanguíneo não é alterado significativamente na maioria dos tecidos, mesmo na presença de grandes quantidades

dessas substâncias vasoativas?

Para responder essa questão, devemos retornar para um dos princípios fundamentais da função circulatória que discutimos antes — a capacidade de cada tecido de *autorregular* seu próprio fluxo sanguíneo, de acordo com suas necessidades metabólicas e outras funções teciduais. A administração de vasoconstritores potentes, tais como angiotensina II, pode causar diminuição transitória no fluxo sanguíneo e no débito cardíaco, mas normalmente tem pouco efeito a longo prazo se não alterar a intensidade metabólica dos tecidos. Da mesma forma, a maioria dos vasodilatadores causa apenas mudanças de curta duração no fluxo sanguíneo tecidual e no débito cardíaco se não alterar o metabolismo do tecido. Portanto, o fluxo sanguíneo é geralmente regulado de acordo com as necessidades específicas do tecido, desde que a pressão arterial seja adequada para perfusão desses tecidos.

Bibliografia

Adair TH: Growth regulation of the vascular system: an emerging role for adenosine. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R283, 2005.

Bolduc V, Thorin-Trescases N, Thorin E: Endothelium-dependent control of cerebrovascular functions through age: exercise for healthy cerebrovascular aging. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H620, 2013.

Briet M, Schiffrin EL: Treatment of arterial remodeling in essential hypertension. Curr Hypertens Rep 15:3, 2013.

Campbell WB, Falck JR: Arachidonic acid metabolites as endothelium- derived hyperpolarizing factors. Hypertension 49:590, 2007.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Dhaun N, Goddard J, Kohan DE, et al: Role of endothelin-1 in clinical hypertension: 20 years on. Hypertension 52:452, 2008.

Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL: A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. Physiology (Bethesda) 23:23, 2008.

Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. Nat Med 9:669, 2003.

Folkman J: Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery? Nat Rev Drug Discov 6:273, 2007.

Hall JE, Brands MW, Henegar JR: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):S258, 1999.

Heagerty AM, Heerkens EH, Izzard AS: Small artery structure and function in hypertension. J Cell Mol Med 14:1037, 2010.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590: 6297, 2012.

Hodnett BL, Hester RL: Regulation of muscle blood flow in obesity. Microcirculation 14:273, 2007.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Marshall JM, Ray CJ: Contribution of non-endothelium-dependent substances to exercise hyperaemia: are they O(2) dependent? J Physiol 590:6307, 2012.

Mulvany MJ: Vascular remodelling of resistance vessels: can we define this? Cardiovasc Res 41:9, 1999.

Newman EA: Functional hyperemia and mechanisms of neurovascular coupling in the retinal vasculature. J Cereb Blood Flow Metab 33:1685, 2013.

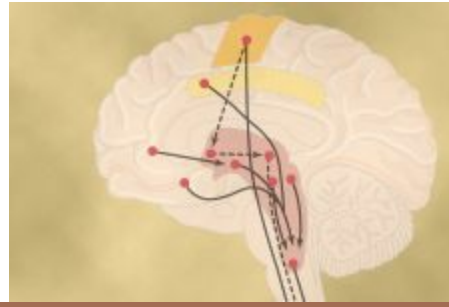
Renkin EM: Control of microcirculation and blood-tissue exchange. In: Renkin EM, Michel CC (eds): Handbook of Physiology, Sec 2, Vol IV. Bethesda: American Physiological Society, 1984, p 627.

Silvestre JS, Smadja DM, Lévy BI: Postischemic revascularization: from cellular and molecular mechanisms to clinical applications. Physiol Rev 93:1743, 2013.

Simons M: An inside view: VEGF receptor trafficking and signaling. Physiology (Bethesda) 27:213, 2012.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013.

Weis SM, Cheresh DA: Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. Nat Med 17:1359, 2011.

Welti J, Loges S, Dimmeler S, Carmeliet P: Recent molecular discoveries in angiogenesis and antiangiogenic therapies in cancer. J Clin Invest 123:3190, 2013.

CAPÍTULO 18

Regulação Nervosa da Circulação e o Controle Rápido da Pressão Arterial

REGULAÇÃO NERVOSA DA CIRCULAÇÃO

Como discutido no Capítulo 17, o ajuste do fluxo sanguíneo nos tecidos e órgãos do corpo ocorre em sua maior parte por meio de mecanismos locais de controle. Discutiremos neste Capítulo que o controle nervoso da circulação tem funções mais globais, como a redistribuição do fluxo sanguíneo para diferentes áreas do corpo, aumentando ou diminuindo a atividade de bombeamento do coração, e realizando o controle rápido da pressão arterial sistêmica.

O controle nervoso da circulação é feito quase inteiramente por meio do *sistema nervoso autônomo*. O funcionamento total desse sistema é apresentado no Capítulo 61, e esse tópico foi também introduzido no Capítulo 17. Para a presente discussão, consideraremos as características anatômicas e funcionais específicas adicionais.

Sistema Nervoso Autônomo

O componente mais importante de longe do sistema nervoso autônomo na regulação da circulação é certamente o *sistema nervoso simpático*. O *sistema nervoso parassimpático,* no entanto, contribui, de modo importante, para a regulação da função cardíaca, como descreveremos adiante, neste Capítulo.

Sistema Nervoso Simpático. A Figura 18-1 mostra a anatomia do controle circulatório pelo

sistema nervoso simpático. Fibras nervosas vasomotoras simpáticas saem da medula espinal pelos nervos espinais torácicos e pelo primeiro ou dois primeiros nervos lombares. A seguir, passam imediatamente para as *cadeias simpáticas*, situadas nos dois lados da coluna vertebral. Daí, seguem para a circulação por meio de duas vias: (1) por *nervos simpáticos* específicos que inervam principalmente a vasculatura das vísceras intestinais e do coração, como mostrado no lado direito da Figura 18-1; e (2) quase imediatamente para os segmentos periféricos dos *nervos espinais,* distribuídos para a vasculatura das áreas periféricas. As vias precisas dessas fibras na medula espinal e nas cadeias simpáticas são discutidas no Capítulo 61.

Vasoconstritor
Cardioinibidor
Vasodilatador
Centro vasomotor
Vasos sanguíneos
Cadeia simpática
Vago
Coração
Vasos sanguíneos

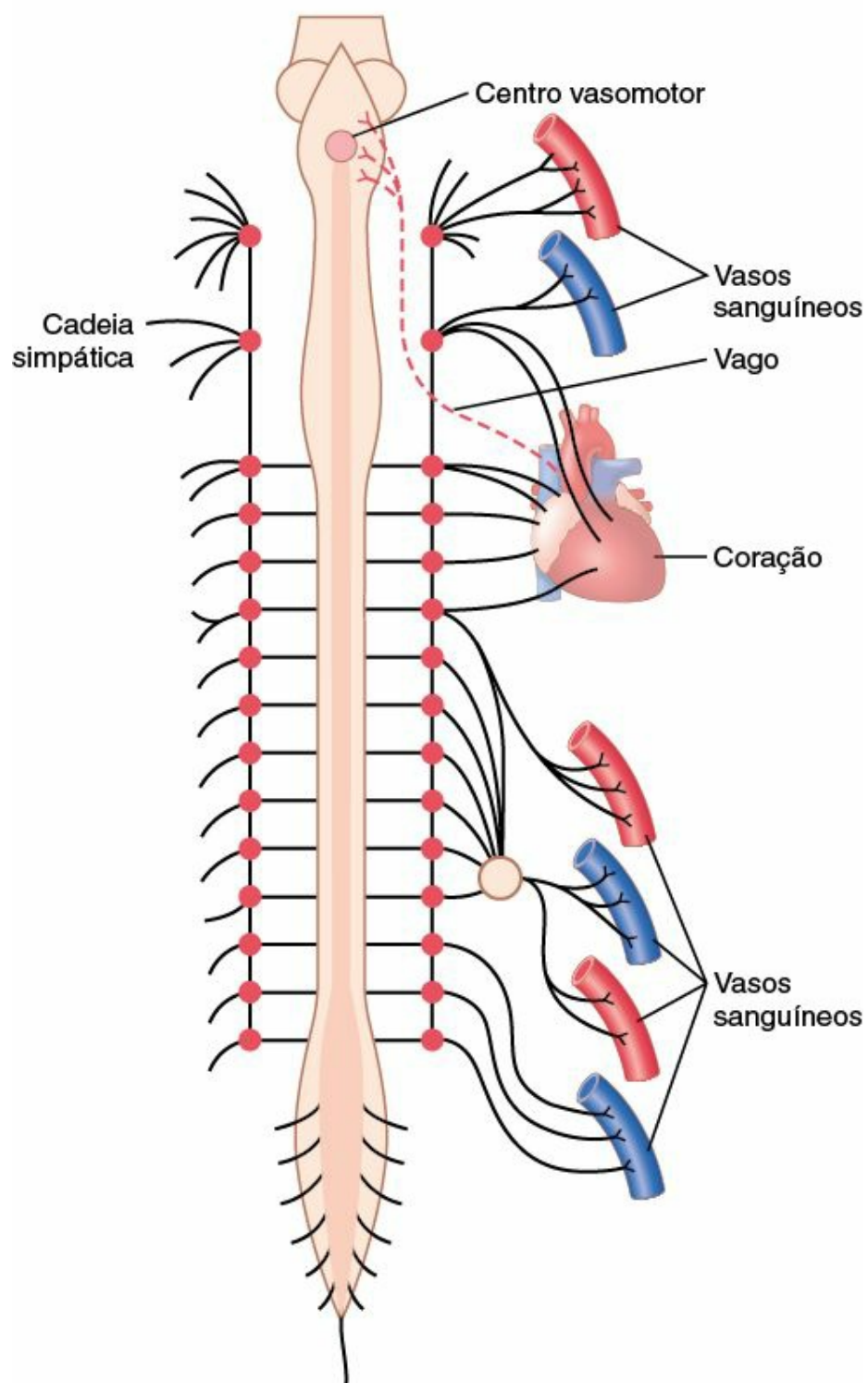
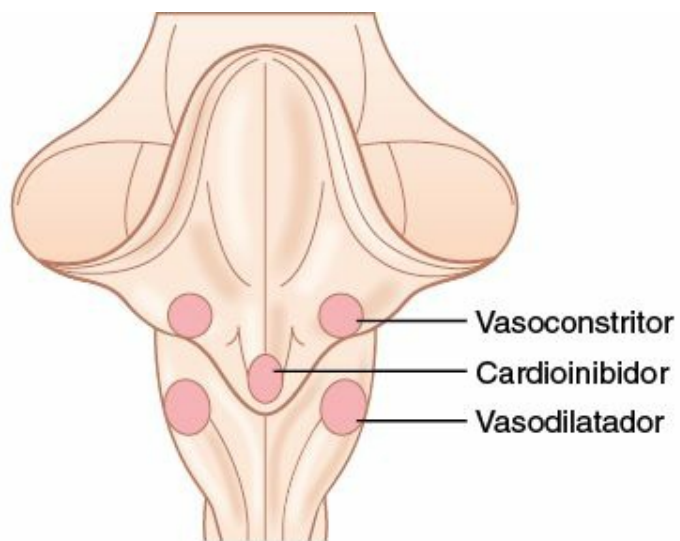



Figura 18-1. Anatomia do *controle nervoso simpático* da circulação. A linha vermelha tracejada representa o nervo vago, que leva *sinais parassimpáticos* para o coração.

Inervação Simpática dos Vasos Sanguíneos. A Figura 18-2 mostra a distribuição das fibras nervosas simpáticas para os vasos sanguíneos, demonstrando que, na maioria dos tecidos, todos os vasos, *exceto* os capilares, são inervados. Os esfíncteres pré-capilares e metarteríolas são inervados em alguns tecidos como nos vasos sanguíneos mesentéricos, embora sua inervação simpática não seja em geral tão densa como nas pequenas artérias, arteríolas e veias.

A inervação das *pequenas artérias* e das *arteríolas* permite a estimulação simpática, para aumentar a *resistência* ao fluxo sanguíneo e, portanto, *diminuir* a velocidade do fluxo pelos tecidos.

A inervação dos vasos maiores, em particular das *veias*, torna possível para a estimulação simpática *diminuir* seu volume. Essa diminuição do volume pode impulsionar o sangue para o coração e, assim, ter um papel importante na regulação do bombeamento cardíaco, como explicaremos adiante neste e nos Capítulos subsequentes.

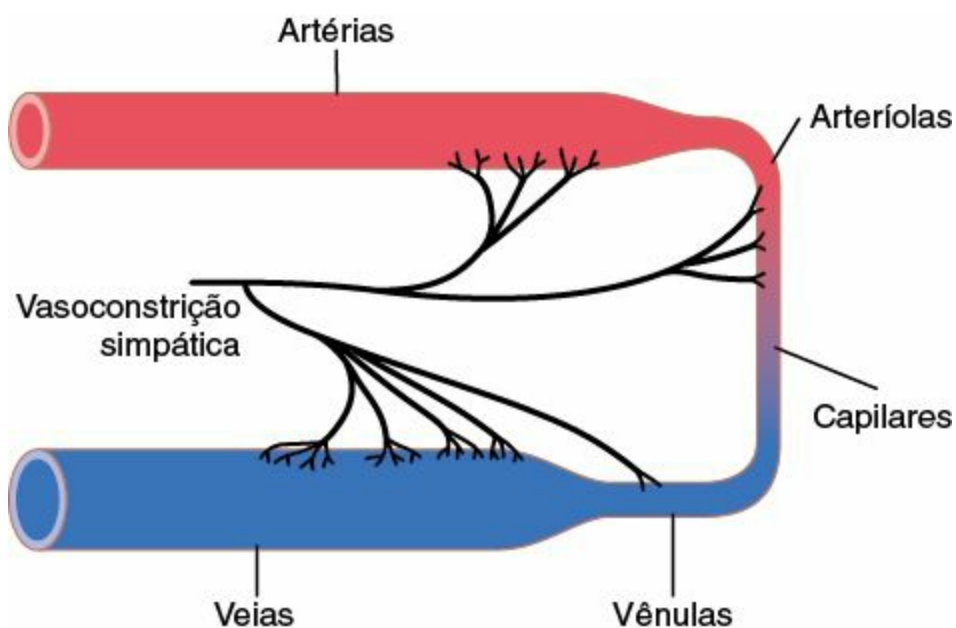



Figura 18-2. Inervação simpática da circulação sistêmica.

A Estimulação Simpática Aumenta a Frequência Cardíaca e a Contratilidade. As fibras simpáticas também se dirigem diretamente para o coração, como mostrado na Figura 18-1 e discutido também no Capítulo 9. É importante lembrar que a estimulação simpática aumenta, acentuadamente, a atividade cardíaca, tanto pelo aumento da frequência cardíaca quanto pelo aumento da força e do volume de seu bombeamento.

A Estimulação Parassimpática Reduz a Frequência Cardíaca e a Contratilidade. Embora o sistema nervoso parassimpático seja extremamente importante para muitas outras funções autônomas do corpo, como o controle das múltiplas ações gastrointestinais, ele desempenha apenas

papel secundário na regulação da função vascular na maioria dos tecidos. Seu efeito circulatório mais importante é o controle da frequência cardíaca pelas *fibras nervosas parassimpáticas* para o coração nos *nervos vagos*, representados na Figura 18-1 pela linha vermelha tracejada que parte do bulbo diretamente para o coração.

Os efeitos da estimulação parassimpática sobre a função cardíaca foram discutidos de forma detalhada no Capítulo 9. Essa estimulação provoca principalmente acentuada *diminuição* da frequência cardíaca e redução ligeira da contratilidade do músculo cardíaco.

Sistema Vasoconstritor Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central

Os nervos simpáticos contêm inúmeras *fibras nervosas vasoconstritoras* e apenas algumas fibras vasodilatadoras. As fibras vasoconstritoras estão distribuídas para todos os segmentos da circulação, embora mais para alguns tecidos que outros. O efeito vasoconstritor simpático é especialmente intenso nos rins, nos intestinos, no baço e na pele, e muito menos potente no músculo esquelético e no cérebro.

Centro Vasomotor no Cérebro e seu Controle pelo Sistema Vasoconstritor. A área bilateral referida como *centro vasomotor* está situada no bulbo, em sua substância reticular e no terço inferior da ponte, como mostrado nas **Figuras** 18-1 e 18-3. Esse centro transmite impulsos parassimpáticos por meio dos nervos vagos até o coração, e impulsos simpáticos, pela medula espinal e pelos nervos simpáticos periféricos, para praticamente todas as artérias, arteríolas e veias do corpo.

Embora a organização completa do centro vasomotor ainda seja incerta, foi possível demonstrar por experimentos algumas de suas áreas importantes:

1. *Área vasoconstritora* bilateral, situada nas partes anterolaterais do bulbo superior. Os neurônios que se originam dessa área distribuem suas fibras por todos os níveis da medula espinal, onde excitam os neurônios vasoconstritores pré-ganglionares do sistema nervoso simpático.
2. *Área vasodilatadora* bilateral, situada nas partes anterolaterais da metade inferior do bulbo. As fibras desses neurônios se projetam para cima, até a área vasoconstritora descrita; elas inibem sua atividade vasoconstritora, causando, assim, vasodilatação.
3. *Área sensorial* bilateral situada no *núcleo do trato solitário,* nas porções posterolaterais do bulbo e da ponte inferior. Os neurônios dessa área recebem sinais nervosos sensoriais do sistema circulatório, principalmente por meio dos *nervos vago* e *glossofaríngeo*, e seus sinais ajudam a controlar as atividades das áreas vasoconstritora e vasodilatadora do centro vasomotor, realizando assim o controle "reflexo" de muitas funções circulatórias. Exemplo é o reflexo

barorreceptor para o controle da pressão arterial que descreveremos adiante, neste Capítulo.

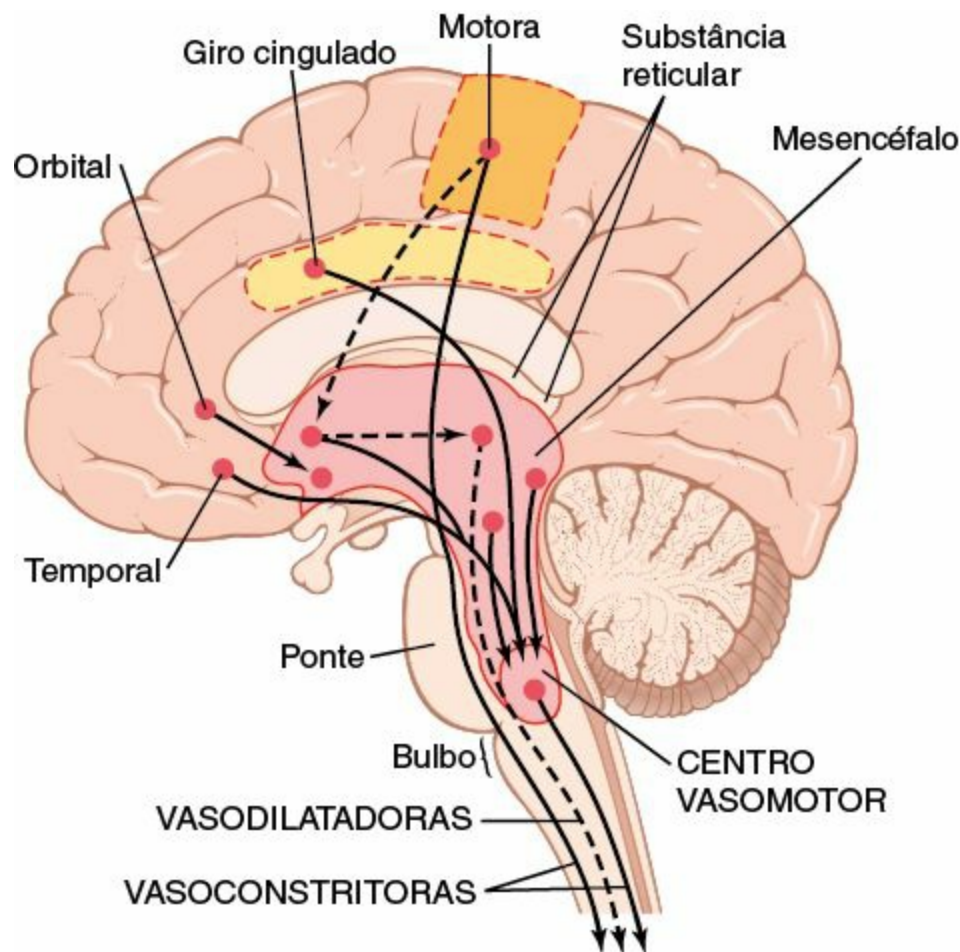



Figura 18-3. Áreas do cérebro com participação importante na regulação nervosa da circulação. As *linhas tracejadas* representam vias inibitórias.

A Constrição Parcial Contínua dos Vasos Sanguíneos É Normalmente Causada pelo Tônus Vasoconstritor Simpático. Em condições normais, a área vasoconstritora do centro vasomotor transmite continuamente sinais para as fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas em todo o corpo, provocando a despolarização repetitiva dessas fibras, com frequência de cerca de meio a dois impulsos por segundo. Essa despolarização contínua é referida como *tônus vasoconstritor simpático.* Esses impulsos normalmente mantêm o estado parcial de contração dos vasos sanguíneos, chamado *tônus vasomotor.*

A Figura 18-4 demonstra o significado do tônus vasoconstritor. No experimento dessa figura, foi administrada anestesia espinal total do animal, que bloqueou toda a transmissão dos impulsos nervosos simpáticos da medula para a periferia. Como resultado, a pressão arterial caiu de 100 para 50 mmHg, demonstrando o efeito da perda do tônus vasoconstritor em todo o corpo. Alguns minutos depois, uma pequena quantidade do hormônio norepinefrina foi injetada no sangue (a norepinefrina é a principal substância hormonal vasoconstritora secretada pelas terminações das fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas). Quando o hormônio injetado foi transportado pelo sangue para os vasos sanguíneos, estes novamente se contraíram e a pressão arterial aumentou até nível ainda maior que o

normal durante 1 a 3 minutos, até a degradação da norepinefrina.

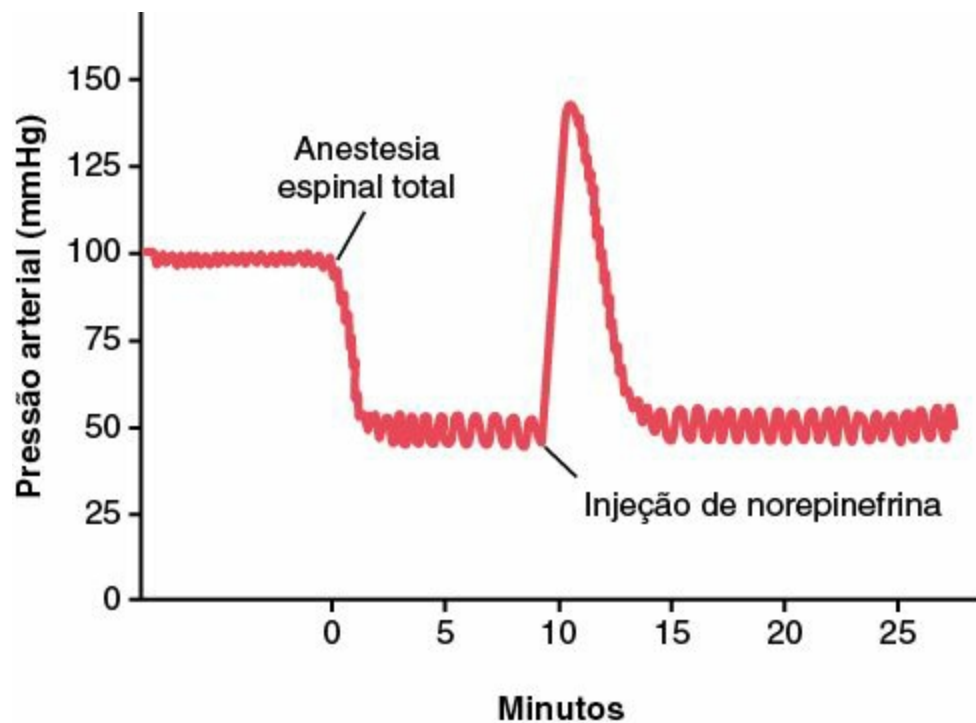



Figura 18-4. Efeito da anestesia espinal total sobre a pressão arterial, mostrando a acentuada redução na pressão resultante da perda do "tônus vasomotor".

Controle da Atividade Cardíaca pelo Centro Vasomotor. O centro vasomotor ao mesmo tempo em que controla a constrição vascular regula também a atividade cardíaca. Suas porções *laterais* transmitem impulsos excitatórios por meio das fibras nervosas simpáticas para o coração, quando há necessidade de elevar a frequência cardíaca e a contratilidade. Por sua vez, quando é necessário reduzir o bombeamento cardíaco, a porção *medial* do centro vasomotor envia sinais para os *núcleos dorsais dos nervos vagos* adjacentes, que, então, transmitem impulsos parassimpáticos pelos nervos vagos para o coração, diminuindo a frequência cardíaca e a contratilidade. Dessa forma, o centro vasomotor pode aumentar ou reduzir a atividade cardíaca. A frequência e a força da contração cardíaca elevam quando ocorre vasoconstrição e diminuem quando esta é inibida.

Controle do Centro Vasomotor por Centros Nervosos Superiores. Grande número de pequenos neurônios situados ao longo da *substância reticular* da *ponte, do mesencéfalo* e *do diencéfalo* pode excitar ou inibir o centro vasomotor. Essa substância reticular é representada, na Figura 18-3. Em geral, os neurônios nas partes mais laterais e superiores da substância reticular provocam excitação, enquanto as porções mais mediais e inferiores causam inibição.

O *hipotálamo* tem participação especial no controle do sistema vasoconstritor, por poder exercer potentes efeitos excitatórios ou inibitórios sobre o centro vasomotor. As *porções posterolaterais* do hipotálamo causam principalmente excitação, enquanto a *porção anterior* pode causar excitação ou inibição leves, de acordo com a parte precisa do hipotálamo anterior que é estimulada.

Muitas partes do *córtex cerebral* também podem excitar ou inibir o centro vasomotor. A estimulação do *córtex motor*, por exemplo, excita o centro vasomotor por meio de impulsos descendentes transmitidos para o hipotálamo, e então para o centro vasomotor. Além disso, a estimulação do *lobo temporal anterior*, das *áreas orbitais do córtex frontal*, da *parte anterior do giro cingulado,* da *amígdala,* do *septo* e do *hipocampo* pode excitar ou inibir o centro vasomotor, dependendo das regiões estimuladas precisas dessas áreas e da intensidade do estímulo. Assim, diversas áreas basais dispersas pelo encéfalo podem afetar profundamente a função cardiovascular.

A Norepinefrina é o Neurotransmissor Vasoconstritor Simpático. A substância secretada pelas terminações dos nervos vasoconstritores consiste, quase inteiramente, em norepinefrina, que age diretamente sobre os *receptores alfa-adrenérgicos* da musculatura vascular lisa, ocasionando vasoconstrição, como discutido no Capítulo 61.

Medulas Adrenais e sua Relação com o Sistema Vasoconstritor Simpático. Ao mesmo tempo em que os impulsos simpáticos são transmitidos para os vasos sanguíneos, também o são para as medulas adrenais, provocando a *secreção tanto de epinefrina quanto de norepinefrina no sangue circulante.* Esses dois hormônios são transportados pela corrente sanguínea para todas as partes do corpo, onde agem de modo direto sobre todos os vasos sanguíneos, causando geralmente vasoconstrição. Em alguns tecidos, a epinefrina provoca vasodilatação, já que ela também tem um efeito estimulador "beta"-adrenérgico que dilata os vasos, em vez de contraí-los, como discutido no Capítulo 61.

Sistema Vasodilatador Simpático e seu Controle pelo Sistema Nervoso Central. Os nervos simpáticos para os músculos esqueléticos contêm fibras *vasodilatadoras* além das constritoras. Em alguns animais, como o gato, essas fibras dilatadoras liberam em suas terminações *acetilcolina*, e não norepinefrina, embora se acredite que nos primatas o efeito vasodilatador seja causado pela epinefrina, que excita os receptores beta-adrenérgicos na vasculatura muscular.

A via de controle pelo sistema nervoso central (SNC) do sistema vasodilatador é demonstrada pelas linhas tracejadas na Figura 18-3. A principal área do cérebro que controla esse sistema é o *hipotálamo anterior.*

Possível Papel do Sistema Vasodilatador Simpático. O sistema vasodilatador simpático não parece ter um papel importante no controle da circulação nos seres humanos, porque o bloqueio completo dos nervos simpáticos para os músculos praticamente não afeta a capacidade desses músculos de controlar o próprio fluxo sanguíneo em muitas condições fisiológicas. Ainda assim, alguns experimentos sugerem que o sistema vasodilatador simpático provoca a vasodilatação inicial nos músculos esqueléticos no início do exercício, para permitir um *aumento antecipatório do fluxo sanguíneo* antes mesmo que os músculos precisem de nutrientes adicionais. Nos seres humanos existe evidência de que a resposta vasodilatadora "simpática" nos músculos esqueléticos pode ser mediada pela epinefrina circulante, que estimula os receptores beta-adrenérgicos, ou pelo óxido nítrico liberado pelo endotélio vascular, em resposta à estimulação pela acetilcolina.

Desmaio Emocional — Síncope Vasovagal. Reação vasodilatadora interessante ocorre em pessoas que apresentam intensos distúrbios emocionais, os quais provocam desmaio. Nesse caso, o sistema vasodilatador muscular fica ativado, e ao mesmo tempo o centro vagal cardioinibitório transmite fortes sinais para o coração,

diminuindo, de modo acentuado, a frequência cardíaca. A pressão arterial cai rapidamente, o que reduz o fluxo sanguíneo para o cérebro, fazendo com que o indivíduo perca a consciência. Esse efeito global é chamado *síncope vasovagal.* O desmaio emocional se inicia com pensamentos perturbadores no córtex cerebral. A via segue, provavelmente, para o centro vasodilatador do hipotálamo anterior, próximo aos centros vagais do bulbo, para o coração, pelos nervos vagos e também pela medula espinal para os nervos *simpáticos vasodilatadores* dos músculos.

O Papel do Sistema Nervoso no Controle Rápido da Pressão Arterial

Uma das mais importantes funções do controle nervoso da circulação é sua capacidade de causar aumentos rápidos da pressão arterial. Para isso, todas as funções vasoconstritoras e cardioaceleradoras do sistema nervoso simpático são estimuladas simultaneamente. Ao mesmo tempo, ocorre a inibição recíproca de sinais inibitórios parassimpáticos vagais para o coração. Assim, ocorrem, a um só tempo, três importantes alterações, cada uma ajudando a elevar a pressão arterial. Essas alterações são as seguintes:

1. *A grande maioria das arteríolas da circulação sistêmica se contrai,* o que aumenta muito a resistência periférica total, elevando a pressão arterial.
2. *As veias em especial se contraem fortemente (embora os outros grandes vasos da circulação também o façam)*. Essa constrição desloca sangue para fora dos grandes vasos sanguíneos periféricos, em direção ao coração, aumentando o volume nas câmaras cardíacas. O estiramento do coração então aumenta intensamente a força dos batimentos, bombeando maior quantidade de sangue. Esse efeito também eleva a pressão arterial.
3. Por fim, *o próprio coração é diretamente estimulado pelo sistema nervoso autônomo, aumentando ainda mais o bombeamento cardíaco.* Grande parte desse aumento do bombeamento cardíaco é provocada pela elevação da frequência cardíaca que, às vezes, atinge valor três vezes maior que o normal. Além disso, sinais nervosos simpáticos exercem efeito direto importante, elevando a força contrátil do músculo cardíaco, o que aumenta a capacidade do coração de bombear maiores volumes de sangue. Durante estimulação simpática intensa, o coração pode bombear cerca de duas vezes mais sangue que nas condições normais, o que contribui ainda mais para a elevação aguda da pressão arterial.

O Controle Nervoso da Pressão Arterial é Rápido. Característica especialmente importante do controle nervoso da pressão arterial é a rapidez de sua resposta, que se inicia em poucos segundos e, com frequência, duplica a pressão em 5 a 10 segundos. Ao contrário, a inibição súbita da estimulação cardiovascular nervosa pode reduzir a pressão arterial até a metade da normal em 10 a 40 segundos. Portanto, o controle nervoso é certamente o mecanismo mais rápido de regulação da pressão arterial.

Aumentos da Pressão Arterial Durante o Exercício Muscular e Outras Formas de Estresse

Exemplo importante da capacidade do sistema nervoso de aumentar a pressão arterial é o aumento da pressão que ocorre durante o exercício muscular. Durante o exercício intenso, os músculos requerem fluxo sanguíneo muito aumentado. Parte desse aumento resulta de vasodilatação local, causada pela intensificação do metabolismo das células musculares, como explicado no Capítulo 17. Aumento adicional resulta da elevação simultânea da pressão arterial em toda a circulação, causada pela estimulação simpática durante o exercício. Quando o exercício é vigoroso, a pressão arterial quase sempre se eleva por cerca de 30% a 40%, o que aumenta o fluxo sanguíneo para quase o dobro.

O aumento da pressão arterial durante o exercício resulta, em sua maior parte, dos efeitos do sistema nervoso. Ao mesmo tempo em que as áreas motoras do cérebro são ativadas para produzir o exercício, a maior parte do sistema de ativação reticular do tronco cerebral é também ativada, aumentando, de forma acentuada, a estimulação das áreas vasoconstritoras e cardioaceleradoras do centro vasomotor. Esses efeitos aumentam, instantaneamente, a pressão arterial para se adequar à maior atividade muscular.

Em muitos outros tipos de estresse além do exercício muscular pode ocorrer elevação na pressão. Por exemplo, durante o medo extremo, a pressão arterial às vezes aumenta até 75 a 100 mmHg, em poucos segundos. Essa resposta é chamada *reação de alarme*, gerando um excesso de pressão arterial, que pode suprir imediatamente o fluxo sanguíneo, para os músculos do corpo que precisem responder, de forma instantânea, para fugir de algum perigo.

Mecanismos Reflexos para a Manutenção da Pressão Arterial Normal

Além das funções do exercício e do estresse do sistema nervoso autônomo, para elevar a pressão arterial existem muitos mecanismos subconscientes especiais de controle nervoso que operam, simultaneamente, para manter a pressão arterial em seus valores normais ou próximos deles. Quase todos são *mecanismos reflexos de* feedback *negativo* que descreveremos nas próximas seções.

O Sistema Barorreceptor de Controle da Pressão Arterial — Reflexos Barorreceptores

O *reflexo barorreceptor* é o mais conhecido dos mecanismos nervosos de controle da pressão arterial. Basicamente, esse reflexo é desencadeado por receptores de estiramento, referidos como *barorreceptores* ou *pressorreceptores*, localizados em pontos específicos das paredes de diversas grandes artérias sistêmicas. O aumento da pressão arterial estira os barorreceptores, fazendo com que transmitam sinais para o SNC. Sinais de *feedback* são enviados de volta pelo sistema nervoso

autônomo para a circulação, reduzindo a pressão arterial até seu nível normal.

Anatomia Fisiológica dos Barorreceptores e sua Inervação. Os barorreceptores são terminações nervosas do tipo em buquê localizadas nas paredes das artérias e são estimuladas pelo estiramento. Nas paredes de praticamente todas as grandes artérias nas regiões torácica e cervical existem poucos barorreceptores; contudo, como mostrado na Figura 18-5, os barorreceptores são extremamente abundantes (1) na parede de cada artéria carótida interna, pouco acima da bifurcação carotídea, na área conhecida como *seio carotídeo*; e (2) na parede do arco aórtico.

A Figura 18-5 mostra que os sinais dos "barorreceptores carotídeos" são transmitidos pelos *nervos de Hering* para os *nervos glossofaríngeos* na região cervical superior, e daí para o *núcleo do trato solitário* na região bulbar do tronco encefálico. Sinais dos "barorreceptores aórticos", no arco da aorta, são transmitidos pelos *nervos vagos* para o mesmo núcleo do trato solitário do bulbo.

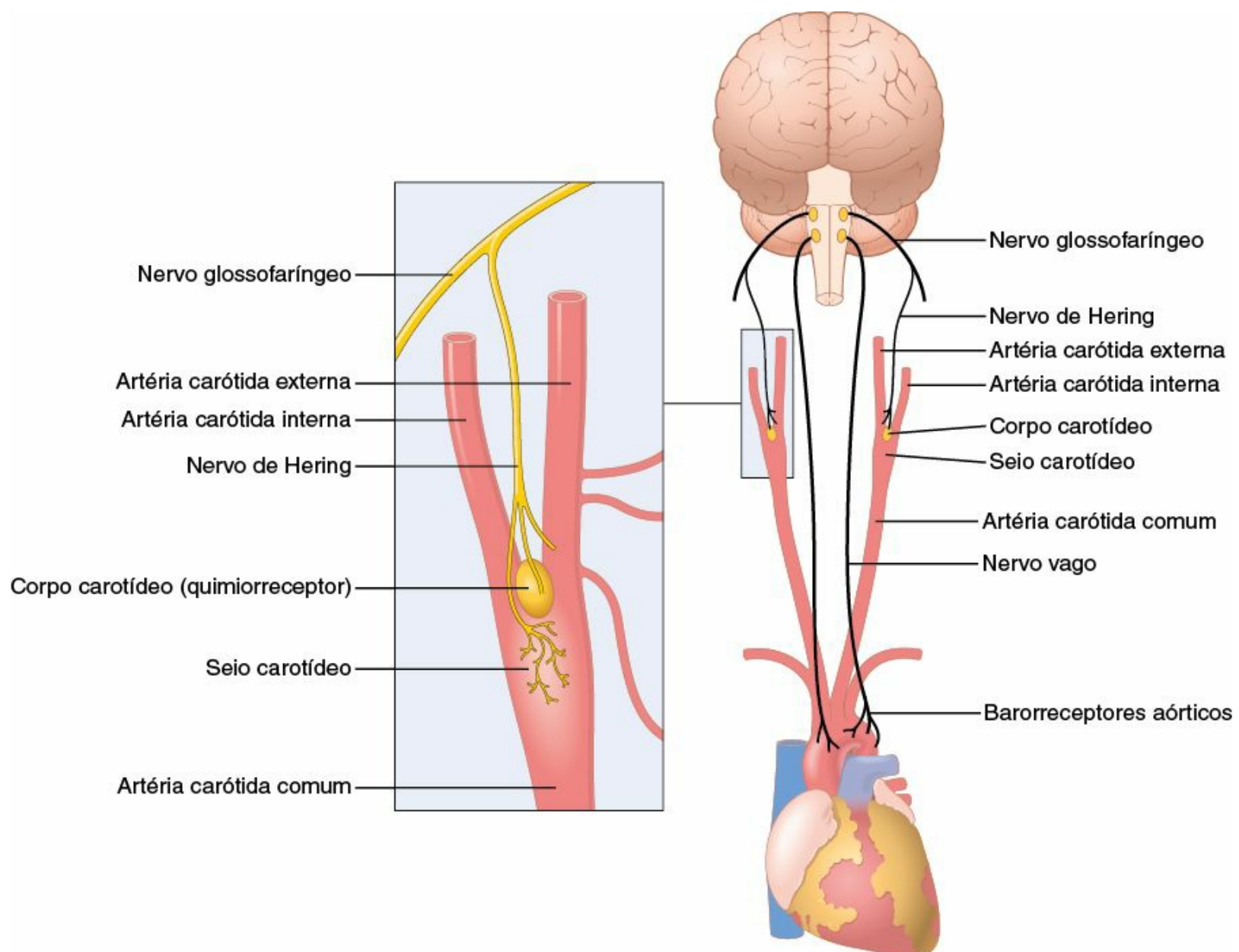



Figura 18-5. O sistema barorreceptor de controle da pressão arterial.

Resposta dos Barorreceptores à Pressão Arterial. A Figura 18-6 mostra o efeito de diferentes níveis de pressão arterial sobre a frequência dos impulsos pelo nervo de Hering do seio carotídeo. Note que os barorreceptores do seio carotídeo não são estimulados pelas pressões entre 0 e 50 a 60 mmHg, mas acima desses níveis respondem, de modo progressivamente mais rápido, atingindo o máximo em torno de 180 mmHg. As respostas dos barorreceptores aórticos são semelhantes às dos receptores carotídeos, exceto pelo fato de operarem em geral em níveis de pressão arterial cerca de 30 mmHg mais elevados.

Note especialmente que na faixa normal de pressão em que operam de cerca de 100 mmHg, mesmo ligeira alteração da pressão causa forte variação do sinal do barorreflexo, reajustando a pressão arterial de volta ao normal. Assim, o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores funciona com maior eficácia na faixa de pressão em que ele é mais necessário.

Os barorreceptores respondem rapidamente às alterações da pressão arterial; de fato, a frequência dos impulsos aumenta em fração de segundo durante cada sístole e diminui novamente ao longo da diástole. Além disso, os barorreceptores *respondem com muito mais rapidez às variações da pressão* que à pressão estável, ou seja, se a pressão arterial média é de 150 mmHg, mas, em dado momento, aumentar rapidamente a frequência da transmissão de impulsos pode ser até duas vezes maior que quando a pressão está estacionária, em 150 mmHg.

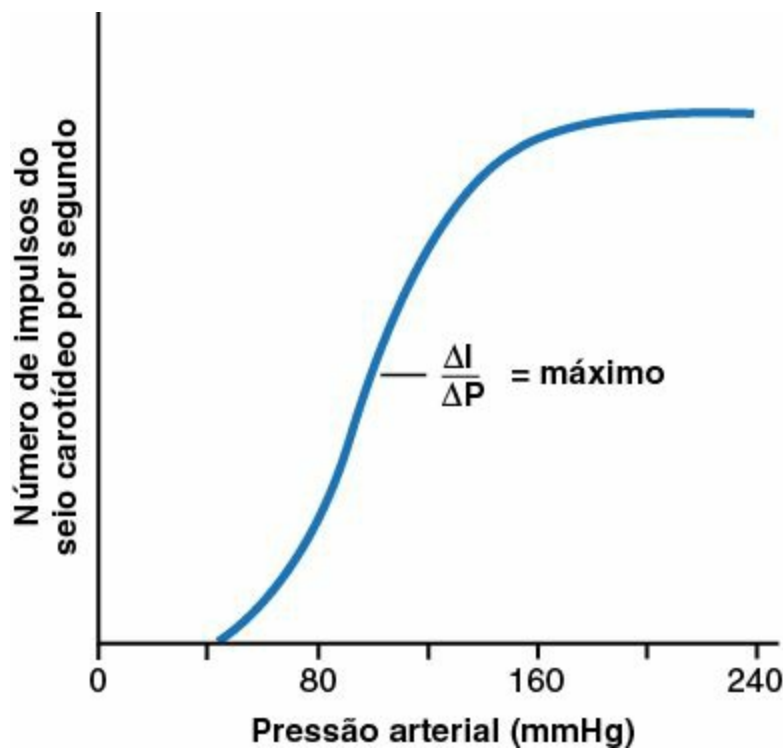



Figura 18-6. Ativação dos barorreceptores em diferentes níveis de pressão arterial. DI, variação dos impulsos dos seios carotídeos por segundo; DP, variação da pressão arterial em mmHg.

Reflexo Circulatório Desencadeado pelos Barorreceptores. Depois que os sinais dos barorreceptores chegaram ao núcleo do trato solitário do bulbo, sinais secundários *inibem o centro*

vasoconstritor bulbar e *excitam o centro parassimpático vagal.* Os efeitos finais são (1) *vasodilatação* das veias e das arteríolas em todo o sistema circulatório periférico; e (2) *diminuição da frequência cardíaca* e da *força da contração cardíaca*. Desse modo, a excitação dos barorreceptores por altas pressões nas artérias *provoca a diminuição reflexa da pressão arterial* devido à redução da resistência periférica e do débito cardíaco. Ao contrário, a baixa pressão tem efeitos opostos, provocando a elevação reflexa da pressão de volta ao normal.

A Figura 18-7 demonstra uma típica alteração reflexa da pressão arterial, causada pela oclusão das duas artérias carótidas comuns. Isso reduz a pressão nos seios carotídeos, resultando na diminuição dos sinais dos barorreceptores e menor efeito inibitório sobre o centro vasomotor, que passa a ser então muito mais ativo que o normal, fazendo com que a pressão arterial aumente e permaneça elevada durante os 10 minutos em que as carótidas continuam obstruídas. A remoção da oclusão permite que a pressão nos seios carotídeos se eleve, e o reflexo dos seios carotídeos provoca a queda imediata da pressão aórtica até nível ligeiramente abaixo do normal, como supercompensação reflexa, seguida pelo retorno ao normal 1 minuto depois.

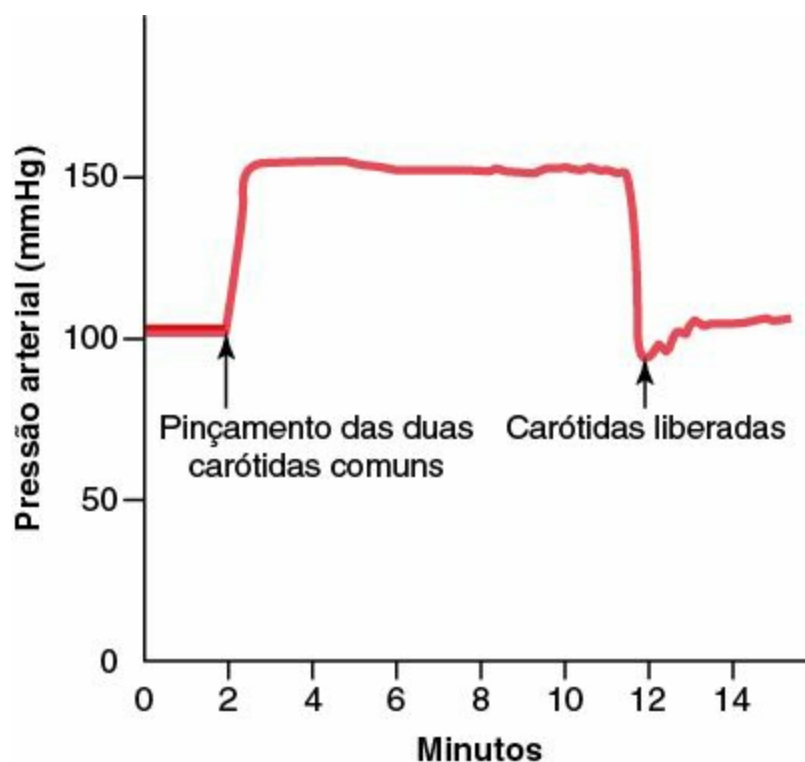



Figura 18-7. Efeito reflexo típico do seio carotídeo sobre a pressão arterial aórtica, causado pelo pinçamento das duas artérias carótidas comuns (após vagotomia bilateral).

Os Barorreceptores Atenuam as Variações da Pressão Arterial durante as Alterações da Postura Corporal. A capacidade dos barorreceptores, de manter a pressão arterial relativamente constante na parte superior do corpo, é importante quando a pessoa fica em pé, após ter ficado deitada. Imediatamente após a mudança de posição, a pressão arterial, na cabeça e na parte superior do corpo, tende a diminuir, e a acentuada redução dessa pressão poderia provocar a perda

da consciência. Contudo, a queda da pressão nos barorreceptores ocasiona reflexo imediato, resultando em forte descarga simpática em todo o corpo, o que minimiza a queda da pressão na cabeça e na parte superior do corpo.

Função de "Tamponamento" Pressórico do Sistema de Controle dos Barorreceptores. Como o sistema dos barorreceptores se opõe aos aumentos ou às diminuições da pressão arterial, ele é chamado *sistema de tamponamento pressórico*, e os nervos dos barorreceptores são chamados *nervos tampões*.

A Figura 18-8 mostra a importância dessa função de tamponamento dos barorreceptores. A parte superior da figura exibe o registro da pressão arterial de um cão normal durante 2 horas, e a parte inferior mostra o registro da pressão arterial de um cão cujos nervos barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta foram removidos. Note a extrema variabilidade da pressão do cão desnervado, causada por eventos simples durante o dia, tais como deitar, ficar em pé, excitação, alimentação, defecação e ruídos.

A figura 18-9 apresenta as distribuições da frequência da pressão arterial média, registrada durante 24 horas no cão normal e no desnervado. Note que, quando os barorreceptores estavam funcionando normalmente, a pressão arterial média permaneceu restrita à estreita faixa entre 85 e 115 mmHg, durante todo o dia e, ao longo da maior parte do dia, manteve-se aproximadamente em 100 mmHg. Entretanto, após a desnervação dos barorreceptores, a curva de distribuição da frequência se alargou como a curva inferior da figura, demonstrando que a variação pressórica aumentou 2,5 vezes, muitas vezes caindo para 50 mmHg ou se elevando até 160 mmHg. Assim, é possível perceber a extrema variabilidade da pressão na ausência do sistema barorreceptor arterial.

Assim, a função primária do sistema barorreceptor arterial consiste em reduzir a variação minuto a minuto da pressão arterial para um terço da que seria se esse sistema não existisse.

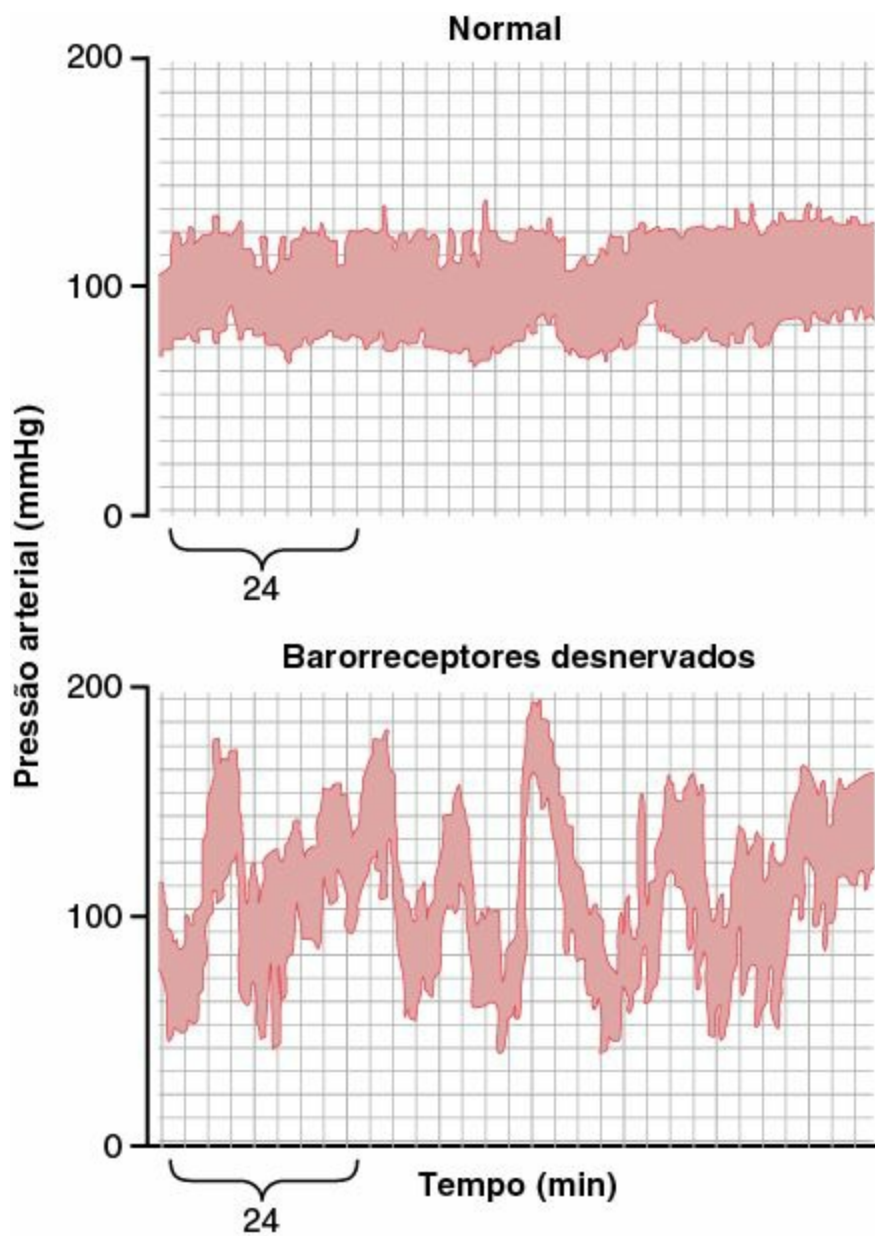



Figura 18-8. Registro durante 2 horas da pressão arterial em cão normal (*acima*) e no mesmo cão (*abaixo*) várias semanas após a desnervação dos barorreceptores. *(Modificada de Cowley, AW Jr, Liard JP, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)*

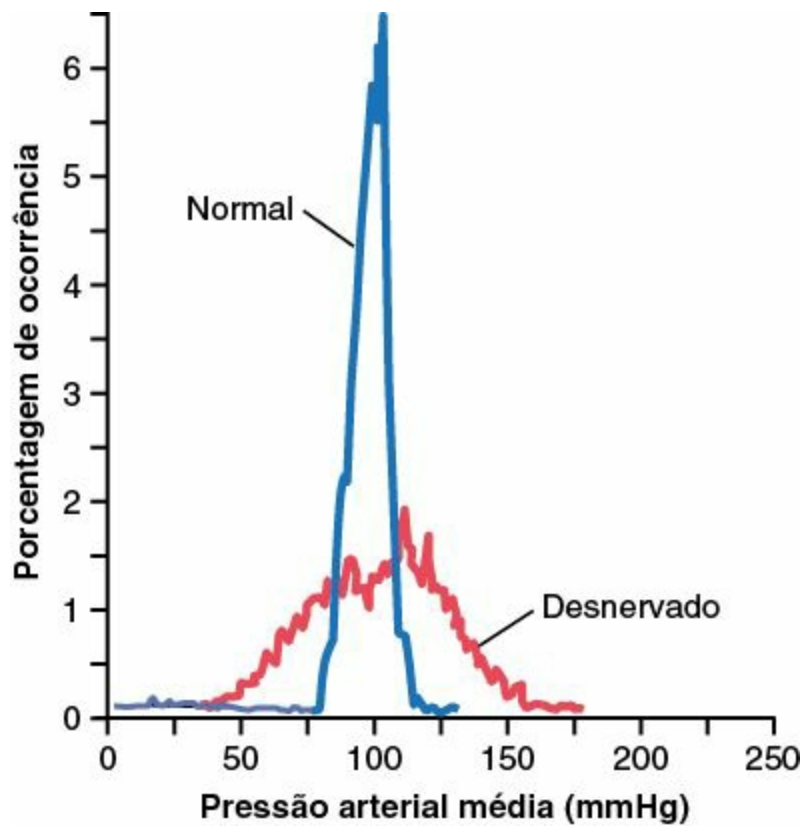



Figura 18-9. Curvas de distribuição da frequência da pressão arterial, em período de 24 horas em cão normal e no mesmo cão várias semanas após desnervação dos barorreceptores. *(Modificada de Cowley, AW Jr, Liard JP, Guyton AC: Role of baroreceptor reflex in daily control of arterial blood pressure and other variables in dogs. Circ Res 32:564, 1973. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)*

Os Barorreceptores São Importantes para a Regulação a Longo Prazo da Pressão Arterial? Embora os barorreceptores arteriais executem controle rigoroso momento a momento da pressão arterial, sua importância na regulação a longo prazo é controversa. A razão, pela qual os barorreceptores foram considerados por alguns fisiologistas relativamente pouco importantes na regulação da pressão arterial, consiste no fato de que eles tendem a se *reprogramar* para o nível de pressão ao qual estão expostos após 1 a 2 dias, isto é, se a pressão arterial se elevar do valor normal de 100 mmHg para 160 mmHg, de início ocorrerá descarga com frequência muito alta de impulsos. Dentro de alguns minutos, a frequência dos impulsos diminui consideravelmente para, em seguida, reduzir-se cada vez mais lentamente por 1 a 2 dias, ao final dos quais retorna quase ao normal, apesar da manutenção da pressão em 160 mmHg. Ao contrário, quando a pressão arterial cai para um nível muito baixo, os barorreceptores, no início, não transmitem impulsos, mas de modo gradual, ao longo de 1 a 2 dias, a frequência dos impulsos barorreceptores retorna ao nível de controle.

Essa “reprogramação” dos barorreceptores pode atenuar sua potência como sistema de controle para a correção de distúrbios que tendam a alterar a pressão arterial por períodos mais longos que poucos dias. Estudos experimentais, entretanto, sugeriram que os barorreceptores não se reprogramam de forma total, podendo, assim, contribuir para a regulação a longo prazo da pressão arterial, especialmente por influenciarem a atividade nervosa simpática nos rins. Por exemplo, durante elevações prolongadas na pressão arterial, os reflexos barorreceptores podem mediar

diminuições da atividade nervosa simpática renal que promove a excreção aumentada de sódio e água, o que, por sua vez, causa diminuição gradual do volume sanguíneo e ajuda a restaurar a pressão ao normal. Assim, a regulação a longo prazo da pressão arterial média pelos barorreceptores necessita de interação com sistemas adicionais, principalmente com o sistema de controle rim-líquidos corporais-pressão (juntamente com seus mecanismos nervosos e hormonais), discutidos nos Capítulos 19 e 30.

Controle da Pressão Arterial pelos Quimiorreceptores Carotídeos e Aórticos — Efeito do Baixo Nível de Oxigênio sobre a Pressão Arterial. Existe um *reflexo quimiorreceptor*, intimamente associado ao sistema de controle pressórico barorreceptor, operando da mesma maneira que este, a não ser pelo fato de a resposta ser desencadeada por *quimiorreceptores*, em vez de por receptores de estiramento.

Os quimiorreceptores são células sensíveis ao baixo nível de oxigênio e ao excesso de dióxido de carbono e de íons hidrogênio. Eles estão situados em diversos pequenos *órgãos quimiorreceptores*, com dimensões de cerca de 2 milímetros (dois *corpos carotídeos* localizados na bifurcação de cada artéria carótida comum e geralmente um a três *corpos aórticos* adjacentes à aorta). Os quimiorreceptores excitam fibras nervosas que, junto com as fibras barorreceptoras, passam pelos nervos de Hering e pelos nervos vagos, dirigindo-se para o centro vasomotor do tronco encefálico.

Cada corpo carotídeo ou aórtico recebe abundante fluxo sanguíneo por meio de pequena artéria nutriente; assim, os quimiorreceptores estão sempre em íntimo contato com o sangue arterial. Quando a pressão arterial cai abaixo do nível crítico, os quimiorreceptores são estimulados, porque a redução do fluxo sanguíneo provoca a redução dos níveis de oxigênio e o acúmulo de dióxido de carbono e de íons hidrogênio que não são removidos pela circulação.

Os sinais transmitidos pelos quimiorreceptores *excitam* o centro vasomotor, e essa resposta eleva a pressão arterial de volta ao normal. Entretanto, o reflexo quimiorreceptor não é controlador potente da pressão arterial, até que esta caia abaixo de 80 mmHg. Portanto, apenas sob pressões mais baixas é que esse reflexo passa a ser importante para ajudar a prevenir quedas ainda maiores da pressão arterial.

Os quimiorreceptores são discutidos com muito mais detalhes no Capítulo 42, em relação ao *controle respiratório*, no qual têm participação muito mais importante do que no controle da pressão sanguínea.

Reflexos Atriais e das Artérias Pulmonares Regulam a Pressão Arterial. Os átrios e as artérias pulmonares têm em suas paredes receptores de estiramento referidos como *receptores de baixa pressão*. Receptores de baixa pressão são semelhantes aos receptores de estiramento das grandes artérias sistêmicas. Esses receptores de baixa pressão desempenham papel importante,

especialmente ao minimizarem as variações da pressão arterial, em resposta às alterações do volume sanguíneo. Por exemplo, se 300 mililitros de sangue forem subitamente infundidos em um cão com todos os receptores intactos, a pressão arterial se eleva por apenas cerca de 15 mmHg. Se os *barorreceptores arteriais* forem desnervados, a pressão se eleva por cerca de 40 mmHg. Se os *receptores de baixa pressão* também forem desnervados, a pressão arterial se eleva por cerca de 100 mmHg.

Assim, pode-se ver que apesar dos receptores de baixa pressão na artéria pulmonar e nos átrios não serem capazes de detectar a pressão arterial sistêmica, eles detectam elevações simultâneas nas áreas de baixa pressão da circulação, causadas pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeando reflexos paralelos aos reflexos barorreceptores, para tornar o sistema total dos reflexos mais potente para o controle da pressão arterial.

Reflexos Atriais que Ativam os Rins — O "Reflexo de Volume". O estiramento dos átrios também provoca dilatação reflexa significativa das arteríolas aferentes renais. Sinais são também transmitidos simultaneamente dos átrios para o hipotálamo, para diminuir a secreção de hormônio antidiurético (HAD). A resistência arteriolar aferente diminuída nos rins provoca a elevação da pressão capilar glomerular, com o resultante aumento da filtração de líquido pelos túbulos renais. A diminuição do HAD reduz a absorção de água dos túbulos. A combinação desses dois efeitos — aumento da filtração glomerular e diminuição da reabsorção de líquido — aumenta a perda de líquido pelos rins e reduz o volume sanguíneo aumentado de volta aos valores normais. (Veremos também no Capítulo 19 que o estiramento atrial, causado pelo aumento do volume sanguíneo, desencadeia efeito hormonal nos rins — a liberação do *peptídeo natriurético atrial* — que contribui ainda mais para a excreção de líquido na urina e a normalização do volume sanguíneo.)

Todos esses mecanismos que tendem a normalizar o volume sanguíneo, após sobrecarga, atuam indiretamente como controladores de pressão, bem como do volume, porque o excesso do volume aumenta o débito cardíaco e provoca elevação da pressão arterial. Esse mecanismo reflexo do volume é discutido de novo no Capítulo 30, junto com outros mecanismos de controle do volume - sanguíneo.

Reflexo Atrial de Controle da Frequência Cardíaca (o Reflexo de Bainbridge). O aumento da pressão atrial provoca também aumento da frequência cardíaca às vezes por até 75%. Pequena parte desse aumento é causada pelo efeito direto do aumento do volume atrial que estira o nódulo sinusal: foi ressaltado, no Capítulo 10, que esse estiramento direto pode elevar a frequência cardíaca por até 15%. Aumento adicional por 40% a 60% da frequência é causado por reflexo nervoso chamado *reflexo de Bainbridge*. Os receptores de estiramento dos átrios que desencadeiam o reflexo de Bainbridge transmitem seus sinais aferentes por meio dos nervos vagos para o bulbo.

Em seguida, os sinais eferentes são transmitidos de volta pelos nervos vagos e simpáticos, aumentando a frequência cardíaca e a força de contração. Assim, esse reflexo ajuda a impedir o acúmulo de sangue nas veias, nos átrios e na circulação pulmonar.

Resposta Isquêmica do Sistema Nervoso Central — Controle da Pressão Arterial pelo Centro Vasomotor do Cérebro em Resposta à Diminuição do Fluxo Sanguíneo Cerebral

A maior parte do controle nervoso da pressão sanguínea é realizada por reflexos que se originam nos barorreceptores, nos quimiorreceptores e nos receptores de baixa pressão situados na circulação periférica, fora do cérebro. Entretanto, quando o fluxo sanguíneo para o centro vasomotor no tronco encefálico inferior diminui o suficiente para causar deficiência nutricional — ou seja, provocando *isquemia cerebral* —, os neurônios vasoconstritores e cardioaceleradores no centro vasomotor respondem de modo direto à isquemia, ficando fortemente excitados. Quando essa excitação ocorre, a pressão arterial sistêmica com frequência se eleva até os níveis máximos do bombeamento cardíaco. Acredita-se que esse efeito seja causado pela incapacidade do fluxo lento de sangue de eliminar o dióxido de carbono do centro vasomotor do tronco encefálico. Sob baixos níveis de fluxo sanguíneo, no centro vasomotor, a concentração local de dióxido de carbono aumenta de modo acentuado, exercendo efeito extremamente potente na estimulação das áreas de controle nervoso vasomotor simpático no bulbo.

É possível que outros fatores, como a formação de ácido lático e de outras substâncias ácidas no centro vasomotor, também contribuam para a acentuada estimulação e para a elevação da pressão arterial. Esse aumento em resposta à isquemia cerebral é referido como *resposta isquêmica do SNC*.

O efeito isquêmico sobre a atividade vasomotora pode elevar a pressão arterial média, de maneira espantosa, por até 10 minutos a níveis muito elevados de até 250 mmHg. *O grau de vasoconstrição simpática, causado pela intensa isquemia cerebral, é com frequência tão elevado que alguns dos vasos periféricos ficam quase ou totalmente obstruídos.* Os rins, por exemplo, muitas vezes interrompem de forma total a produção de urina, devido à constrição arteriolar renal em resposta à descarga simpática. Portanto, *a resposta isquêmica do SNC é um dos mais importantes ativadores do sistema vasoconstritor simpático*.

A Importância da Resposta Isquêmica do SNC como Regulador da Pressão Arterial. Apesar da intensidade da resposta isquêmica do SNC, ela não é significativa até que a pressão arterial caia bem abaixo da normal, até níveis de 60 mmHg ou menos, atingindo seu maior grau de estimulação sob pressões de 15 a 20 mmHg. Portanto, a resposta isquêmica do SNC não é um dos mecanismos normais de regulação da pressão arterial. Ao contrário, ela atua, na maioria das vezes, como *sistema de emergência de controle da pressão que age muito rápida e intensamente para*

impedir maior diminuição da pressão arterial, quando o fluxo sanguíneo cerebral diminui até valor muito próximo do nível letal. Esse mecanismo pode ser considerado como a “última cartada” no controle da pressão.

Reação de Cushing ao Aumento da Pressão no Encéfalo. A *reação de Cushing* é tipo especial de resposta isquêmica do SNC, resultante do aumento da pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) ao redor do cérebro na caixa craniana. Por exemplo, quando a pressão do LCR aumenta até se igualar à pressão arterial, ocorre a compressão de todo o cérebro, bem como de suas artérias, bloqueando o suprimento sanguíneo cerebral. Isso inicia a resposta isquêmica do SNC que provoca elevação da pressão arterial. Quando a pressão arterial aumenta até ficar maior que a pressão do LCR, o sangue passa novamente a fluir pelos vasos cerebrais, aliviando a isquemia. Usualmente, a pressão sanguínea atinge novo nível de equilíbrio ligeiramente maior que a pressão do LCR, permitindo o restabelecimento do fluxo sanguíneo pelo encéfalo. A reação de Cushing ajuda a proteger os centros vitais do encéfalo da perda de nutrição, nos casos em que a pressão do LCR se eleva o suficiente para comprimir as artérias cerebrais.

CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DO CONTROLE NERVOSO DA PRESSÃO ARTERIAL

Papel dos Nervos e Músculos Esqueléticos no Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial

Embora a maior parte do controle nervoso rápido da circulação seja realizada pelo sistema nervoso autônomo, existem pelo menos duas condições, nas quais os nervos e os músculos esqueléticos têm participações importantes nas respostas circulatórias.

Reflexo da Compressão Abdominal. Quando é produzido o reflexo barorreceptor ou quimiorreceptor, sinais nervosos são transmitidos ao mesmo tempo pelos nervos esqueléticos para os músculos esqueléticos do corpo, em especial para os músculos abdominais. A contração muscular provoca a compressão de todos os reservatórios venosos do abdome, ajudando a translocar seu sangue em direção ao coração, que passa a dispor de maior volume para bombear. Essa resposta geral é chamada de *reflexo da compressão abdominal*. O efeito resultante sobre a circulação é o mesmo causado pelos impulsos vasoconstritores simpáticos ao comprimirem as veias: aumento do débito cardíaco e da pressão arterial. O reflexo da compressão abdominal é provavelmente muito mais importante do que se acreditava no passado, porque bem se sabe que pessoas cujos músculos esqueléticos foram paralisados têm tendência muito maior de apresentar episódios de hipotensão que pessoas com músculos normais.

Aumento do Débito Cardíaco e da Pressão Arterial Causado pela Contração da Musculatura Esquelética durante o Exercício. Quando os músculos esqueléticos se contraem durante o exercício, comprimem os vasos sanguíneos em todo o corpo. Até mesmo a antecipação do exercício enrijece os músculos, comprimindo assim os vasos nos músculos e no abdome. Essa compressão transloca o sangue dos vasos periféricos para o coração e os pulmões e, portanto, há aumento do débito cardíaco. Esse efeito é essencial como ajuda para aumentar por cinco a sete vezes o débito cardíaco, como ocorre às vezes durante o exercício muito intenso. Esse aumento, por sua vez, é ingrediente essencial para o aumento da pressão arterial durante o exercício que, em geral, se eleva da média normal de 100 mmHg para 130 a 160 mmHg.

Ondas Respiratórias na Pressão Arterial

Em cada ciclo respiratório, a pressão arterial usualmente aumenta e diminui por 4 a 6 mmHg, de forma ondulante, provocando as *ondas respiratórias* da pressão arterial. As ondas resultam de vários efeitos diferentes, alguns tendo natureza reflexa, como os seguintes:

1. Muitos dos "sinais respiratórios", produzidos pelo centro respiratório do bulbo, "extravasam" para o centro vasomotor a cada ciclo respiratório.
2. Cada vez que a pessoa inspira, a pressão na cavidade torácica fica mais negativa, fazendo com que os vasos sanguíneos no tórax se expandam. Isso reduz a quantidade de sangue que retorna para o lado esquerdo do coração, e, assim, diminui momentaneamente o débito cardíaco e a pressão arterial.
3. As variações da pressão causadas nos vasos torácicos pela respiração podem excitar receptores de estiramento vasculares e atriais.

Embora seja difícil analisar as relações exatas de todos esses fatores causadores das ondas respiratórias da pressão, o resultado final durante a respiração normal é, em geral, aumento da pressão arterial durante a parte inicial da expiração e diminuição no restante do ciclo respiratório. Durante a respiração profunda, a pressão sanguínea pode aumentar e reduzir por até 20 mmHg em cada ciclo respiratório.

Ondas "Vasomotoras" da Pressão Arterial — Oscilação dos Sistemas de Controle Reflexo da Pressão

Frequentemente, durante o registro da pressão arterial, nota-se, além das pequenas ondas de pressão causadas pela respiração, ondas muito maiores — ocasionalmente com até 10 a 40 mmHg — que aumentam e diminuem mais lentamente que as ondas respiratórias. A duração de cada ciclo varia de 26 segundos no cão anestesiado, a 7 a 10 segundos no ser humano não anestesiado. Essas ondas são referidas como *ondas vasomotoras* ou *ondas de Mayer*. Tais registros são mostrados na Figura 18-

10, demonstrando a elevação e diminuição cíclica da pressão arterial.

A causa das ondas vasomotoras é a "oscilação reflexa" de um ou mais mecanismos nervosos de controle da pressão, entre os quais citamos a seguir.

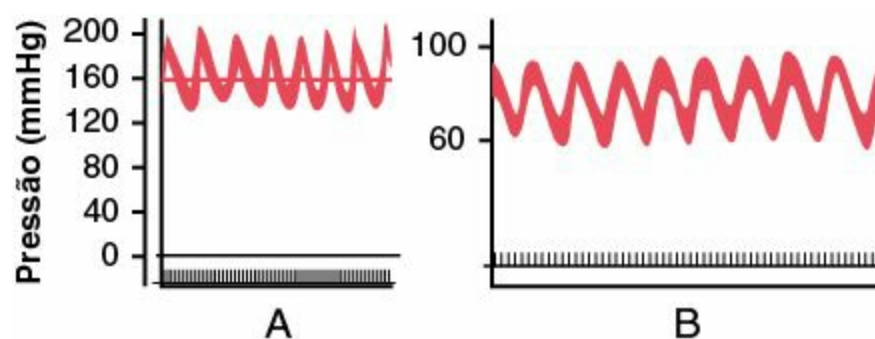



Figura 18-10. A, Ondas vasomotoras causadas pela oscilação da resposta isquêmica do SNC. **B**, Ondas vasomotoras provocadas pela oscilação do reflexo barorreceptor.

Oscilação dos Reflexos Barorreceptor e Quimiorreceptor. As ondas vasomotoras da Figura 18-10B são, com frequência, observadas nos registros experimentais de pressão, embora sejam, em geral, muito menos intensas que as mostradas na figura. Elas são causadas, em sua maior parte, por oscilação do *reflexo barorreceptor,* isto é, a alta pressão excita os barorreceptores; isso inibe o sistema nervoso simpático e reduz a pressão alguns segundos depois. A diminuição da pressão, por sua vez, reduz a estimulação de barorreceptores e permite que o centro vasomotor fique de novo ativo, elevando a pressão. A resposta não é instantânea, sendo retardada por até alguns segundos. Essa pressão elevada inicia outro ciclo, e a oscilação se mantém.

O *reflexo quimiorreceptor* também pode oscilar, gerando o mesmo tipo de ondas. Esse reflexo, em geral, oscila ao mesmo tempo que o reflexo barorreceptor. Provavelmente, ele desempenha o papel principal na geração das ondas vasomotoras, quando a pressão arterial está na faixa entre 40 e 80 mmHg, porque nesses baixos valores o controle da circulação pelos quimiorreceptores circulatórios torna-se potente, enquanto o controle pelos barorreceptores está mais fraco.

Oscilação da Resposta Isquêmica do SNC. O registro na Figura 18-10A resultou da oscilação do mecanismo de controle isquêmico da pressão pelo SNC. Nesse experimento, a pressão do LCR foi elevada para 160 mmHg, o que comprimiu os vasos cerebrais e iniciou a resposta da pressão isquêmica do SNC para 200 mmHg. Quando a pressão arterial atingiu esse valor elevado, a isquemia cerebral foi aliviada, e o sistema nervoso simpático foi inativado. Como resultado, a pressão arterial caiu rapidamente para valor muito mais baixo, provocando de novo isquemia cerebral. Esta, por sua vez, iniciou nova elevação na pressão. A isquemia foi novamente aliviada, e a pressão caiu mais uma vez. Essa resposta se repetiu de forma cíclica enquanto a pressão do LCR permaneceu elevada.

Desse modo, qualquer mecanismo reflexo de controle da pressão pode oscilar se a intensidade do *feedback* for forte o suficiente e se houver retardo entre a excitação do receptor de pressão e a subsequente resposta pressórica. As ondas vasomotoras demonstram que os reflexos nervosos que controlam a pressão arterial obedecem aos mesmos princípios aplicáveis aos sistemas mecânicos e elétricos de controle. Por exemplo, se a resposta do *feedback* for muito intensa no mecanismo de direção do piloto automático de um avião, e também houver retardo no tempo de resposta desse mecanismo, o avião oscilará para lá e para cá, em vez de seguir um curso retilíneo.

Bibliografia

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Fadel PJ, Raven PB: Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. Exp Physiol 97:39, 2012.

Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. N Engl J Med 358:615, 2008.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7:335, 2006.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511:126, 2013.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Jardine DL: Vasovagal syncope: new physiologic insights. Cardiol Clin 31:75, 2013.

Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record. Exp Physiol 91:27, 2006.

Kaufman MP: The exercise pressor reflex in animals. Exp Physiol 97:51, 2012.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. Circulation 105:2518, 2002.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.

Parati G, Esler M: The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. Eur Heart J 33:1058, 2012.

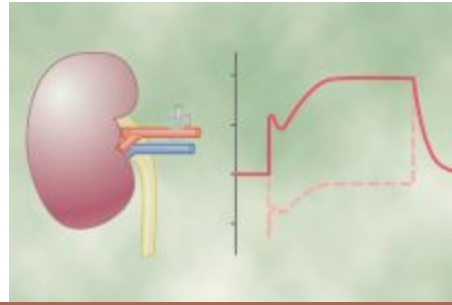
Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al: The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. Hypertension 61:5, 2013.

Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. Hypertension 50:6, 2007.

Seifer C: Carotid sinus syndrome. Cardiol Clin 31:111, 2013.

Stewart JM: Common syndromes of orthostatic intolerance. Pediatrics 131:968, 2013.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. Hypertension 48:1005, 2006.

CAPÍTULO 19

O Papel dos Rins no Controle a Longo Prazo da Pressão Arterial e na Hipertensão: O Sistema Integrado de Regulação da Pressão Arterial

O sistema nervoso simpático desempenha um papel muito importante na regulação a curto prazo da pressão arterial, grande parte por meio dos efeitos do sistema nervoso sobre a resistência e capacitância vasculares periféricas totais e também sobre a capacidade de bombeamento do coração, como discutido no Capítulo 18.

O corpo, no entanto, tem também potentes mecanismos para a regulação da pressão arterial ao longo de semanas e meses. Esse controle, a longo prazo, da pressão arterial está intimamente relacionado à homeostasia do volume de líquido corporal, determinado pelo balanço entre a ingestão e a eliminação de líquido. Para a sobrevida a longo prazo, a ingestão e a eliminação de líquido devem ser precisamente balanceadas; essa tarefa é realizada por múltiplos controles nervosos e hormonais e por sistemas de controle local nos rins, que regulam sua excreção de sal e água. Neste Capítulo discutiremos esses sistemas renais — de controle do líquido corporal, que têm papel crucial na regulação a longo prazo da pressão sanguínea.

SISTEMA RIM-LÍQUIDOS CORPORAIS PARA O CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

O sistema rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial atua lenta, mas poderosamente, como se segue: se o volume sanguíneo aumenta e a capacitância vascular não é alterada, a pressão arterial se elevará também. Essa elevação faz com que os rins excretem o volume excessivo, normalizando, assim, a pressão.

Na história filogenética do desenvolvimento animal, esse sistema rim-líquidos corporais de controle da pressão é muito antigo. Ele está totalmente operante em um dos vertebrados mais inferiores, a lampreia. Esse animal tem baixa pressão arterial, de apenas 8 a 14 mmHg, que aumenta quase em proporção direta ao seu volume sanguíneo. A lampreia ingere continuamente água salgada que é incorporada a seu sangue, aumentando o volume sanguíneo e a pressão arterial. Contudo, quando a pressão aumenta em demasia, o rim simplesmente excreta o volume excessivo pela urina, reduzindo a pressão. Sob baixas pressões, o rim excreta menos líquido do que é ingerido. Assim, como a lampreia continua a ingerir água, o volume de líquido extracelular, volume sanguíneo e -pressão são de novo aumentados.

Esse mecanismo primitivo de controle da pressão sobreviveu através das épocas quase como funciona na lampreia. No ser humano, o débito urinário de água e de sal é tão sensível, se não mais, às alterações da pressão quanto na lampreia. De fato, a elevação da pressão arterial no ser humano por apenas alguns mmHg pode duplicar o débito renal de água, um fenômeno chamado *diurese de pressão*, bem como duplicar a eliminação de sal, o que é chamado *natriurese de pressão.*

No ser humano, o sistema rim-líquidos corporais, como na lampreia, é mecanismo fundamental para o controle a longo prazo da pressão arterial. Entretanto, no decurso dos estágios da evolução, esse sistema recebeu muitos refinamentos, e o controle se tornou muito mais preciso. Um refinamento especialmente importante, como discutiremos adiante, foi a adição do mecanismo da renina-angiotensina.

Quantificação da Diurese de Pressão como Base para o Controle da Pressão Arterial

A Figura 19-1 mostra o efeito médio aproximado de diferentes níveis de pressão arterial sobre o volume do débito urinário no rim isolado, demonstrando seu aumento acentuado quando a pressão se eleva. Esse aumento é o fenômeno da *diurese de pressão.* A curva nessa figura é referida como *curva do débito urinário renal* ou *curva da função renal.* No ser humano, sob pressão arterial de 50 mmHg, o débito urinário é praticamente nulo. Sob 100 mmHg, seu valor é normal, e sob 200 mmHg é cerca de seis a oito vezes maior que o normal. Além disso, o aumento da pressão arterial não eleva apenas o débito urinário, mas provoca também elevação aproximadamente igual da eliminação de sódio, que é o fenômeno da *natriurese de pressão*.

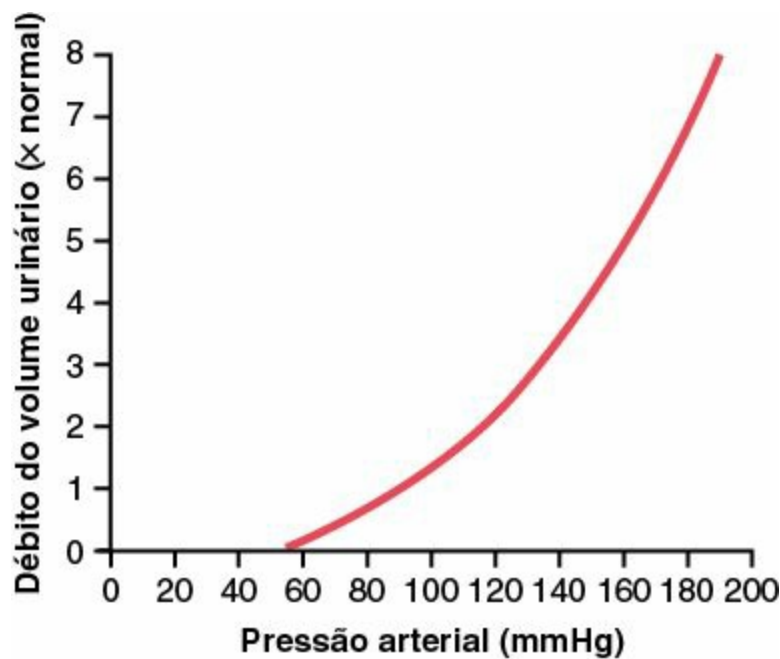



Figura 19-1. Curva típica do débito urinário renal, medido em rim isolado perfundido, mostrando a diurese de pressão quando a pressão arterial se eleva acima do normal.

Experimento Demonstrando o Sistema Rim-Líquidos Corporais para a Regulação da Pressão Arterial. A Figura 19-2 mostra os resultados de experimento em cães que tiveram todos os mecanismos reflexos de controle da pressão bloqueados. Então, a pressão arterial foi subitamente elevada pela infusão intravenosa de 400 mL de sangue. Note a elevação rápida do débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal e o aumento da pressão arterial média para 205 mmHg, 115 mmHg acima do nível de repouso. Na curva central, é mostrado o efeito dessa elevação da pressão sobre o débito urinário, que aumentou por 12 vezes. Junto com essa enorme perda de líquido na urina, o débito cardíaco e a pressão arterial retornaram ao normal na hora seguinte. Assim, é possível notar a extrema capacidade dos rins de eliminar o excesso de líquido corporal em resposta à alta pressão arterial, e por esse modo normalizá-la.

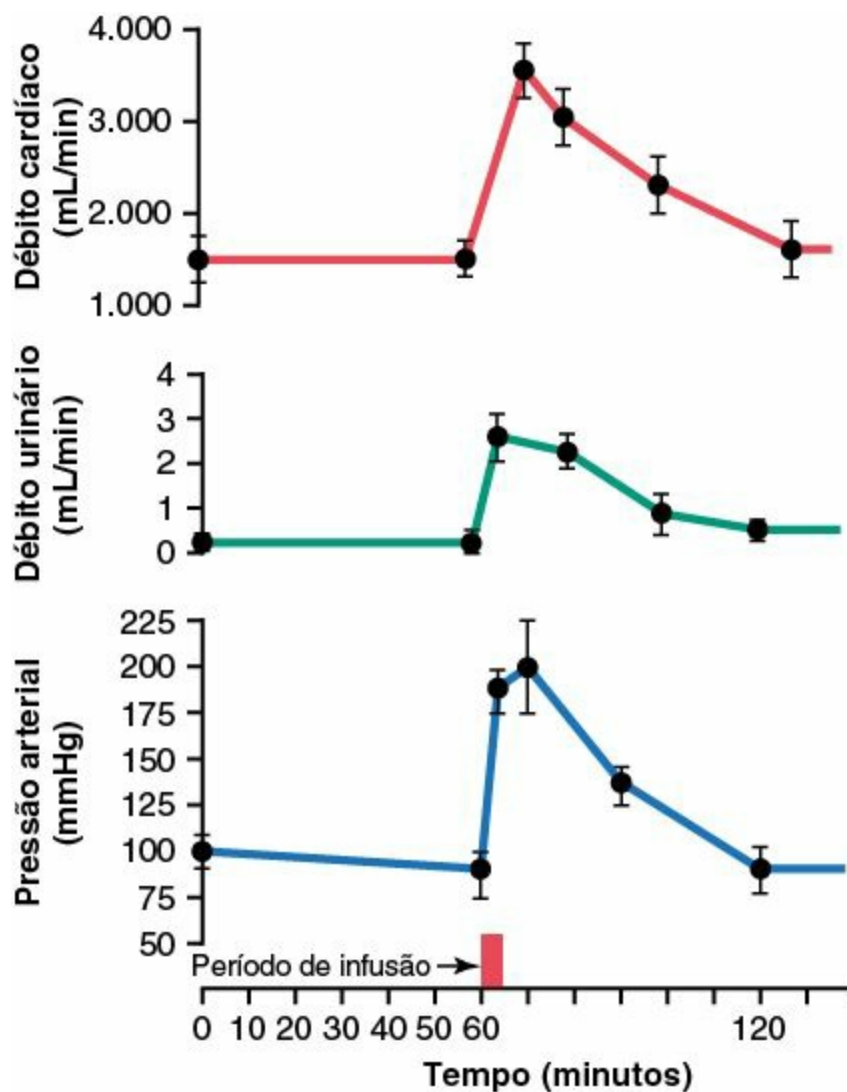



Figura 19-2. Aumentos do débito cardíaco, do débito urinário e da pressão arterial, causados pelo aumento no volume sanguíneo em cães cujos mecanismos nervosos de controle da pressão foram bloqueados. Esta figura mostra o retorno da pressão arterial ao normal após cerca de 1 hora de perda de líquido pela urina. *(Cortesia do Dr. William Dobbs.)*

O Mecanismo Rim-Líquido Corporal Proporciona um Ganho de Feedback Quase Infinito para o Controle da Pressão Arterial a Longo Prazo. A Figura 19-3 mostra o método gráfico que pode ser usado para analisar o controle da pressão arterial pelo sistema rim-líquidos corporais. Essa análise se baseia em duas curvas distintas que se cruzam: (1) a curva do débito renal de água e sal, em resposta à elevação da pressão arterial, que é a mesma curva de débito renal mostrada na Figura 19-1; e (2) a linha que representa a ingestão total de água e de sal.

Durante período prolongado, o débito de água e de sal deve se igualar à ingestão. Além disso, o único ponto no gráfico da Figura 19-3**,** no qual o débito se iguala à ingestão, é onde as duas curvas se cruzam, referido como *ponto de equilíbrio.* Agora, vejamos o que acontece se a pressão arterial fica acima ou abaixo do ponto de equilíbrio.

Inicialmente, admita-se que a pressão arterial se eleve para 150 mmHg. Nesse nível, o débito renal de água e sal é cerca de três vezes maior que a ingestão. Portanto, o corpo perde líquido, e o volume sanguíneo e a pressão arterial diminuem. Além disso, esse “equilíbrio negativo” de líquido não cessará até que a pressão *caia* até atingir precisamente o ponto de equilíbrio. De fato, mesmo quando

a pressão arterial é apenas 1 mmHg maior que a do ponto de equilíbrio, ainda ocorre perda de água e de sal pouco maior que a ingestão, de modo que a pressão continua a cair por mais 1 mmHg, *até que, por fim, retorne ao valor preciso do ponto de equilíbrio*.

Se a pressão arterial cair abaixo do ponto de equilíbrio, a ingestão de água e de sal passa a ser maior que o débito. Portanto, o volume do líquido corporal aumenta junto com o volume sanguíneo, e a pressão arterial se eleva de novo até atingir o ponto de equilíbrio. Esse retorno da pressão arterial *sempre ao ponto de equilíbrio é o princípio da resposta por* feedback *quase infinito*, para a regulação da pressão arterial pelo mecanismo rim-líquidos corporais.

Dois Determinantes-Chave da Pressão Arterial a Longo Prazo. Na Figura 19-3 é possível ver que dois fatores básicos determinam o nível da pressão arterial a longo prazo.

Desde que as duas curvas representando (1) o débito renal de sal e de água; e (2) a ingestão de sal e de água permaneçam de modo preciso como estão na Figura 19-3, a pressão arterial média, por fim, se ajustará em 100 mmHg, que é o nível da pressão arterial representado pelo ponto de equilíbrio nessa figura. Além disso, existem apenas dois modos pelos quais a pressão desse ponto de equilíbrio pode variar do nível de 100 mmHg. Um deles é pelo deslocamento do nível de pressão da curva do débito renal de sal e água, e o outro é a modificação do nível da curva de ingestão de sal e de água. Assim, simplificadamente, os dois determinantes principais do nível da pressão arterial a longo prazo são:

1. O grau de desvio da pressão na curva do débito renal de água e de sal.
2. O nível de ingestão de água e de sal.

O funcionamento desses dois determinantes de controle da pressão arterial é mostrado na Figura 19-4. Na Figura 19-4A, alguma anormalidade renal causou o deslocamento de 50 mmHg da curva de débito renal na direção das altas pressões (para a direita). Note que o ponto de equilíbrio também se deslocou para 50 mmHg acima do normal. Consequentemente, pode-se afirmar que, se a curva de débito renal se deslocar para novo nível de pressão, a pressão arterial também seguirá para esse novo nível em poucos dias.

A Figura 19-4B mostra como a alteração do nível de ingestão de sal e de água também pode influenciar a pressão arterial. Nesse caso, o nível de ingestão aumentou quatro vezes, e o ponto de equilíbrio foi deslocado para o nível de pressão de 160 mmHg, 60 mmHg acima do valor normal. Ao contrário do caso anterior, a diminuição do nível de ingestão reduziria a pressão arterial.

Assim, é *impossível alterar a pressão arterial média a longo prazo* sem alterar um ou os dois determinantes básicos da pressão arterial a longo prazo — (1) o nível de ingestão de sal e de água; ou (2) o grau do deslocamento da curva de função renal ao longo do eixo de pressão. Entretanto, se qualquer um desses determinantes for alterado, percebe-se que a pressão arterial é regulada em novo nível, onde as duas novas curvas se cruzam.

No entanto, na maioria das pessoas, a curva da função renal é muito mais pronunciada que o ilustrado na Figura 19-4 e as alterações na ingestão de sal apresentam um efeito moderado na pressão arterial, tal como será discutido na seção seguinte.

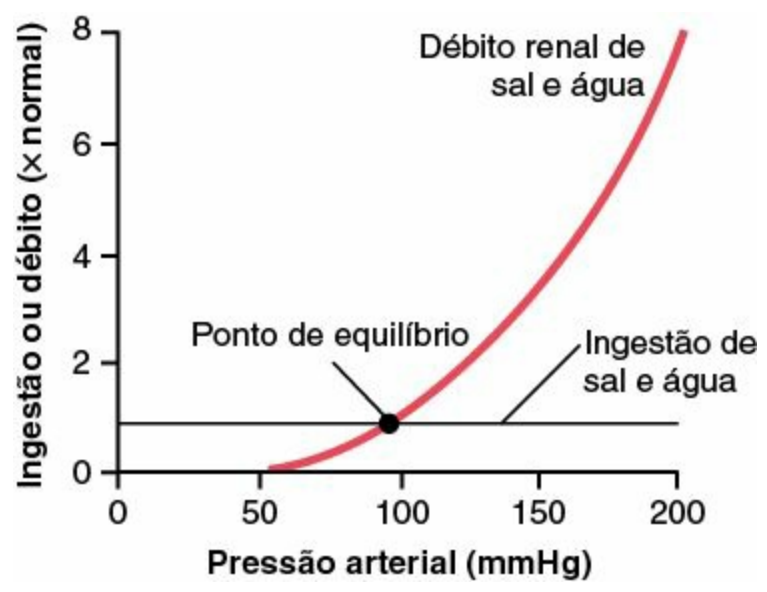



Figura 19-3. Análise da regulação da pressão arterial pela equalização da "curva de débito renal" com a "curva de ingestão de sal e de água". O ponto de equilíbrio representa o nível no qual a pressão arterial será regulada. (A pequena quantidade de sal e água perdida por vias não renais será ignorada nesta e em outras figuras semelhantes neste Capítulo.)

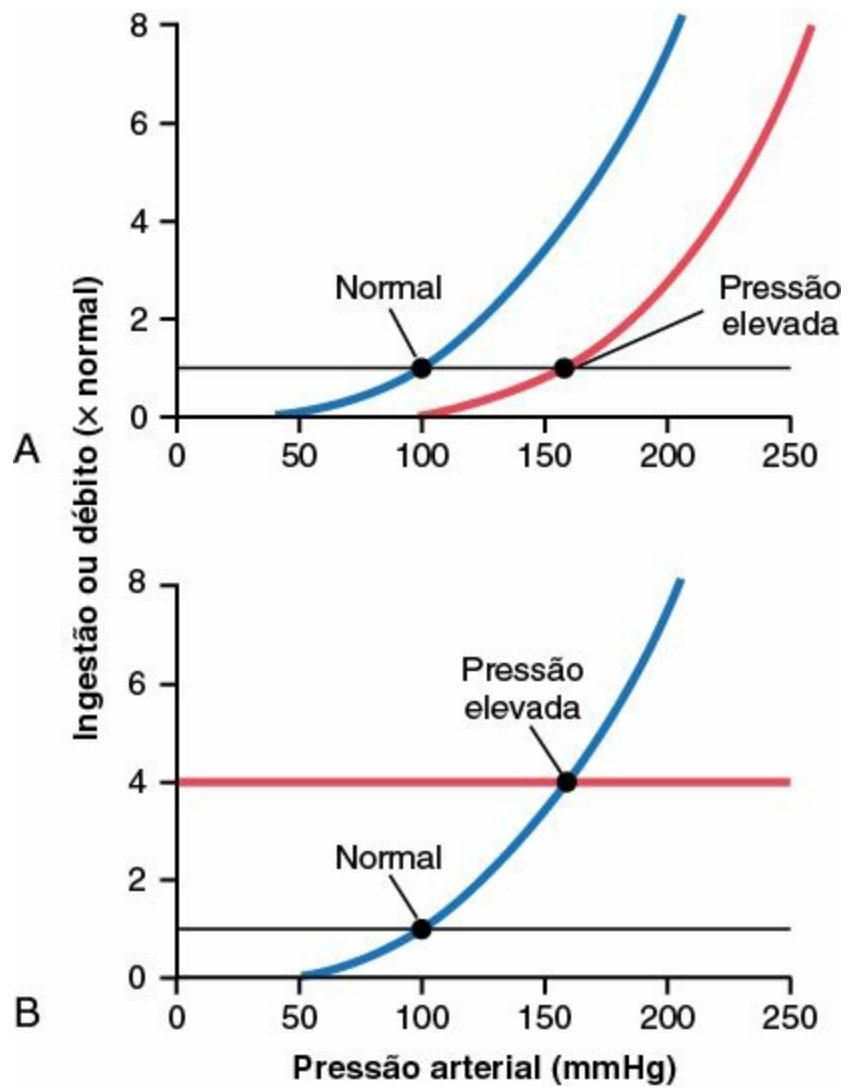



Figura 19-4. Duas maneiras pelas quais a pressão arterial pode ser elevada. **A**, Pelo deslocamento da curva de débito renal para a direita, em direção a novo nível de pressão ou **B**, pelo aumento da ingestão de sal e água.

A Curva de Débito Renal Crônico É Muito Mais Íngreme do que a Curva Aguda. Característica importante da natriurese da pressão (e diurese da pressão) é que variações crônicas da pressão arterial, com duração de dias ou meses, exercem efeito muito maior no débito renal de sal e água do que o observado durante variações agudas da pressão (Fig. 19-5). Assim, quando os rins estão funcionando normalmente, a *curva do débito renal crônico* é bem mais íngreme do que a curva aguda.

Os efeitos potentes do aumento crônico da pressão arterial no débito urinário ocorrem porque a pressão aumentada tem efeitos, não apenas hemodinâmicos diretos na excreção renal como também efeitos indiretos, mediados por alterações nervosas e hormonais que acontecem quando a pressão sanguínea é aumentada. Por exemplo, a pressão arterial aumentada diminui a atividade do sistema nervoso simpático e de vários hormônios, tais como angiotensina II e aldosterona, que tendem a reduzir a excreção renal de sal e de água. A atividade reduzida desses sistemas *antinatriuréticos*, portanto, amplifica a eficácia da natriurese e da diurese de pressão no aumento da excreção de sal e água, durante aumentos crônicos na pressão arterial (veja Capítulos 28 e 30 para discussão mais aprofundada).

Inversamente, quando a pressão arterial é reduzida, o sistema nervoso simpático é ativado, e a formação de hormônios antinatriuréticos é aumentada, somando-se ao efeito direto na redução da pressão de diminuir o débito renal de água e sal. Essa combinação de efeitos diretos da pressão nos rins e efeitos indiretos da pressão no sistema nervoso simpático, bem como em vários sistemas hormonais, tornam a natriurese e a diurese da pressão extremamente potentes no controle de longa duração da pressão arterial e do volume dos líquidos corporais.

A importância da influência nervosa e hormonal na natriurese da pressão é especialmente evidente durante alterações crônicas da ingestão de sódio. Se os rins e os mecanismos nervosos e hormonais estão funcionando normalmente, aumentos crônicos da ingestão de sal e de água, para valores até seis vezes maiores do que o normal, costumam estar associados apenas com pequenos aumentos da pressão arterial. Note que o equilíbrio da pressão sanguínea no ponto B da curva é aproximadamente o mesmo do ponto A, o ponto de equilíbrio da ingestão normal de sal. Inversamente, a diminuição da ingestão de sódio e água para valores abaixo de um sexto do normal na maioria das vezes tem efeito muito baixo na pressão arterial. Assim, dizem que muitas pessoas são *insensíveis ao sal,* porque grandes variações na ingestão de sal não alteram a pressão sanguínea por mais do que alguns mmHg.

Indivíduos com danos renais ou com secreção excessiva de hormônios antinatriuréticos, tais como angiotensina II ou aldosterona, no entanto, podem ser *sensíveis ao sal* com curva de débito renal atenuada similar à curva aguda mostrada na Figura 19-5. Nesses casos, mesmo aumentos moderados

na ingestão de sal podem causar elevação significativa da pressão arterial.

Alguns dos fatores que podem fazer com que a pressão arterial seja sensível ao sal incluem perda de néfrons funcionais devido à lesão renal ou formação excessiva de hormônios antinatriuréticos, tais como angiotensina II ou aldosterona. Por exemplo, a redução cirúrgica da massa renal ou lesão do rim, devido à hipertensão, ao diabetes e às diversas doenças renais, causa maior sensibilidade às alterações da ingestão de sal. Nesses casos, aumentos maiores do que o normal na pressão arterial são necessários para elevar o débito renal, o suficiente, para manter o balanço entre ingestão e eliminação de sal e água.

Existem evidências de que a alta ingestão de sal a longo prazo, durando por muitos anos, pode de fato lesar os rins e, eventualmente, tornar a pressão sanguínea mais sensível ao sal. Iremos discutir a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal em pacientes com hipertensão mais adiante, neste Capítulo.

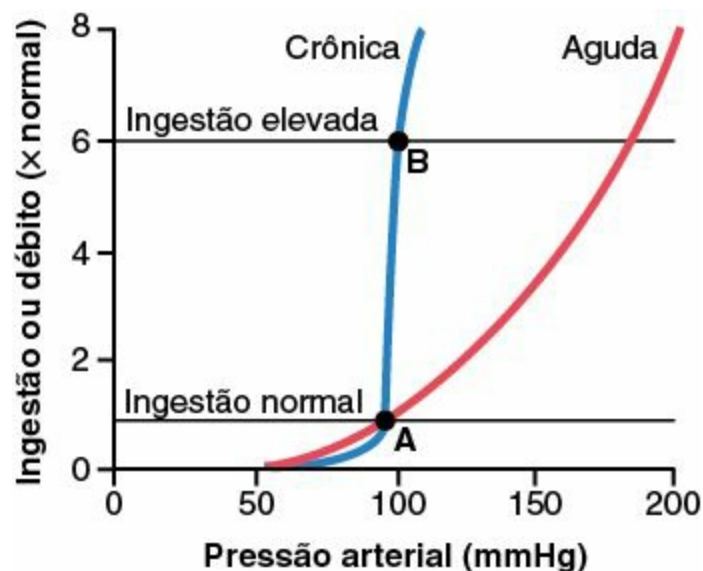



Figura 19-5. Curvas de débito renal agudo e crônico. Sob condições estáveis (*steady-state conditions*), a eliminação de sal e água é igual à ingestão de sal e água. **A** e **B,** Representam os pontos de equilíbrio para regulação de longo prazo da pressão arterial, quando a ingestão de sal é normal ou seis vezes maior do que a normal, respectivamente. Por causa da inclinação da curva de débito renal crônico, o aumento da ingestão de sal ocasiona somente pequenas mudanças na pressão arterial. Em pessoas com a função renal comprometida, a inclinação da curva de débito renal pode diminuir similarmente à curva aguda, resultando em aumento da sensibilidade da pressão arterial a mudanças na ingestão de sal.

Incapacidade da Resistência Periférica Total Aumentada de Elevar a Pressão Arterial a Longo Prazo se a Ingestão de Líquido e a Função Renal não se Alterarem

Este é o momento para que o leitor perceba se realmente entendeu o mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão arterial. Relembrando a equação básica que afirma que — a *pressão arterial* é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total* —, fica evidente que o aumento na resistência periférica total deveria elevar a pressão arterial. De fato, *quando a resistência periférica total se eleva de forma aguda,* a pressão arterial aumenta de

imediato. Entretanto, se os rins continuarem a funcionar normalmente, a elevação aguda da pressão arterial, em geral, não é mantida. Ao contrário, retorna ao normal em cerca de um dia. Por quê?

A razão para esse fenômeno é que o aumento da resistência vascular nos vasos sanguíneos, em qualquer parte do corpo *exceto nos rins,* não altera o ponto de equilíbrio do controle da pressão sanguínea, que é ditado pelos rins (**Figs.** 19-3 e 19-4). Ao contrário, os rins começam de imediato a responder à alta pressão arterial, provocando diurese e natriurese de pressão. Após algumas horas, grande quantidade de sal e de água é eliminada pelo corpo, e esse processo se mantém até que a pressão arterial retorne ao nível da pressão em equilíbrio. Nesse ponto, a pressão arterial é normalizada e o volume de líquido extracelular e de sangue diminui para níveis abaixo do normal.

Como prova do princípio de que alterações da resistência periférica total não afetam o nível da pressão arterial a longo prazo, se a função renal não for alterada, estude cuidadosamente a Figura 19-6. Essa figura mostra os valores aproximados do débito cardíaco e da pressão arterial em diferentes condições clínicas, nas quais a *resistência periférica total a longo prazo* está muito menor ou muito maior que a normal, mas a excreção renal de sal e de água está normal. Note que em todas essas diferentes condições clínicas a pressão arterial está normal.

É necessária atenção neste momento em nossa discussão. Muitas vezes, quando a resistência periférica total aumenta, *ela também aumenta a resistência vascular intrarrenal ao mesmo tempo*, o que altera a função dos rins, podendo causar hipertensão por deslocar a curva de função renal para nível mais alto de pressão, do modo mostrado na Figura 19-4A. Veremos um exemplo desse mecanismo mais adiante, neste Capítulo, quando discutirmos a hipertensão ocasionada por mecanismos vasoconstritores. Entretanto, *o aumento da resistência renal* é o fator causal, e *não a resistência periférica total elevada* — distinção muito importante.

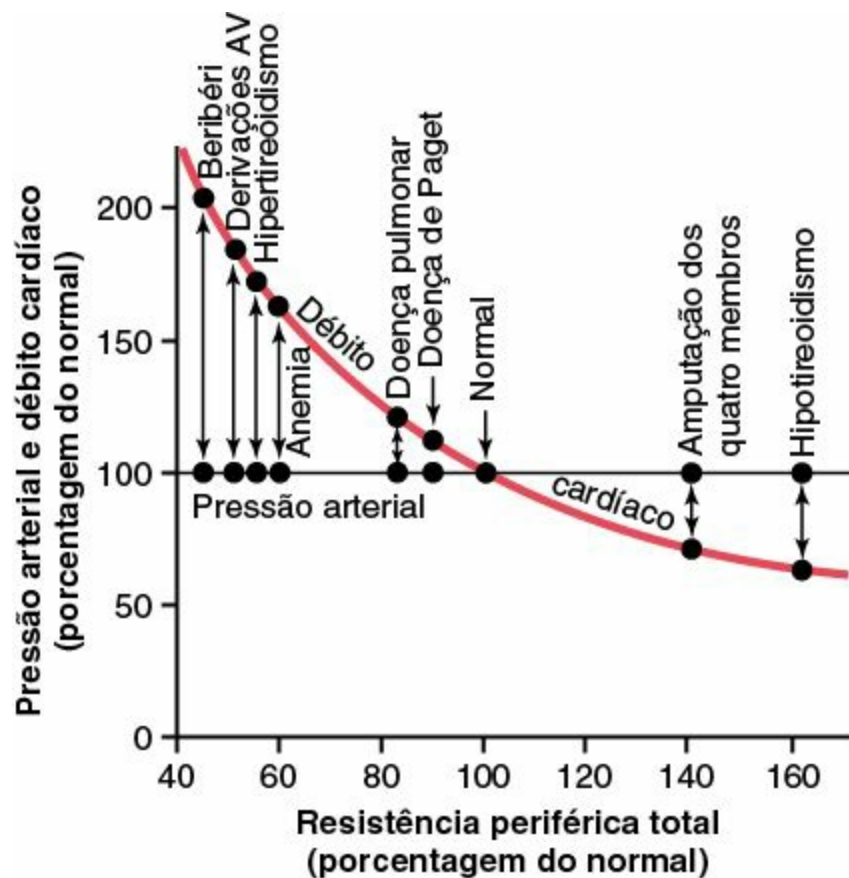



Figura 19-6. Relações da resistência periférica total com os níveis da pressão arterial a longo prazo e do débito cardíaco em diferentes anormalidades clínicas. Nessas condições, os rins estavam funcionando normalmente. Note que a alteração da resistência periférica total em todo o corpo provocou diferentes mudanças iguais e opostas no débito cardíaco, mas em todas as situações não afetou a pressão arterial. AV, arteriovenoso. *(Modificada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

O Aumento do Volume de Líquido Pode Elevar a Pressão Arterial por Aumentar o Débito Cardíaco ou a Resistência Periférica Total

O mecanismo geral pelo qual o aumento do volume do líquido extracelular pode elevar a pressão arterial, se a capacidade vascular não for aumentada ao mesmo tempo, é mostrado na Figura 19-7. Os eventos sequenciais são: (1) elevação do volume do líquido extracelular; (2) elevação do volume sanguíneo; (3) aumento da pressão média de enchimento da circulação; que (4) eleva o retorno venoso para o coração; (5) aumentando o débito cardíaco; e que (6) aumenta a pressão arterial. A elevação da pressão arterial, por sua vez, aumenta a excreção real de sal e água e pode fazer voltar para quase normal o volume do líquido extracelular, se a função renal estiver normal.

Note, em especial nesse esquema, os dois modos pelos quais o aumento no débito cardíaco pode elevar a pressão arterial. Um deles é o efeito direto do débito cardíaco sobre a pressão, e o outro é efeito indireto que eleva a resistência vascular periférica total, por meio da *autorregulação* do fluxo sanguíneo. O segundo efeito será explicado a seguir.

Relembrando o Capítulo 17, notamos que, quando sangue em excesso flui pelo tecido, a vasculatura tecidual local se contrai, normalizando o fluxo sanguíneo. Esse fenômeno é referido como “autorregulação”, significando simplesmente a regulação do fluxo sanguíneo pelo próprio tecido.

Quando o aumento do volume sanguíneo eleva o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo se eleva em todos os tecidos do corpo; assim, esse mecanismo de autorregulação contrai os vasos sanguíneos em todo o corpo, o que, por sua vez, eleva a resistência periférica total.

Por fim, como a pressão arterial é igual ao *débito cardíaco* multiplicado pela *resistência periférica total*, o aumento secundário desta, resultante do mecanismo de autorregulação, contribui, de forma importante, para a elevação da pressão arterial. Por exemplo, aumento de apenas 5% a 10% do débito cardíaco pode elevar a pressão arterial do valor médio normal de 100 mmHg para até 150 mmHg. De fato, o aumento discreto do débito cardíaco não é com muita frequência mensurável.

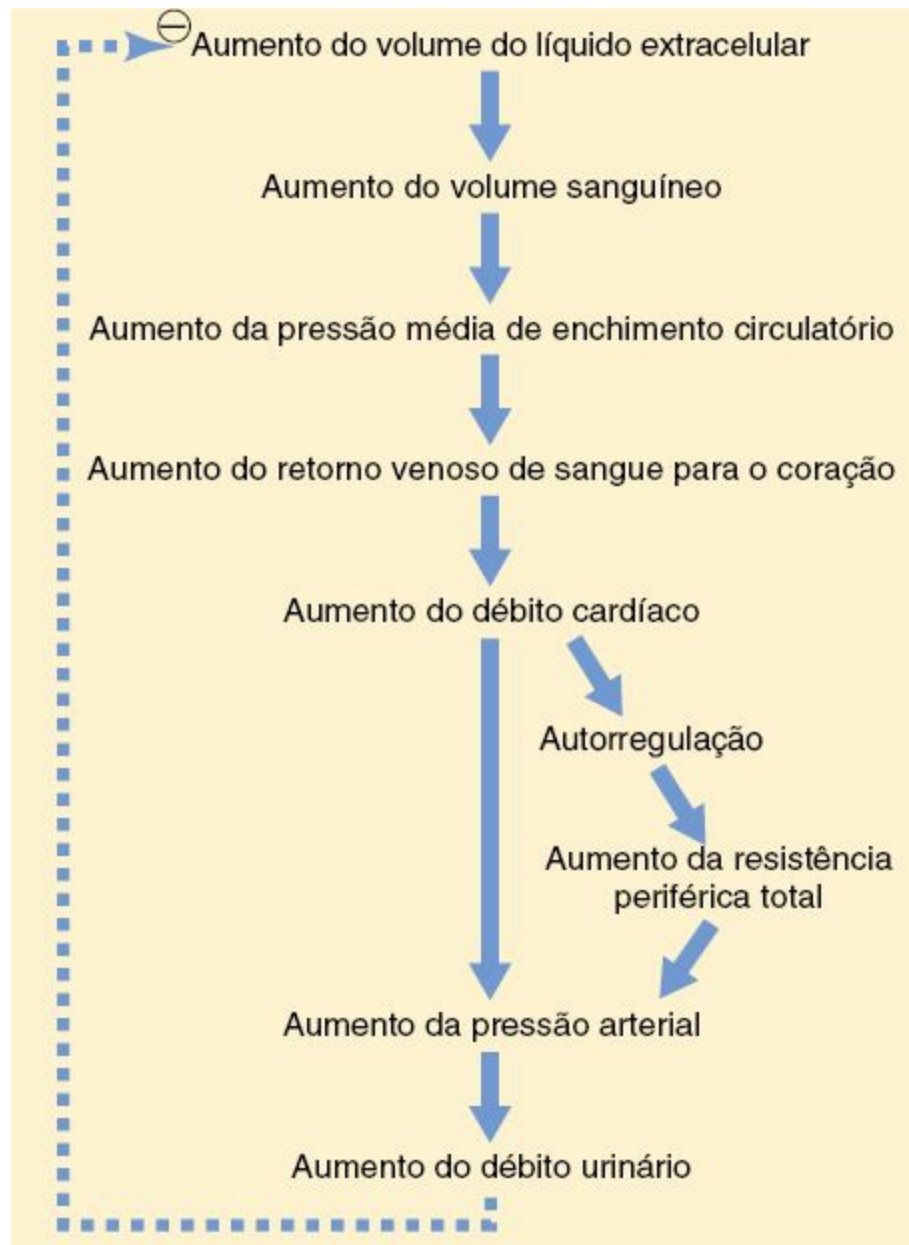



Figura 19-7. Estágios sequenciais pelos quais o aumento do volume do líquido extracelular eleva a pressão arterial. Note, especialmente, que o aumento do débito cardíaco produz tanto um *efeito direto* de elevação da pressão arterial, como *efeito indireto* pelo aumento primeiro da resistência periférica total.

A Importância do Sal (NaCl) no Esquema Rim-Líquidos Corporais para o Controle da Pressão Arterial

Embora a discussão até este ponto tenha enfatizado a importância do volume de líquido na regulação da pressão arterial, estudos experimentais mostraram que o aumento da ingestão de sal tem probabilidade muito maior de elevar a pressão arterial que a elevação da ingestão de água. O motivo desse achado é que a água pura é normalmente excretada pelos rins, com quase a mesma rapidez com que é ingerida, o que não ocorre com o sal. O acúmulo de sal no corpo também eleva, de modo indireto, o volume de líquido extracelular por dois motivos básicos:

1. Quando ocorre excesso de sal no líquido extracelular, a osmolalidade do líquido aumenta, o que estimula o centro da sede no encéfalo, fazendo com que a pessoa beba quantidade maior de água para normalizar a concentração extracelular de sal. Isso eleva o volume do líquido extracelular.
2. O aumento da osmolalidade, causado pelo sal em excesso no líquido extracelular, estimula também o mecanismo secretor do hipotálamo-hipófise posterior, que passa a liberar maior quantidade de *hormônio antidiurético*. (Isso é discutido no Cap. 29.) Esse hormônio faz com que os rins reabsorvam quantidade muito aumentada de água pelos túbulos renais, reduzindo o volume excretado de urina e elevando o volume do líquido extracelular.

Assim, por essas razões importantes, a quantidade de sal acumulada no corpo é o principal determinante do volume do líquido extracelular. Como apenas pequenos aumentos do volume do líquido extracelular e do sangue podem, com frequência, elevar muito a pressão arterial, se a capacidade vascular não aumentar ao mesmo tempo, o acúmulo extra de pequena quantidade de sal no corpo pode acarretar elevação considerável da pressão arterial. Entretanto, isso somente é verdade quando a acumulação de excesso de sal leva a um aumento no volume sanguíneo e se, ao mesmo tempo, não eleva a capacidade vascular.

Como discutido antes, o aumento da ingestão de sal, na ausência da função renal comprometida ou formação excessiva de hormônios antinatriuréticos, em geral não eleva muito a pressão arterial, pois os rins rapidamente eliminam o excesso de sal e o volume sanguíneo dificilmente é alterado.

A Hipertensão Crônica (Pressão Sanguínea Alta) é Causada pelo Déficit da Função Renal

Quando se afirma que a pessoa tem *hipertensão* crônica (ou “pressão alta”), isso significa que sua *pressão arterial média* é maior que o limite superior da medida aceita como normal. A pressão arterial *média* acima de 110 mmHg (o valor normal é cerca de 90 mmHg) é considerada hipertensiva. (Esse nível de pressão *média* ocorre quando a pressão sanguínea *diastólica* é maior que aproximadamente 90 mmHg e a pressão *sistólica* é maior que 135 mmHg.) Na hipertensão grave, a pressão arterial *média* pode se elevar para 150 a 170 mmHg, com pressão *diastólica* de até 130 mmHg e pressão *sistólica* atingindo, ocasionalmente, até 250 mmHg.

Mesmo a elevação moderada da pressão arterial causa redução da expectativa de vida. Sob

pressões extremamente altas, isto é, pressões arteriais médias 50% ou mais acima do normal, a expectativa de vida é de poucos anos, a menos que a pessoa seja tratada adequadamente. Os efeitos letais da hipertensão ocorrem por três modos principais:

1. O trabalho cardíaco excessivo leva à insuficiência cardíaca e à doença coronariana precoces, frequentemente causando a morte por ataque cardíaco.
2. A alta pressão frequentemente lesa vaso sanguíneo cerebral importante, ocasionando a morte de grandes partes do cérebro, é um *infarto cerebral*. Clinicamente, ele é chamado "acidente vascular cerebral" (AVC). Conforme a parte afetada do cérebro, o AVC pode ser fatal ou provocar paralisia, demência, cegueira ou muitos outros distúrbios cerebrais graves.
3. A pressão alta quase sempre lesa os rins, produzindo muitas áreas de destruição renal e, por fim, insuficiência renal, uremia e morte.

O estudo de tipo de hipertensão, chamado "hipertensão por sobrecarga de volume", foi crucial para o entendimento do papel do mecanismo rim-líquidos corporais, para a regulação da pressão arterial. A hipertensão por sobrecarga de volume é causada pelo acúmulo de líquido extracelular no corpo, e alguns exemplos são relatados a seguir.

Hipertensão Experimental por Sobrecarga de Volume Ocasionada pela Redução da Massa Renal com um Aumento Simultâneo na Ingestão de Sal. A Figura 19-8 mostra experimento típico que apresenta hipertensão por sobrecarga de volume em grupo de cães com remoção de 70% de sua massa renal. No primeiro círculo branco da curva, os dois polos de um dos rins foram removidos, já no segundo círculo branco, todo o rim oposto foi removido, deixando os animais com apenas 30% de massa renal normal. Note que a remoção dessa massa renal elevou a pressão arterial por apenas 6 mmHg em média. Então, os cães receberam solução salina, em vez de água para beber. Como a solução *salina* não satisfaz a sede, os cães ingeriram volume duas a quatro vezes maior que o normal, e após alguns dias a pressão arterial média aumentou para cerca de 40 mmHg acima do normal. Após 2 semanas, os cães receberam água normal, em vez da solução salina; e a pressão se normalizou dentro de 2 dias. Por fim, ao final do experimento, os cães receberam novamente a solução salina e, dessa vez, a pressão aumentou com rapidez muito maior para um nível elevado, o que revela, de novo, a hipertensão por sobrecarga de volume.

Se o leitor considerar outra vez os determinantes básicos da regulação da pressão arterial a longo prazo, torna-se aparente por que ocorreu hipertensão no experimento de sobrecarga de volume da ilustrado na Figura 19-8. Inicialmente, a redução da massa renal para 30% da normal diminuiu muito a capacidade dos rins de excretar sal e água. Assim, essas substâncias se acumularam no corpo e em poucos dias elevaram a pressão arterial até o nível suficiente para excretar o excesso ingerido de sal e água.

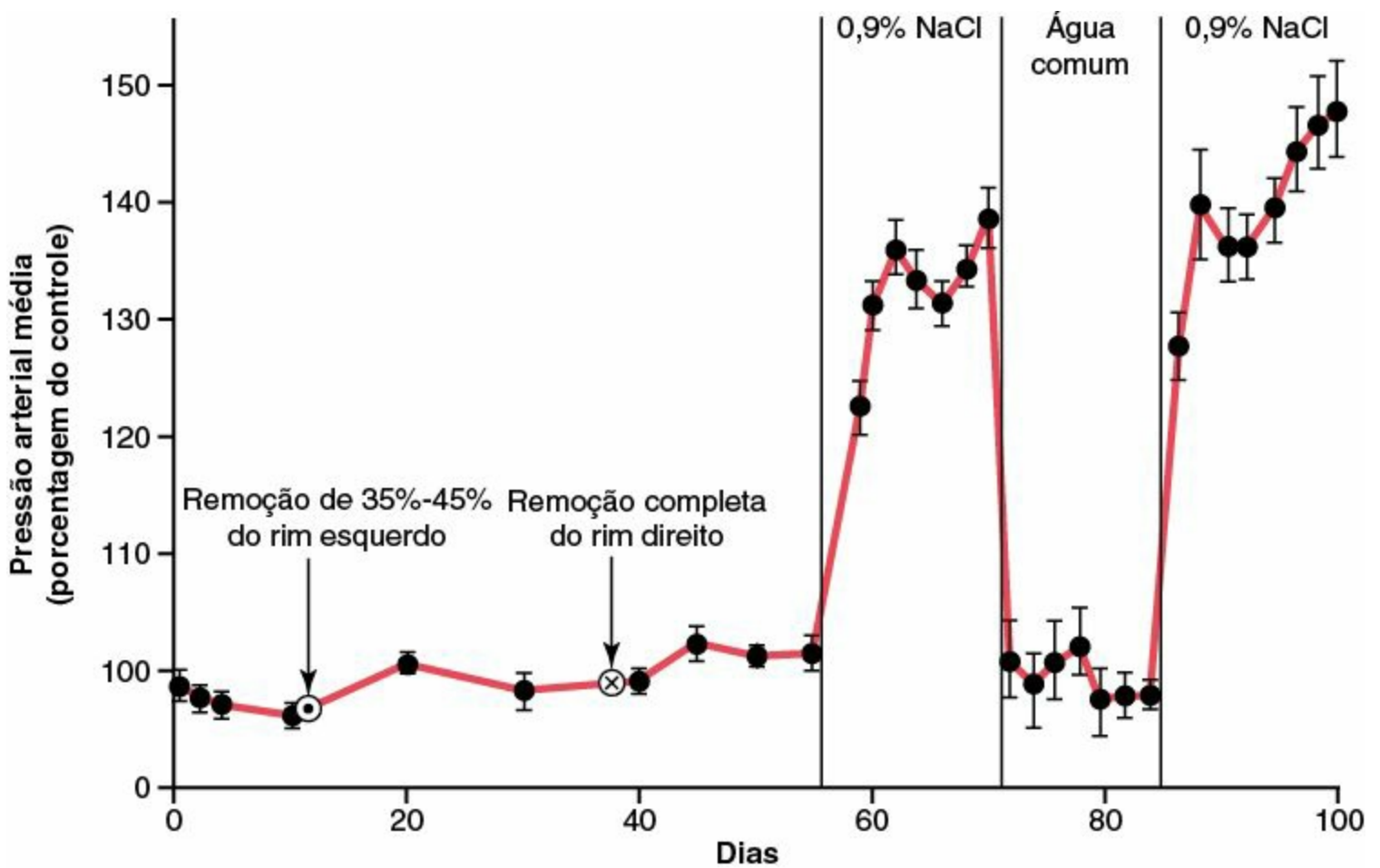



Figura 19-8. Efeito médio sobre a pressão arterial da ingestão de solução salina a 0,9%, em vez de água, em quatro cães com 70% de seu tecido renal removido. *(Modificada de Langston JB, Guyton AC, Douglas BH, et al: Effect of changes in salt intake on arterial pressure and renal function in partially nephrectomized dogs. Circ Res 12:508, 1963. Com a permissão da American Heart Association, Inc.)*

Alterações Sequenciais da Função Circulatória durante o Desenvolvimento de Hipertensão por Sobrecarga de Volume. É especialmente instrutivo estudar as alterações sequenciais da função circulatória durante o desenvolvimento progressivo da hipertensão por sobrecarga de volume. A Figura 19-9 mostra essas alterações. Aproximadamente, uma semana antes do ponto "0", a massa renal havia sido reduzida para apenas 30% do normal. Então, nesse ponto, a ingestão de sal e água foi aumentada para cerca de seis vezes o normal e mantida subsequentemente nesse nível. O efeito agudo foi o aumento do volume de líquido extracelular, do volume sanguíneo e do débito cardíaco para 20% a 40% acima do normal. Ao mesmo tempo, a pressão arterial começou a se elevar, mas inicialmente não tanto quanto o volume de líquido e o débito cardíaco. A razão para essa elevação mais lenta da pressão arterial pode ser entendida pela análise da curva da resistência periférica total, que mostra *diminuição* inicial. Essa redução foi causada pelo mecanismo barorreceptor, discutido no Capítulo 18, que transientemente atenuou a elevação da pressão. Entretanto, após 2 a 4 dias, os barorreceptores se adaptaram e não foram mais capazes de impedir o aumento da pressão. Nesse momento, a pressão arterial havia se elevado, ao máximo, devido ao aumento do débito cardíaco, embora a resistência periférica total ainda estivesse em nível quase

normal.

Após essas alterações agudas iniciais nas variáveis circulatórias, alterações secundárias mais prolongadas ocorreram nas semanas seguintes. Entre elas, foi de modo especialmente importante o *aumento progressivo da resistência periférica total*, ao mesmo tempo em que o *débito cardíaco se reduziu praticamente ao normal*, em grande parte, como resultado do mecanismo de *autorregulação do fluxo sanguíneo a longo prazo,* discutido em detalhes no Capítulo 17 e no início deste Capítulo. Ou seja, depois que a grande elevação do débito cardíaco produziu a hipertensão, o fluxo sanguíneo excessivo pelos tecidos provocou a constrição progressiva das arteríolas locais, retornando os fluxos sanguíneos locais dos tecidos do corpo e também o débito cardíaco aos valores normais, enquanto provocava, simultaneamente, a *elevação secundária da resistência periférica total*.

Note que os volumes do líquido extracelular e do sangue retornaram praticamente ao normal junto com a redução do débito cardíaco. Esse desfecho resultou de dois fatores: primeiro, porque o aumento na resistência arteriolar reduziu a pressão capilar, permitindo que o líquido nos espaços teciduais fosse reabsorvido para o sangue. Segundo, porque a pressão arterial elevada fez com que os rins excretassem o excesso de líquido que se havia acumulado de início no corpo.

Várias semanas após o início da sobrecarga de volume. Encontramos os seguintes efeitos:

1. Hipertensão.
2. Aumento acentuado da resistência periférica total.
3. Normalização quase total do volume do líquido extracelular, do volume sanguíneo e do débito cardíaco.

Por conseguinte, pode-se dividir a hipertensão por sobrecarga de volume em dois estágios sequenciais. O primeiro estágio resulta do aumento do volume de líquido, causando elevação do débito cardíaco. Essa elevação medeia a hipertensão. O segundo é caracterizado pela alta pressão arterial e alta resistência periférica total, com retorno do débito cardíaco para níveis tão próximos do normal que as técnicas habituais de medida com frequência não conseguem detectar qualquer elevação de seu valor.

Assim, o aumento da resistência periférica total na hipertensão por sobrecarga de volume ocorre após o desenvolvimento da hipertensão e, portanto, é secundário a ela e não a sua causa.

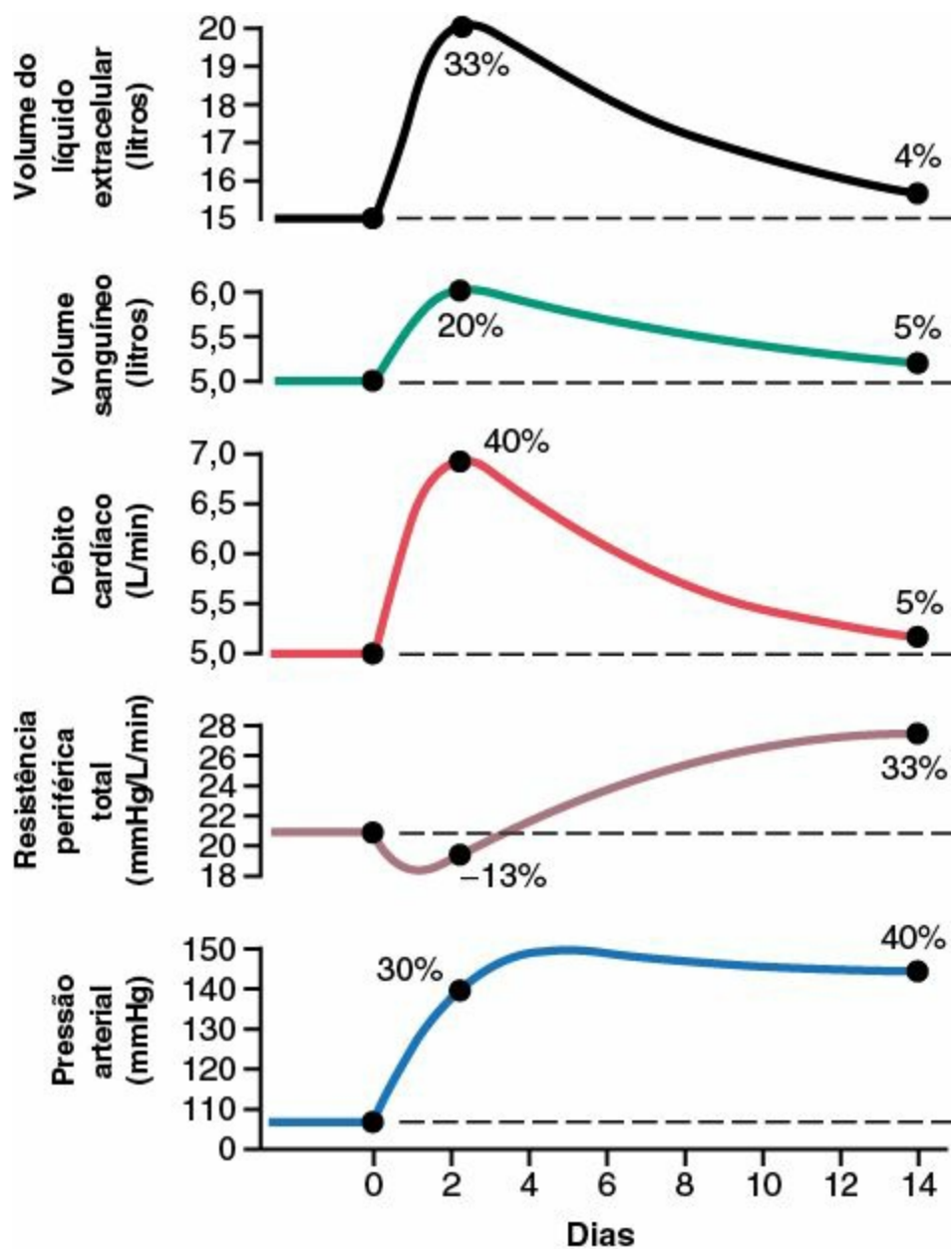



Figura 19-9. Alterações progressivas em variáveis importantes do sistema circulatório durante as primeiras semanas de *hipertensão por sobrecarga de volume*. Note especialmente o aumento inicial do débito cardíaco como a causa básica da hipertensão. Subsequentemente, o mecanismo de autorregulação retorna o débito cardíaco quase ao normal, enquanto causa ao mesmo tempo *aumento secundário da resistência periférica total*. *(Modificada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

Hipertensão por Sobrecarga de Volume em Pacientes que não Têm Rins, mas que São Mantidos por Rim Artificial

Quando um paciente é mantido sob terapia de substituição renal, é especialmente importante manter seu volume de líquido corporal no nível normal mediante a remoção de uma quantidade apropriada de água e sal, cada vez que o paciente é submetido à diálise. Se essa etapa não for efetuada e se permite que o volume do líquido extracelular aumente, isso resulta, de modo quase invariável, em hipertensão, precisamente, da forma demonstrada na Figura 19-9, isto é, o débito cardíaco de início aumenta, causando hipertensão. Então, o mecanismo de autorregulação normaliza o débito cardíaco, enquanto provoca aumento secundário da resistência periférica total. Assim, ao final, a hipertensão

ocasionada parece ser do tipo de alta resistência periférica, embora a causa inicial seja a acumulação de um excesso de volume.

Hipertensão Causada por Excesso de Aldosterona

Outro tipo de hipertensão, por sobrecarga de volume, é causado por excesso de aldosterona no corpo ou ocasionalmente por excesso de outros tipos de esteroides. Pequeno tumor em uma das glândulas adrenais, por vezes, secreta grande quantidade de aldosterona, condição referida como "aldosteronismo primário". Como discutido nos Capítulos 28 e 30, a aldosterona aumenta a intensidade da reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais, reduzindo sua eliminação dessas substâncias na urina e aumentando o volume do sangue e do líquido extracelular. Consequentemente, a hipertensão se desenvolve. Além disso, se a ingestão de sal for aumentada ao mesmo tempo, a hipertensão fica ainda mais intensa. Se a condição persistir por meses ou anos, a pressão arterial excessiva com muita frequência causa alterações patológicas nos rins, fazendo-os reter ainda mais sal e água além do que é retido pela ação direta da aldosterona. Assim, a hipertensão é agravada até ao ponto de se tornar letal.

Mais uma vez, nos estágios iniciais desse tipo de hipertensão, o débito cardíaco está aumentado, mas nos estágios mais avançados fica normal, enquanto a resistência periférica total é aumentada de forma secundária, como explicado antes neste Capítulo, em relação à hipertensão primária por sobrecarga de volume.

O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA: SEU PAPEL NO CONTROLE DA PRESSÃO ARTERIAL

Além da capacidade dos rins de controlar a pressão arterial por meio de alterações do volume do líquido extracelular, os rins têm também outro potente mecanismo de controle da pressão: o chamado sistema renina-angiotensina.

A *renina* é enzima proteica liberada pelos rins quando a pressão arterial cai para níveis muito baixos. Sua resposta consiste em elevar a pressão arterial de diversos modos, contribuindo para a correção da queda inicial da pressão.

Componentes do Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-10 mostra as etapas funcionais pelas quais o sistema renina-angiotensina contribui para a regulação da pressão arterial.

A renina é sintetizada e armazenada em forma inativa chamada *pró-renina* nas *células justaglomerulares* (células JG) dos rins. As células JG são células musculares lisas modificadas,

situadas principalmente *nas paredes das arteríolas aferentes imediatamente proximais aos glomérulos.* Quando a pressão arterial cai, reações intrínsecas dos rins fazem com que muitas das moléculas de pró-renina nas células JG sejam clivadas, liberando renina. A maior parte da renina é liberada no sangue que perfunde os rins para circular pelo corpo inteiro. Entretanto, pequenas quantidades de renina permanecem nos líquidos locais dos rins onde exercem diversas funções intrarrenais.

A renina é enzima, e não substância vasoativa. Como mostrado no esquema da Figura 19-10, ela age enzimaticamente sobre outra proteína plasmática, a globulina referida como *substrato de renina* (ou *angiotensinogênio*), liberando peptídeo com 10 aminoácidos, a *angiotensina I.* A angiotensina I tem ligeiras propriedades vasoconstritoras, mas não suficientes para causar alterações significativas na função circulatória. A renina persiste no sangue por 30 minutos a 1 hora e continua a causar a formação de angiotensina durante todo esse tempo.

Alguns segundos após a formação de angiotensina I, dois aminoácidos adicionais são removidos da angiotensina I, formando o peptídeo de oito aminoácidos *angiotensina II*. Essa conversão ocorre, em grande parte, nos pulmões, enquanto o sangue flui por seus pequenos vasos catalisados pela *enzima conversora de angiotensina* presente no endotélio dos vasos pulmonares. Outros tecidos, tais como rins e vasos sanguíneos, também contêm enzimas conversoras e, portanto, formam localmente angiotensina II.

A angiotensina II é vasoconstritor extremamente potente, e ela afeta a função circulatória por outros modos. Entretanto, ela persiste no sangue por apenas 1 ou 2 minutos por ser rapidamente inativada por múltiplas enzimas sanguíneas e teciduais, coletivamente chamadas de *angiotensinases*.

A angiotensina II exerce dois efeitos principais capazes de aumentar a pressão arterial. O primeiro, a *vasoconstrição em muitas áreas do corpo*, ocorre com muita rapidez. A vasoconstrição se dá, de modo muito intenso, nas arteríolas e com intensidade muito menor nas veias. A constrição das arteríolas aumenta a resistência periférica total, elevando, dessa forma, a pressão arterial, como mostrado na parte inferior do esquema da Figura 19-10. Além disso, a leve constrição das veias promove o aumento do retorno venoso do sangue para o coração, contribuindo para o maior bombeamento cardíaco contra a pressão elevada.

O segundo meio principal, pelo qual a angiotensina II eleva a pressão arterial, é a *diminuição da excreção de sal e de água* pelos rins. Essa ação eleva lentamente o volume do líquido extracelular, o que aumenta a pressão arterial durante as horas e dias subsequentes. Esse efeito a longo prazo, agindo pelo mecanismo de controle do volume do líquido extracelular, é ainda mais potente que a vasoconstrição aguda na elevação eventual da pressão arterial.

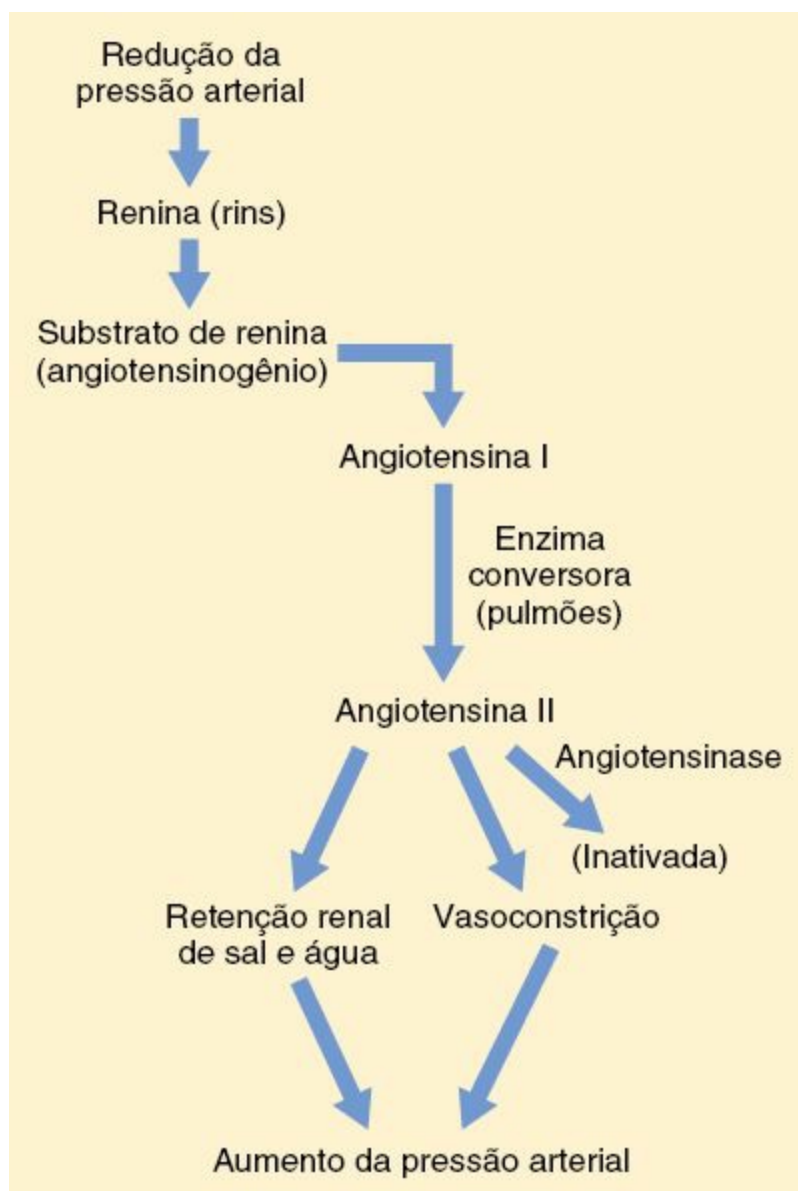



Figura 19-10. Mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina para o controle da pressão arterial.

Rapidez e Intensidade da Resposta Pressórica Vasoconstritora ao Sistema Renina-Angiotensina

A Figura 19-11 mostra experimento, demonstrando o efeito da hemorragia sobre a pressão arterial em duas condições distintas: (1) com funcionamento do sistema renina-angiotensina; e (2) sem seu funcionamento (o sistema foi interrompido por anticorpo bloqueador de renina). Note que, após a hemorragia — suficiente para causar diminuição da pressão arterial para 50 mmHg —, a pressão arterial se elevou novamente para 83 mmHg, quando o sistema renina-angiotensina estava funcional. Ao contrário, elevou-se apenas para 60 mmHg quando o sistema estava bloqueado. Esse fenômeno mostra que o sistema renina-angiotensina é suficientemente potente para elevar a pressão arterial, no mínimo, até a metade do normal alguns minutos após hemorragia intensa. Portanto, em alguns casos, esse pode ser o mecanismo salvador da vida para o corpo, em especial no choque circulatório.

Note também que o sistema vasoconstritor renina-angiotensina precisa de cerca de 20 minutos para ser ativado. Desse modo, seu controle da pressão arterial é mais lento que os reflexos nervosos e o

sistema simpático norepinefrina-epinefrina.

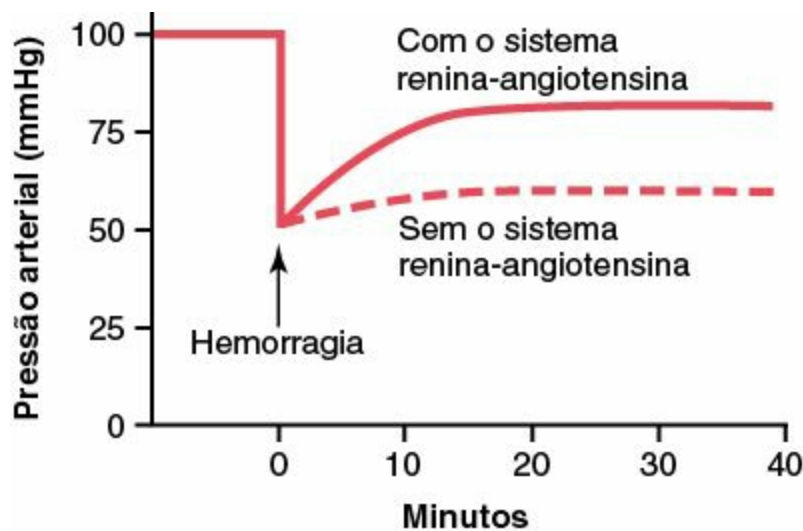



Figura 19-11. Efeito compensador da pressão do sistema vasoconstritor de renina-angiotensina após hemorragia intensa. *(Desenhada de experimentos do Dr. Royce Brough.)*

A Angiotensina II Causa Retenção Renal de Sal e Água: Um Meio Importante para o Controle da Pressão Arterial a Longo Prazo

A angiotensina II faz com que os rins retenham sal e água por dois meios principais:

1. Atuando diretamente sobre os rins para provocar retenção de sal e de água.
2. Fazendo com que as glândulas adrenais secretem aldosterona que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais.

Assim, quando quantidades excessivas de angiotensina II circulam no sangue, todo o mecanismo renal a longo prazo para o controle dos líquidos corporais é automaticamente ajustado para manter a pressão arterial acima da normal.

Mecanismos dos Efeitos Renais Diretos da Angiotensina II Causadores da Retenção Renal de Sal e de Água. A angiotensina exerce diversos efeitos diretos, que fazem com que os rins retenham sal e água. Um deles é a constrição das arteríolas renais, o que diminui o fluxo sanguíneo pelos rins. O lento fluxo sanguíneo reduz a pressão nos capilares peritubulares, provocando a rápida reabsorção de líquido pelos túbulos. A angiotensina II tem também importantes ações diretas sobre as células tubulares para aumentar a reabsorção de sal e de água, como discutido no Capítulo 28. Os efeitos combinados da angiotensina II podem reduzir por vezes o débito urinário para menos que um quinto do normal.

A Angiotensina II Aumenta a Retenção de Sal e Água pelos Rins ao Estimular a Aldosterona. A angiotensina II é também um dos mais potentes estimuladores da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais, como discutiremos em relação à regulação dos líquidos

corporais, no Capítulo 30, e em relação à função das glândulas adrenais, no Capítulo 78. Assim, quando o sistema renina-angiotensina é ativado, a intensidade da secreção de aldosterona, em geral, também aumenta; uma importante função subsequente da aldosterona é a de causar elevação acentuada da reabsorção de sódio pelos túbulos renais, elevando sua concentração no líquido extracelular. Essa elevação causa a retenção de água, como explicado antes, aumentando o volume do líquido extracelular e provocando, de forma secundária, maior elevação da pressão arterial a longo prazo.

Desse modo, tanto o efeito direto da angiotensina sobre os rins quanto seu efeito por meio da aldosterona são importantes no controle da pressão arterial a longo prazo. Entretanto, uma pesquisa em nosso laboratório sugeriu que o efeito direto da angiotensina sobre os rins seja talvez três ou mais vezes mais potente que o efeito indireto por meio da aldosterona — embora este seja o mais conhecido.

Análise Quantitativa das Alterações da Pressão Arterial Causadas pela Angiotensina II. A Figura 19-12 mostra a análise quantitativa do efeito da angiotensina sobre o controle da pressão arterial. Essa figura mostra duas curvas da função renal, bem como a linha representativa no nível normal da ingestão de sódio. A curva da função renal da esquerda foi obtida em cães, cujo sistema renina-angiotensina havia sido bloqueado pelo fármaco inibidor da enzima conversora de angiotensina, que bloqueia a conversão de angiotensina I em angiotensina II. A curva da direita foi obtida em cães infundidos continuamente com angiotensina II, em nível cerca de 2,5 vezes maior que o normal de formação de angiotensina no sangue. Note o desvio da curva de débito renal para níveis mais elevados de pressão sob a influência da angiotensina II. Esse desvio é causado pelos efeitos diretos da angiotensina II sobre os rins e pelo efeito indireto por meio da secreção de aldosterona, conforme já explicado.

Por fim, note os dois pontos de equilíbrio, o primeiro na ausência de angiotensina, correspondendo à pressão arterial de 75 mmHg, e o segundo, sob níveis elevados de angiotensina, correspondente à pressão arterial de 115 mmHg. Como consequência, a retenção de sal e de água, causada pela angiotensina, pode ter efeito potente de provocar a elevação crônica da pressão arterial.

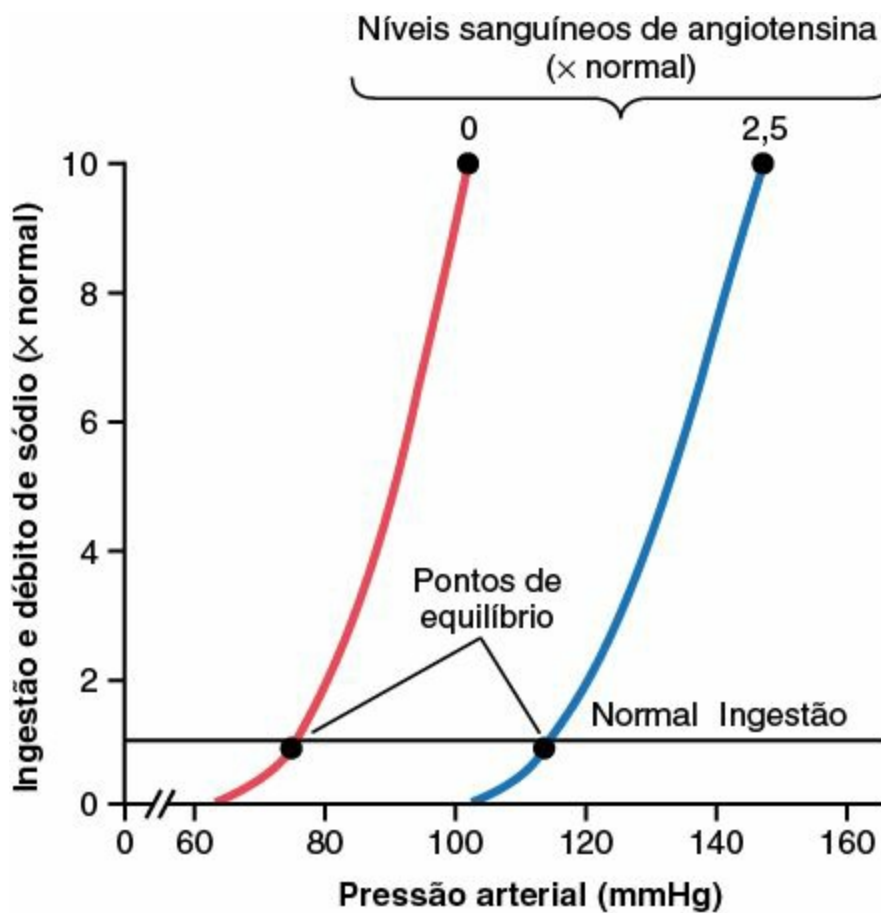



Figura 19-12. Efeito de dois níveis sanguíneos de angiotensina II sobre a curva do débito renal, mostrando a regulação da pressão arterial no ponto de equilíbrio de 75 mmHg, quando o nível de angiotensina II está baixo, e de 115 mmHg quando o nível de angiotensina II está alto.

O Papel do Sistema Renina-Angiotensina na Manutenção da Pressão Arterial Normal a Despeito de Grandes Variações na Ingestão de Sal

Uma das mais importantes funções do sistema renina-angiotensina é a de permitir que a pessoa ingira quantidades muito pequenas ou muito grandes de sal, sem apresentar grandes variações do volume do líquido extracelular ou da pressão arterial. Essa função é explicada pelo esquema da Figura 19-13, que mostra o efeito inicial do aumento da ingestão de sal como sendo o de elevar o volume do líquido extracelular que, por sua vez, aumenta a pressão arterial. Então, a pressão arterial elevada aumenta o fluxo sanguíneo pelos rins, além de outros efeitos, reduz a secreção de renina para nível muito mais baixo e provoca, sequencialmente, a redução da retenção renal de sal e água, a quase normalização do volume do líquido extracelular e, por fim, a quase normalização da pressão arterial. Assim, o sistema renina-angiotensina é mecanismo de *feedback* automático, que contribui para a manutenção da pressão arterial em níveis próximos aos normais, mesmo quando a ingestão de sal é aumentada. Ao contrário, quando a ingestão de sal diminui para abaixo da normal ocorrem efeitos opostos.

Para enfatizar a eficácia do sistema renina-angiotensina no controle da pressão arterial quando o sistema funciona normalmente, a pressão se eleva por não mais do que 4 a 6 mmHg em resposta ao

aumento de 100 vezes na ingestão de sal (Fig. 19-14). Ao contrário, quando o sistema renina-angiotensina é bloqueado e impede-se a supressão habitual da formação de angiotensina, o mesmo aumento da ingestão de sal provoca, às vezes, elevação de até 10 vezes maior da pressão, até 50 a 60 mmHg. Quando se reduz a ingestão de sal até apenas 1/10 parte do normal, a pressão arterial quase não se altera enquanto o sistema renina-angiotensina funciona normalmente. Entretanto, se a formação de angiotensina II é bloqueada com um inibidor da enzima conversora da angiotensina, a pressão arterial reduz-se de forma importante ao diminuir a ingestão de sal (Fig. 19-14). Assim, o sistema renina-angiotensina é talvez o sistema mais potente do organismo para acomodar amplas variações na ingestão de sal, com alterações mínimas na pressão arterial.

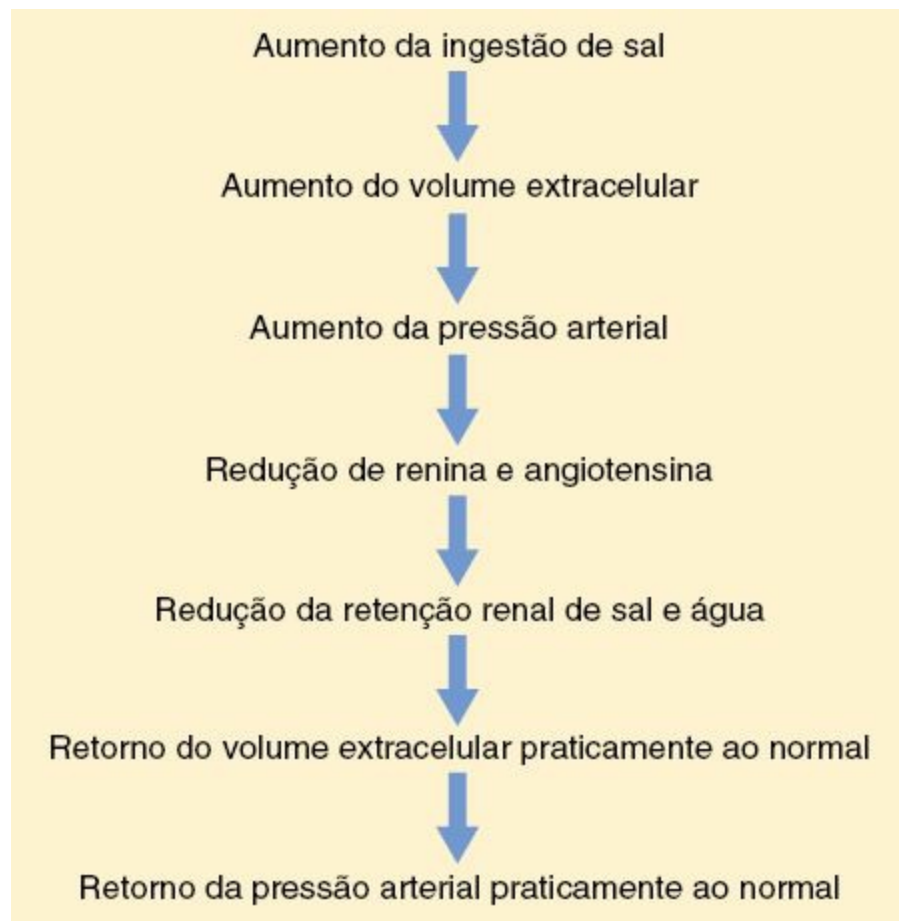



Figura 19-13. Eventos sequenciais por meio dos quais a ingestão de sal aumenta a pressão arterial, mas a redução por *feedback* da atividade do sistema renina-angiotensina praticamente a normaliza.

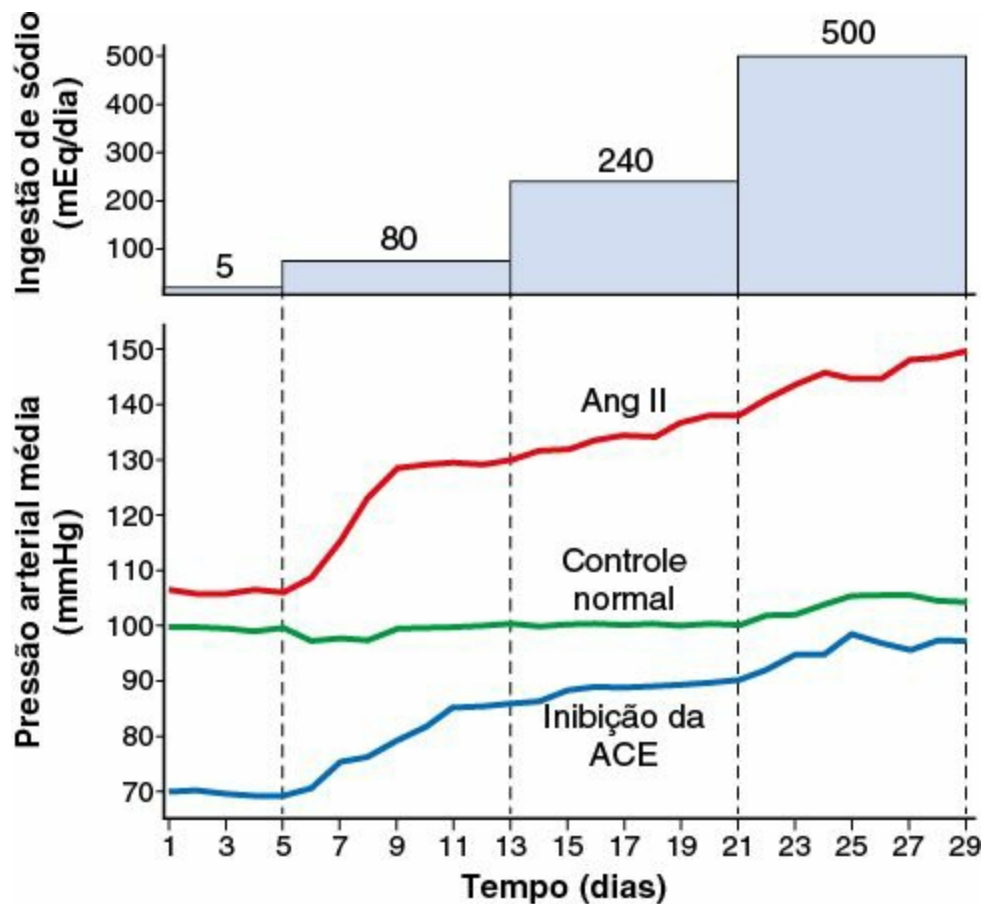



Figura 19-14. Alterações na pressão arterial média durante alterações crônicas na ingestão de sódio em cães normais de controle e em cães tratados com um inibidor da enzima conversora da angiotensina (*ACE*) para bloquear a formação de angiotensina II (*Ang II*) ou infundidos com Ang II para evitar a supressão de Ang II. A ingestão de sódio foi aumentada por etapas desde um nível baixo de 5 mmol/dia a 80, 240 e 500 mmol/dia durante 8 dias em cada nível. *(Modificada de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Blood pressure and renal function during chronic changes in sodium intake: role of angiotensin. Am J Physiol 239:F271, 1980.)*

Tipos de Hipertensão em que Ocorre Participação da Angiotensina: Hipertensão Causada por um Tumor Secretor de Renina ou por Isquemia Renal

Ocasionalmente, ocorre um tumor das *células JG* secretoras de renina, secretando enorme quantidade dessa substância; como consequência, é formada quantidade igualmente grande de angiotensina II. Em todos os pacientes, nos quais esse fenômeno ocorreu, desenvolveu-se hipertensão grave. Além disso, quando grande quantidade de angiotensina II é infundida continuamente em animais durante dias ou semanas, também se desenvolve grave hipertensão a longo prazo.

Já notamos que a angiotensina II pode elevar a pressão arterial por duas maneiras:

1. Pela constrição das arteríolas em todo o organismo, aumentando, assim, a resistência periférica total e a pressão arterial; esse efeito ocorre segundos após o início da infusão de angiotensina.
2. Por meio da retenção renal de sal e água; após alguns dias, essa ação também provoca hipertensão, sendo essa a principal causa da continuação da pressão elevada a longo prazo.

Hipertensão de Goldblatt de "Rim Único". Quando um dos rins é removido e um constritor é

colocado na artéria renal do rim remanescente, como mostrado na Figura 19-15, o efeito imediato é a pressão muito diminuída na artéria renal além do constritor, como indicado pela linha tracejada na figura. Então, após segundos a minutos, a pressão arterial sistêmica começa a se elevar, o que continua a acontecer durante muitos dias. A pressão, em geral, aumenta rapidamente na primeira hora mais ou menos, e esse efeito é seguido por elevação adicional mais lenta durante os dias seguintes. Quando a pressão arterial *sistêmica* atinge seu novo nível estável, a pressão arterial *renal* (a curva tracejada na figura) estará praticamente normalizada. A hipertensão provocada por esse meio é designada como *hipertensão de Goldblatt de "rim único"*, em homenagem ao Harry Goldblatt, que foi o primeiro a estudar as características quantitativas importantes da hipertensão ocasionada por constrição da artéria renal.

A elevação inicial da pressão arterial na hipertensão de Goldblatt é causada pelo mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina, isto é, devido ao baixo fluxo sanguíneo pelo rim após a constrição aguda da artéria renal, grande quantidade de renina é secretada pelo rim, como mostrado pela curva mais inferior da Figura 19-14, isto aumenta a angiotensina II e a aldosterona no sangue. A angiotensina, por sua vez, eleva de forma aguda a pressão arterial. A secreção de renina aumenta até seu máximo depois de cerca de 1 hora, mas praticamente se normaliza após 5 a 7 dias, porque a pressão arterial *renal* também se elevou até o normal, assim o rim não está mais isquêmico.

A segunda elevação da pressão arterial é causada pela retenção de sal e de água pelo rim isquêmico (que também é estimulado pela angiotensina II e pela aldosterona). Em 5 a 7 dias, o volume do líquido corporal aumenta o suficiente para elevar a pressão arterial até seu novo nível estável. O valor quantitativo desse novo nível da pressão é determinado pelo grau de constrição da artéria renal, isto é, a pressão aórtica deve se elevar até que a pressão arterial distal ao constritor seja suficiente para provocar débito urinário normal.

Cenário similar ocorre em pacientes com estenose da artéria renal de único rim remanescente, como ocorre algumas vezes após a pessoa receber um rim transplantado. Inclusive, aumentos funcionais ou fisiológicos da resistência de arteríolas renais, devido à aterosclerose ou aos níveis excessivos de vasoconstritores, podem provocar hipertensão pelos mesmos mecanismos da constrição da principal artéria renal.

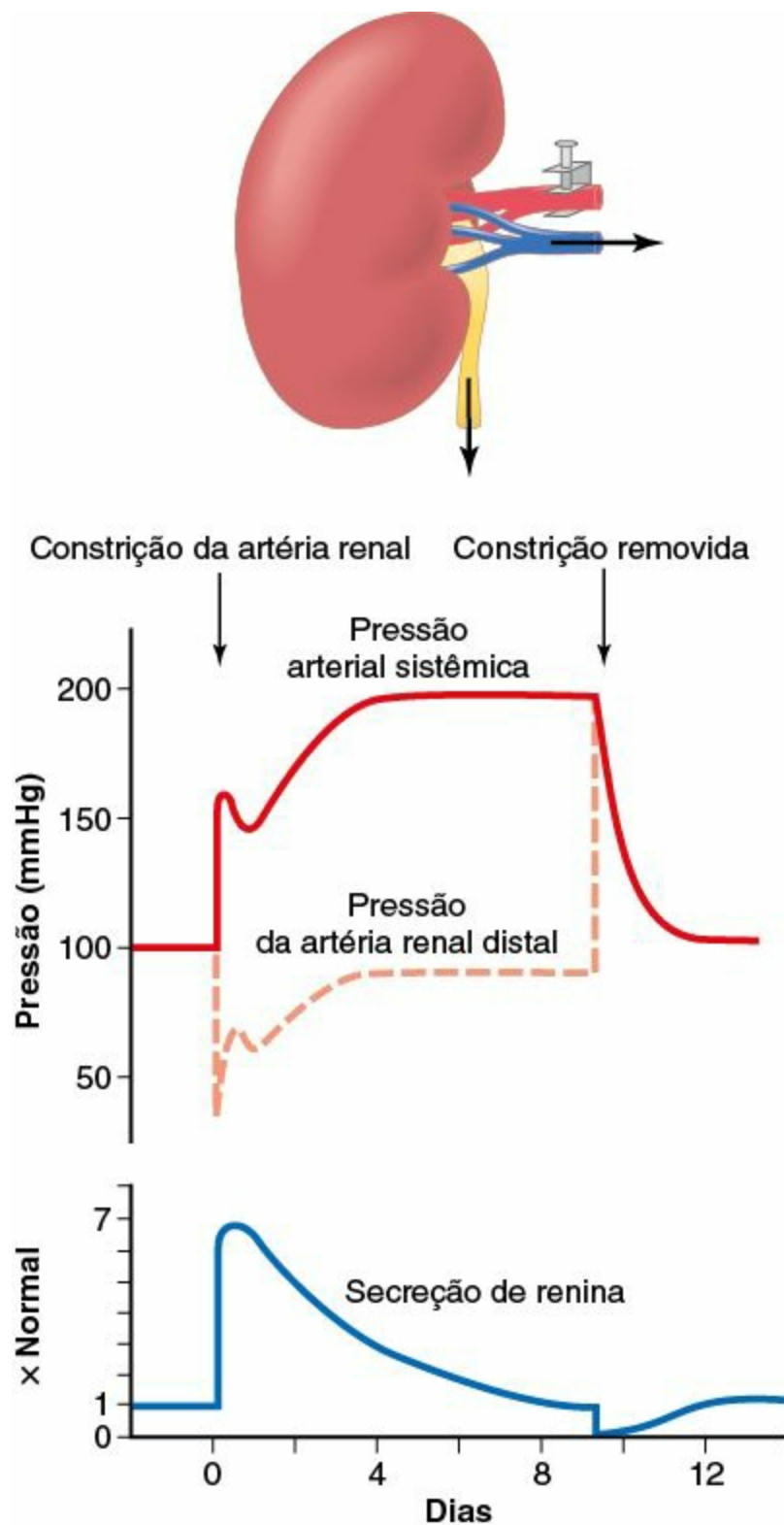



Figura 19-15. Efeito do pinçamento unilateral da artéria renal após a remoção do rim contralateral. Note as alterações da pressão arterial sistêmica, da pressão da artéria renal distal ao pinçamento e a secreção de renina. A hipertensão resultante é chamada hipertensão de "rim único" de Goldblatt.

Hipertensão de Goldblatt de "Dois Rins". A hipertensão também pode ocorrer quando a artéria de apenas um rim é comprimida, enquanto a artéria do outro rim é mantida normal. O rim com constritor secreta renina e também retém sal e água, devido à diminuição de sua pressão arterial renal. Então, o rim oposto "normal" retém sal e água devido à renina produzida pelo rim isquêmico. Essa renina provoca a formação de angiotensina II e de aldosterona, que circulam para o rim oposto

e acarretam retenção de sal e água. Assim, ambos os rins por diferentes razões passam a ser retentores de sal e de água, com o consequente desenvolvimento de hipertensão.

A contrapartida clínica da hipertensão de Goldblatt de "dois rins" ocorre quando existe estenose de uma só artéria renal, por exemplo, causada por aterosclerose em pessoa que tem dois rins.

Hipertensão Causada por Rins Doentes que Secretam Cronicamente Renina. Com frequência, áreas focais, em um ou em ambos os rins, ficam patologicamente isquêmicas devido a constrições vasculares locais ou infartos, enquanto outras áreas dos rins estão normais. Quando essa situação ocorre, efeitos quase idênticos aos da hipertensão de Goldblatt de dois rins se desenvolvem, isto é, o tecido focal isquêmico secreta renina, que, por sua vez, agindo por meio da formação de angiotensina II, faz com que a massa renal remanescente retenha sal e água. De fato, uma das causas mais comuns de hipertensão renal especialmente em pessoas idosas é essa doença renal isquêmica focal.

Outros Tipos de Hipertensão Causados por Combinações de Sobrecarga de Volume e de Vasoconstrição

Hipertensão na Parte Superior do Corpo Causada por Coarctação da Aorta. Um dentre alguns milhares de bebês nasce com constrição ou bloqueio patológico da aorta em ponto distal aos ramos arteriais aórticos para a cabeça e os braços, mas proximal às artérias renais, condição chamada coarctação da aorta. Quando isso ocorre, o fluxo sanguíneo para a parte inferior do corpo é transportado por múltiplas pequenas artérias colaterais na parede corporal com muita resistência vascular entre a aorta superior e a inferior. Como consequência, a pressão arterial na parte superior do corpo pode ser 40% a 50% mais alta que na parte inferior.

O mecanismo para essa hipertensão da parte superior do corpo é quase idêntico ao da hipertensão de Goldblatt de rim único, isto é, quando um constritor é posicionado na aorta acima das artérias renais, a pressão sanguínea em ambos os rins inicialmente cai, a renina é secretada, a angiotensina e a aldosterona são formadas e ocorre hipertensão na parte superior do corpo. A pressão arterial na parte inferior do corpo, no nível dos rins, aumenta aproximadamente até a normal, mas a alta pressão persiste na parte superior. Os rins não estão mais isquêmicos, assim a secreção de renina e a formação de angiotensina e de aldosterona retornam ao normal. Logo, na coarctação da aorta, a pressão arterial na parte inferior do corpo é, em geral, quase normal, enquanto a pressão na parte superior é muito mais elevada que o normal.

O Papel da Autorregulação na Hipertensão Causada pela Coarctação da Aorta. Característica significativa da hipertensão causada pela coarctação da aorta é o fato de que o fluxo sanguíneo para os braços, onde a pressão pode ser 40% a 60% acima da normal, é praticamente normal. Além disso, o fluxo sanguíneo pelas pernas, onde a pressão não está elevada também é quase exatamente normal. Como isso é possível com a pressão na parte superior do corpo 40% a 60% maior que na parte inferior? A resposta não está em possíveis diferenças das substâncias vasoconstritoras no sangue das duas partes do corpo, porque o mesmo sangue flui por ambas as áreas. Da mesma forma, o sistema nervoso inerva as duas áreas da circulação de modo similar, assim não existem razões para se acreditar que ocorram diferenças no controle nervoso dos vasos sanguíneos. A razão principal é que a *autorregulação a longo prazo se desenvolve de modo tão completo* que os mecanismos de controle do fluxo sanguíneo compensam quase 100% das diferenças de pressão. O resultado é que, tanto na área de alta pressão quanto na de baixa pressão, o fluxo sanguíneo local é controlado quase precisamente, de acordo com as necessidades teciduais e não conforme o nível da pressão

Hipertensão na Pré-eclâmpsia (Toxemia Gravídica). Aproximadamente entre 5% e 10% das mulheres grávidas desenvolvem a síndrome conhecida como *pré-eclâmpsia* (chamada também *toxemia gravídica*). Uma

das manifestações da pré-eclâmpsia é a hipertensão que, em geral, desaparece após o parto. Embora as causas precisas da pré-eclâmpsia não sejam completamente compreendidas, acredita-se que a isquemia da placenta e a liberação subsequente de fatores tóxicos tenham participação na geração de muitas das manifestações desse distúrbio, incluindo a hipertensão materna. As substâncias liberadas pela placenta isquêmica, por sua vez, provocam a disfunção de células endoteliais vasculares em todo o corpo, incluindo os vasos sanguíneos renais. Essa *disfunção endotelial diminui a secreção de óxido nítrico* e de outras substâncias vasodilatadoras, ocasionando vasoconstrição, redução da intensidade de filtração de líquido pelos glomérulos para os túbulos renais, comprometimento da natriurese renal por pressão e desenvolvimento de hipertensão.

Outra anormalidade patológica, capaz de contribuir para a hipertensão na pré-eclâmpsia, é o espessamento das membranas glomerulares renais (talvez causado por processo autoimune), que também reduz a filtração glomerular de líquido. Por motivos óbvios, a pressão arterial necessária para a formação normal de urina fica elevada, e o nível da pressão arterial a longo prazo fica elevado de forma correspondente. Essas pacientes têm maior tendência a apresentar graus mais elevados de hipertensão, quando ingerem quantidade excessiva de sal.

Hipertensão Neurogênica. A *hipertensão neurogênica aguda* pode ser causada pela forte *estimulação do sistema nervoso simpático*. Por exemplo, quando a pessoa se torna excitada por qualquer razão ou durante estados de ansiedade, o sistema simpático fica excessivamente ativo, resultando em vasoconstrição periférica generalizada e hipertensão *aguda*.

Ocorre outro tipo de hipertensão neurogênica *aguda*, quando os nervos que partem dos barorreceptores são cortados ou quando o trato solitário no bulbo é destruído bilateralmente (essa é a área onde os nervos dos barorreceptores carotídeos e aórticos se conectam com o tronco cerebral). A interrupção súbita dos sinais nervosos normais, que partem dos barorreceptores, tem o mesmo efeito sobre os mecanismos nervosos de controle da pressão que a redução súbita da pressão arterial na aorta e na carótida, isto é, a perda do efeito inibitório normal sobre o centro vasomotor, causada pelos sinais nervosos normais dos barorreceptores, permite que o centro vasomotor fique subitamente muito ativo e a pressão arterial média aumente de 100 mmHg para até 160 mmHg. A pressão se normaliza após 2 dias, porque a resposta do centro vasomotor à ausência dos sinais dos barorreceptores se dissipa, o que é chamado de “reajuste” central do mecanismo de controle barorreceptor da pressão. Assim, a hipertensão neurogênica causada pela secção dos nervos barorreceptores é, em grande parte, do tipo agudo e não crônico.

O sistema nervoso simpático desempenha também uma função importante em algumas formas de hipertensão crônica, em grande parte pela ativação dos nervos simpáticos renais. Por exemplo, excesso de peso e a obesidade frequentemente conduzem à ativação do sistema nervoso simpático, o que, por sua vez, estimula os nervos simpáticos renais, prejudica a natriurese da pressão renal e provoca hipertensão crônica. Essas anomalias parecem ter uma função importante em uma grande porcentagem de pacientes com *hipertensão primária (essencial),* como será exposto mais adiante.

Causas Genéticas da Hipertensão. Observou-se hipertensão hereditária espontânea em diversos tipos de animais, incluindo diferentes cepas de ratos, coelhos e uma de cães. Na cepa de ratos mais estudada, a cepa Okamoto, espontaneamente hipertensa, existem evidências de que no desenvolvimento precoce da hipertensão o sistema nervoso simpático está consideravelmente mais ativo que nos ratos normais. Nos estágios finais desse tipo de hipertensão, foram notadas alterações estruturais nos néfrons dos rins: (1) aumento da resistência arterial renal pré-glomerular; e (2) redução da permeabilidade das membranas glomerulares. Essas alterações estruturais também poderiam contribuir para a manutenção da hipertensão a longo prazo. Nas outras cepas de ratos hipertensos, foi observado comprometimento da função renal.

Em humanos, diversas mutações gênicas vêm sendo identificadas como causa da hipertensão. Essa forma de hipertensão é chamada *hipertensão monogênica*, por ser causada pela mutação de gene único. Aspecto interessante dessas desordens genéticas é que todas causam reabsorção excessiva de sal e de água pelos túbulos renais. Em alguns casos, a reabsorção elevada é devida às mutações gênicas que aumentam diretamente o transporte de sódio ou de cloreto nas células epiteliais tubulares renais. Em outros aspectos, as

mutações gênicas causam aumento da síntese ou da atividade hormonal, o que estimula a reabsorção tubular renal de água e sal. Assim, em todos os distúrbios de hipertensão monogênica identificados até agora, a via final comum para a hipertensão parece ser o aumento da reabsorção de sal e expansão do volume do líquido extracelular. A hipertensão monogênica, no entanto, é rara e todas as formas conhecidas em conjunto representam menos de 1% da hipertensão humana.

Hipertensão Primária (Essencial)

Cerca de 90% a 95% dos casos de hipertensão são ditos ser hipertensão primária, também conhecida como hipertensão essencial por muitos médicos. Essas designações significam simplesmente que *a hipertensão é de origem desconhecida*, em contraste com as formas de hipertensão *secundárias* a causas conhecidas, tais como a estenose de artéria renal ou formas monogênicas de hipertensão.

Na maioria dos pacientes, o *excesso de peso* e a *vida sedentária* parecem desempenhar papel primordial como causas da hipertensão. A maior parte dos pacientes com hipertensão apresenta excesso de peso, e estudos de diferentes populações sugerem que o sobrepeso e a obesidade podem ser responsáveis por até 65% a 75% do risco de desenvolvimento de hipertensão primária. Estudos clínicos demonstraram, claramente, a importância da perda de peso para a redução da pressão sanguínea na maioria dos pacientes com hipertensão. De fato, os protocolos clínicos, para o tratamento da hipertensão, recomendam o aumento da atividade física e a perda de peso como o primeiro passo no tratamento dos pacientes com hipertensão.

Entre outras, as seguintes características da hipertensão primária são causadas por sobrepeso e obesidade incluem:

1. *Débito cardíaco aumentado,* devido, em parte, ao fluxo sanguíneo adicional necessário para a maior quantidade de tecido adiposo. Entretanto, o fluxo sanguíneo pelo coração, pelos rins, pelo trato gastrointestinal e pela musculatura esquelética também aumenta com o ganho de peso, em função da maior intensidade metabólica e do crescimento dos órgãos e tecidos, em resposta às suas necessidades metabólicas aumentadas. Quando a hipertensão é mantida por muitos meses e anos, a resistência vascular periférica total também pode estar elevada.
2. *A atividade nervosa simpática, especialmente nos rins, está aumentada nos pacientes com sobrepeso.* As causas da elevação da atividade simpática em pessoas obesas ainda não estão inteiramente esclarecidas, mas estudos recentes sugerem que hormônios, como a *leptina*, que são liberados pelas células adiposas, podem estimular, de forma direta, múltiplas regiões do hipotálamo, o que, por sua vez, tem influência excitatória sobre os centros vasomotores do bulbo. Existe também evidência de uma diminuição da sensibilidade dos barorreceptores arteriais em amortecer os aumentos na pressão arterial de pessoas obesas.
3. *Os níveis de angiotensina II e de aldosterona estão elevados por duas a três vezes em muitos pacientes obesos.* Esse aumento, em parte, pode ser causado pela elevação da estimulação

nervosa simpática, que aumenta a liberação de renina pelos rins e, assim, a formação de angiotensina II, que, por sua vez, estimula as glândulas adrenais a secretarem aldosterona.

4. *O mecanismo da natriurese por pressão renal está comprometido, e os rins não excretam a quantidade adequada de sal e de água, a menos que a pressão arterial esteja alta ou que a função renal melhore de alguma forma.* Se a pressão arterial média no indivíduo com hipertensão essencial for de 150 mmHg, a redução aguda artificial da pressão arterial para o valor normal de 100 mmHg (mas sem alterar, de outros modos, a função renal, exceto pela diminuição da pressão) provocará anúria quase total, e a pessoa reterá sal e água até que a pressão aumente novamente para o valor elevado de 150 mmHg. Reduções crônicas da pressão arterial, com terapias anti-hipertensivas efetivas, entretanto, em geral, não provocam retenção acentuada de sal e água pelos rins, porque essas terapias também melhoram a natriurese por pressão renal, como discutido adiante.

Estudos experimentais em animais e em pacientes obesos sugeriram que o déficit da natriurese da pressão renal na hipertensão por obesidade é causado, em sua maioria, por aumento da reabsorção tubular renal de sal e de água, devido à maior atividade nervosa simpática e aos níveis elevados de angiotensina II e de aldosterona. Contudo, se a hipertensão não for eficazmente tratada, poderão ocorrer lesões vasculares nos rins, reduzindo a filtração glomerular e aumentando a severidade da hipertensão. Por fim, a hipertensão não controlada associada à obesidade pode causar lesões vasculares graves e perda total da função renal.

Análise Gráfica do Controle da Pressão Arterial na Hipertensão Essencial. A Figura 19-16 mostra a análise gráfica da hipertensão essencial. As curvas dessa figura são chamadas *curvas de função renal por sobrecarga de sódio,* porque a pressão arterial a cada momento é aumentada de forma muito lenta ao longo de muitos dias ou semanas pela elevação do nível da ingestão de sódio. A curva de sobrecarga de sódio pode ser determinada elevando-se a ingestão de sódio para novo nível a cada poucos dias e, então, esperando-se que o débito renal de sódio fique balanceado com a ingestão, ao mesmo tempo em que são registradas as variações da pressão arterial.

Quando esse procedimento é usado em pacientes com hipertensão essencial, dois tipos de curva mostrados no lado direito daFigura 19-16, podem ser registrados, um chamado (1) hipertensão *insensível ao sal*; e o outro (2) hipertensão *sensível ao sal.* Note que nos dois casos as curvas se deslocam para a direita para níveis maiores que os de pessoas normais. No caso de pessoa com hipertensão insensível ao sal, a pressão arterial não se eleva de modo significativo quando a ingestão de sal é aumentada. Entretanto, em pacientes que tenham hipertensão essencial sensível ao sal, a ingestão aumentada de sal exacerba, significativamente, a hipertensão.

Dois pontos adicionais devem ser enfatizados. Em primeiro lugar, a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é característica do tipo "tudo ou nada" — é característica quantitativa de modo

que alguns indivíduos são mais sensíveis que outros. Em segundo lugar, a sensibilidade da pressão sanguínea ao sal não é característica fixa; pelo contrário, a pressão, em geral, fica mais sensível ao sal à medida que a pessoa envelhece, especialmente, após os 50 ou 60 anos de idade.

A diferença entre esses dois tipos de hipertensão essencial supostamente estaria relacionada às diferenças estruturais ou funcionais nos rins desses dois tipos de pacientes hipertensos. Por exemplo, a hipertensão sensível ao sal pode ocorrer em diferentes tipos de doença renal crônica, devido à perda gradual de unidades funcionais dos rins (os *néfrons*) ou ao envelhecimento normal, como discutido no Capítulo 32. A função anormal do sistema renina-angiotensina pode também tornar a pressão sanguínea sensível ao sal, como discutido antes neste Capítulo.

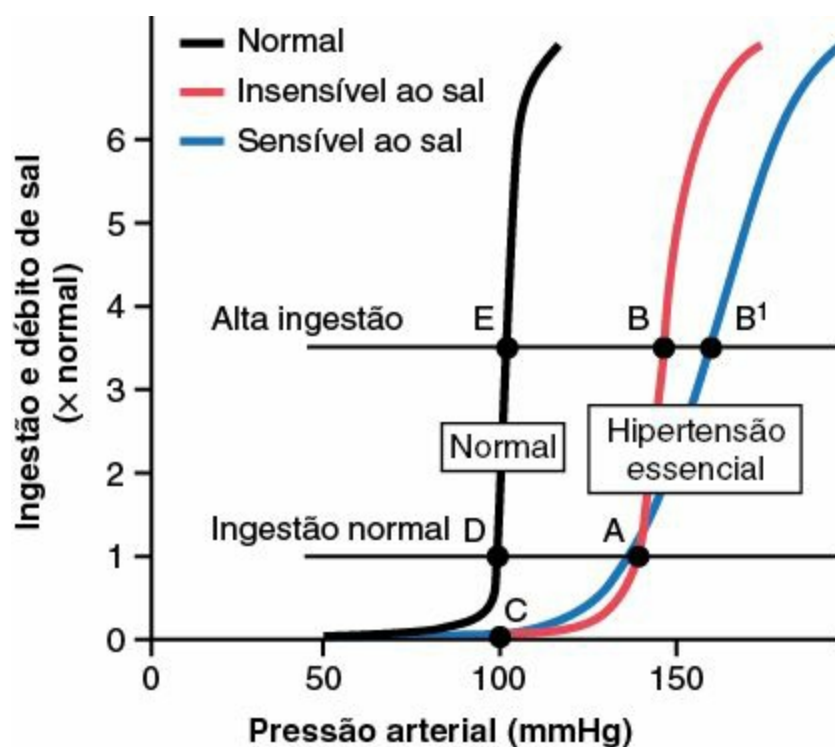



Figura 19-16. Análise da regulação da pressão arterial na (1) hipertensão essencial insensível ao sal e (2) hipertensão essencial sensível ao sal. *(Modificada de Guyton AC, Coleman TG, Young DB, et al: Salt balance and long-term blood pressure control. Annu Rev Med 31:15, 1980. Com permissão da Annual Review of Medicine, copyright 1980, por Annual Reviews http://www.AnnualReviews.org.)*

Tratamento da Hipertensão Essencial. Os protocolos atuais para o tratamento da hipertensão recomendam, inicialmente, modificações no estilo de vida que objetivam aumento das atividades físicas e perda de peso na maioria dos pacientes. Infelizmente, muitos pacientes são incapazes de perder peso, e o tratamento farmacológico com fármacos anti-hipertensivos deve ser iniciado.

Duas classes gerais de fármacos são usadas para tratar a hipertensão: (1) *fármacos vasodilatadores*, que aumentam o fluxo sanguíneo renal e ritmo de filtração glomerular; e (2) *fármacos natriuréticos* ou *diuréticos*, que reduzem a reabsorção tubular de sal e de água.

Os fármacos vasodilatadores em geral causam vasodilatação em muitos outros tecidos corporais além dos rins. Os diferentes fármacos agem de uma das seguintes maneiras: (1) pela inibição de

sinais nervosos simpáticos para os rins ou pelo bloqueio da ação da substância transmissora simpática na vasculatura renal e túbulos renais; (2) por relaxar diretamente os músculos lisos da vasculatura renal; ou (3) pelo bloqueio da ação do sistema renina-angiotensina-aldosterona na vasculatura ou nos túbulos renais.

Os fármacos que reduzem a reabsorção de sal e de água pelos túbulos renais incluem aqueles que, em particular, bloqueiam o transporte ativo de sódio através da parede tubular; esse bloqueio, por sua vez, impede a reabsorção de água, como explicado antes neste Capítulo. Esses fármacos natriuréticos ou diuréticos são discutidos em maiores detalhes no Capítulo 32.

RESUMO DO SISTEMA INTEGRADO E MULTIFACETADO PARA A REGULAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL

Neste ponto, já ficou claro que a pressão arterial não é regulada por sistema único de controle, mas por diversos sistemas inter-relacionados, cada um realizando função específica. Por exemplo, quando a pessoa tem hemorragia intensa, reduzindo subitamente a pressão, dois problemas se apresentam ao sistema de controle da pressão. O primeiro é a sobrevida: a pressão arterial deve retornar para nível suficientemente alto para que a pessoa possa viver após o episódio agudo. O segundo é o retorno final do volume sanguíneo e arterial para seus níveis normais, de modo que o sistema circulatório possa restabelecer sua plena normalidade, e não apenas para o nível que permita a sobrevida.

No Capítulo 18, vimos que a primeira linha de defesa contra as alterações agudas da pressão arterial é sistema de controle nervoso. Neste Capítulo, enfatizamos a segunda linha de defesa, efetuada, em grande parte, pelos mecanismos renais de controle da pressão arterial a longo prazo. Contudo, existem outras peças no quebra-cabeça. A Figura 19-17 ajuda a encaixá-las.

A Figura 19-17 mostra em termos aproximados as respostas do controle imediato (segundos e minutos) e a longo prazo (horas e dias), expressas como respostas de *feedback*, de oito mecanismos de controle da pressão arterial. Esses mecanismos podem ser divididos em três grupos: (1) os que reagem rapidamente em segundos ou minutos; (2) os que respondem ao longo de um período intermediário, isto é, de minutos a horas; e (3) os que provocam a regulação da pressão arterial a longo prazo, durante dias, meses e anos.

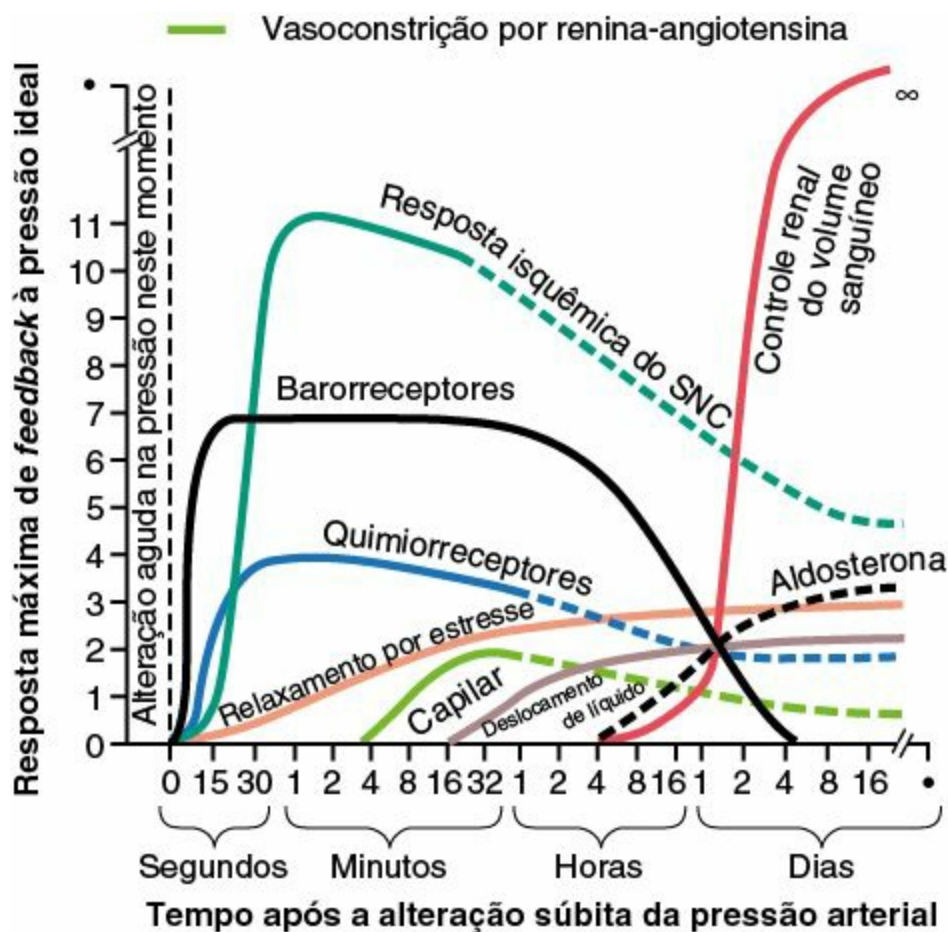



Figura 19-17. Potência aproximada de vários mecanismos de controle da pressão arterial em diferentes intervalos de tempo, após o início de distúrbio da pressão arterial. Note especialmente a resposta infinita (∞) do mecanismo de controle da pressão rim-líquidos corporais, que ocorre após algumas semanas. SNC, sistema nervoso central. *(Modificada de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

Mecanismos Rápidos de Controle da Pressão que Atuam em Segundos ou Minutos. Os mecanismos rápidos de controle da pressão consistem, quase inteiramente, em reflexos nervosos ou outras respostas nervosas. Note na Figura 19-17 os três mecanismos que respondem em poucos segundos. Eles incluem (1) o mecanismo de *feedback* dos barorreceptores; (2) o mecanismo isquêmico do sistema nervoso central; e (3) o mecanismo quimiorreceptor. Esses mecanismos não só começam a reagir em poucos segundos, mas também são muito potentes. Após qualquer queda aguda na pressão, como a causada por hemorragia intensa, os mecanismos nervosos se combinam para causar (1) constrição das veias e transferir sangue para o coração; (2) aumento da frequência cardíaca e da contratilidade do coração para fornecer maior capacidade de bombeamento do coração; e (3) constrição da maior parte das arteríolas, impedindo o fluxo sanguíneo de sair das artérias; todos esses efeitos ocorrem quase instantaneamente, elevando a pressão arterial até o valor de sobrevida.

Quando a pressão se eleva subitamente, como ocorre em resposta à rápida transfusão do excesso de sangue, os mesmos mecanismos de controle operam no sentido oposto, novamente normalizando a pressão.

Mecanismos de Controle da Pressão que Agem após Vários Minutos. Diversos

mecanismos de controle da pressão só apresentam respostas significativas após alguns minutos-depois da alteração aguda da pressão arterial. Três desses mecanismos, mostrados na Figura 19-17, são (1) o mecanismo vasoconstritor da renina-angiotensina; (2) o relaxamento por estresse da vasculatura; e (3) o extravasamento de líquido, através das paredes capilares para dentro ou fora da circulação, reajustando o volume de sangue, conforme necessário.

Já descrevemos extensamente o papel do sistema vasoconstritor da renina-angiotensina, que consiste, em modo semiagudo de aumento da pressão arterial quando necessário. O *mecanismo do relaxamento por estresse* é demonstrado pelo seguinte exemplo: quando a pressão nos vasos sanguíneos se torna muito alta, esses vasos são estirados de forma contínua por minutos ou horas; como resultado, a pressão nesses vasos sanguíneos volta ao normal. Esse estiramento contínuo dos vasos, chamado *relaxamento por estresse*, pode atuar como "tampão" da pressão que age por períodos intermediários.

O mecanismo do deslocamento de líquido capilar representa simplesmente o fato de que, quando a pressão capilar cai a níveis muito baixos, o líquido é reabsorvido pelas membranas capilares dos tecidos para a circulação, elevando o volume sanguíneo e a pressão na circulação. Ao contrário, quando a pressão capilar se eleva em demasia, o líquido é perdido da circulação para os tecidos, reduzindo, assim, o volume sanguíneo, bem como praticamente todas as pressões circulatórias.

Esses três mecanismos intermediários são ativados principalmente depois de 30 minutos a várias horas. Durante esse tempo, os mecanismos nervosos, em geral, ficam cada vez menos eficazes, o que explica a importância dessas medidas não nervosas de controle da pressão nos tempos intermediários.

Mecanismos para a Regulação da Pressão Arterial a Longo Prazo. O objetivo deste Capítulo foi o de explicar a participação dos rins no controle da pressão arterial a longo prazo. Na parte mais à direita da Figura 19-17, é representado o mecanismo rim-volume sanguíneo de controle da pressão (que é o mesmo mecanismo rim-líquidos corporais para o controle da pressão), mostrando que são necessárias algumas horas antes que ele comece a apresentar resposta significativa. Entretanto, esse sistema, por fim, desenvolve resposta de *feedback com ganho* infinito para o controle da pressão arterial. Isso significa que esse mecanismo pode produzir o retorno quase *total* da pressão e não apenas parcial para o nível que promove a eliminação normal de sal e de água pelos rins. Neste ponto, o leitor já deve estar familiarizado com esse conceito, o assunto principal deste Capítulo.

Muitos fatores podem afetar o nível de regulação da pressão pelo mecanismo rim-líquidos corporais. Um deles, mostrado naFigura 19-17, é a aldosterona. A redução da pressão arterial leva após alguns minutos a aumento da secreção de aldosterona, o que ao longo das horas ou dias seguintes desempenha papel importante na modificação das características de controle da pressão

pelo mecanismo rim-líquido corporal.

A interação do sistema renina-angiotensina com a aldosterona e os mecanismos renais de controle do líquido é especialmente importante. Por exemplo, a ingestão de sal pela pessoa varia imensamente de um dia para outro. Vimos, neste Capítulo, que a ingestão de sal pode ser reduzida para um décimo da normal ou aumentar por 10 a 15 vezes, sem que o nível regulado da pressão arterial média se altere por mais que poucos mmHg, se o sistema renina-angiotensina-aldosterona estiver plenamente funcional. Entretanto, se o sistema não estiver funcional, a pressão sanguínea passa a ser muito sensível às alterações da ingestão de sal.

Deste modo, o controle da pressão arterial se inicia com medidas emergenciais pelos mecanismos nervosos, continua com as características de sustentação pelos controles intermediários da pressão e, por fim, é estabilizado pelo mecanismo rim-líquidos corporais no nível da pressão arterial a longo prazo. Esse mecanismo a longo prazo, por sua vez, tem múltiplas interações com o sistema renina-angiotensina-aldosterona, com o sistema nervoso e com muitos outros fatores que contribuem para o controle da pressão arterial em situações especiais.

Bibliografia

Brands MW: Chronic blood pressure control. Compr Physiol 2:2481, 2012.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. Hypertension 42:1206, 2003.

Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. Nat Med 17:1402, 2011.

Cowley AW: Long-term control of arterial blood pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, daSilva AA, doCarmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

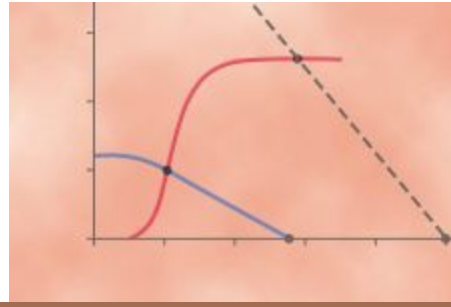
Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE: Obesity, hypertension and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. Hypertension 57:880, 2011.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. Ann Intern Med 139:761, 2003.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

CAPÍTULO 20

Débito Cardíaco, Retorno Venoso e suas Regulações

O *débito cardíaco* é a quantidade de sangue bombeado para a aorta a cada minuto pelo coração. Esta também é a quantidade de sangue que flui pela circulação. O débito cardíaco é um dos fatores mais importantes que devem ser considerados em relação à circulação, pois é a soma do fluxo sanguíneo para todos os tecidos do corpo.

O *retorno venoso* é a quantidade de sangue que flui das veias para o átrio direito a cada minuto. O retorno venoso e o débito cardíaco devem ser iguais um ao outro, exceto por poucos batimentos cardíacos nos momentos em que o sangue é temporariamente armazenado ou removido do coração e dos pulmões.

VALORES NORMAIS PARA O DÉBITO CARDÍACO EM REPOUSO E DURANTE A ATIVIDADE

O débito cardíaco varia de forma acentuada com o nível de atividade do corpo. Os seguintes fatores, entre outros, afetam diretamente o débito cardíaco: (1) o nível basal do metabolismo corporal; (2) se a pessoa está se exercitando; (3) a idade da pessoa; e (4) as dimensões do corpo.

Nos *homens saudáveis* e *jovens*, o débito cardíaco em repouso fica em torno de 5,6 L/min. Nas *mulheres*, esse valor é cerca de 4,9 L/min. Quando também é considerado o fator idade — pois com o avanço da idade, a atividade corporal e a massa de alguns tecidos (p. ex., músculo esquelético) diminuem —, o débito cardíaco médio para o adulto em repouso em números inteiros é declarado,

muitas vezes, quase 5 L/min.

Índice Cardíaco

Experimentos têm mostrado que o débito cardíaco aumenta, em termos aproximados, proporcionalmente à área da superfície corporal. Portanto, o débito cardíaco é expresso com frequência em função do *índice cardíaco*, que é o *débito cardíaco por metro quadrado da área da superfície corporal.* Um humano médio que pesa 70 quilogramas tem área de superfície corporal de cerca de 1,7 m^2, o que significa que a média normal do índice cardíaco para adultos é de aproximadamente 3 L/min/m^2 da área da superfície corporal.

Efeito da Idade sobre o Débito Cardíaco. A Figura 20-1 mostra o débito cardíaco expresso como índice cardíaco em diferentes idades. Aumentando rapidamente para o nível acima de 4 L/min/m^2 aos 10 anos de idade, o índice cardíaco diminui para cerca de 2,4 L/min/m^2 aos 80 anos de idade. Veremos adiante, neste Capítulo, que o débito cardíaco é regulado por toda a vida, quase diretamente proporcional à atividade metabólica total. Portanto, o índice cardíaco diminuído é indicativo do declínio da atividade ou da massa muscular com a idade.

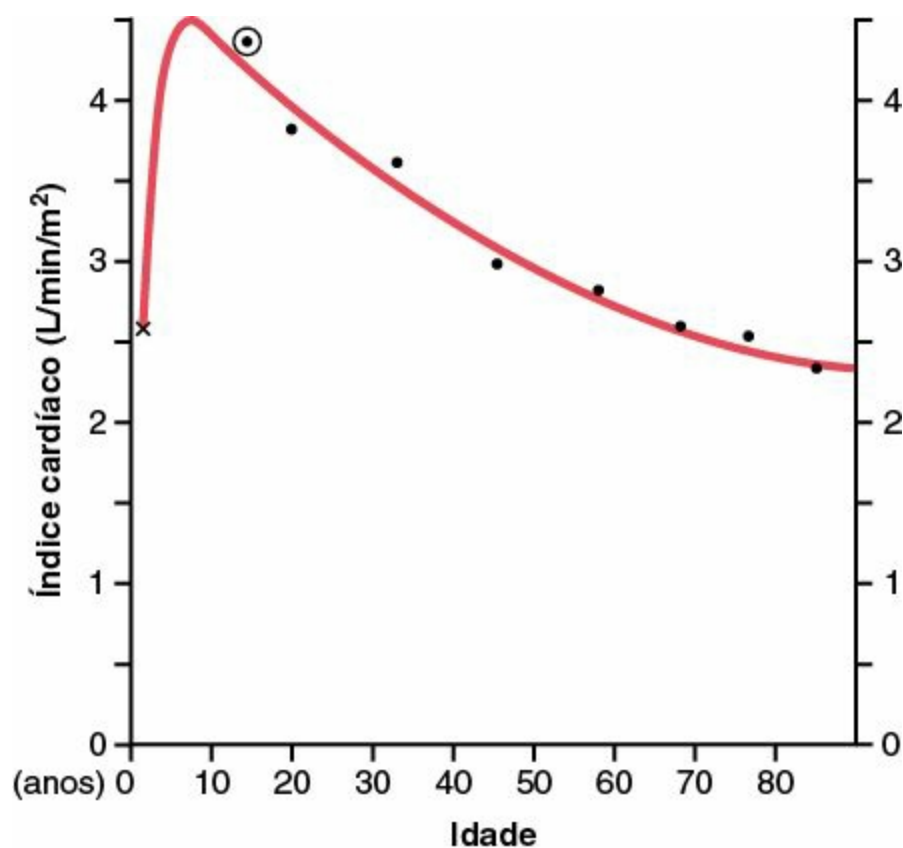



Figura 20-1. *Índice cardíaco* para o ser humano (débito cardíaco por metro quadrado de área de superfície) em diferentes idades. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

CONTROLE DO DÉBITO CARDÍACO PELO RETORNO VENOSO — MECANISMO DE FRANK-STARLING DO CORAÇÃO

Quando se diz que o débito cardíaco é controlado pelo retorno venoso, isso significa que não é o

próprio coração normalmente o controlador principal do débito cardíaco. Em vez disso, os diversos fatores da circulação periférica que afetam o fluxo sanguíneo de retorno pelas veias para o coração, referido como *retorno venoso*, é que são os principais controladores.

A primordial razão, pela qual os fatores periféricos são, em geral, tão importantes no controle do débito cardíaco, é que o coração apresenta um mecanismo intrínseco que, nas condições normais, permite que ele bombeie automaticamente toda e qualquer quantidade de sangue que flua das veias para o átrio direito. Esse mecanismo, designado como *lei de Frank-Starling do coração,* foi discutido no Capítulo 9. Basicamente, essa lei diz que quando quantidades elevadas de sangue fluem para o coração, essa maior quantidade de sangue distende as paredes das câmaras cardíacas. Como resultado da distensão, o músculo cardíaco se contrai com mais força, fazendo com que seja ejetado todo o sangue adicional que entrou da circulação sistêmica. Desse modo, o sangue, que flui para o coração, é automaticamente bombeado sem demora para a aorta para fluir de novo pela circulação.

Outro fator importante, discutido no Capítulo 10, é que a distensão do coração faz com que seu bombeamento seja mais rápido, resultando em uma frequência cardíaca maior, isto é, a distensão do *nodo sinusal* na parede do átrio direito tem efeito direto sobre a ritmicidade do próprio nodo, aumentando por até 10% a 15% a frequência cardíaca. Além disso, o átrio direito distendido desencadeia reflexo nervoso, designado como *reflexo de Bainbridge*, que passa primeiro pelo centro vasomotor do encéfalo e, a seguir, de volta ao coração, pela via nervosa simpática e vagal, acelerando também a frequência cardíaca.

Na maioria das condições não estressantes usuais, o débito cardíaco é controlado principalmente pelos fatores periféricos que determinam o retorno venoso. Todavia, como discutiremos adiante neste Capítulo, quando o retorno sanguíneo é maior do que o coração pode bombear, então o coração passa a ser o fator limitante para a determinação do débito cardíaco.

O Débito Cardíaco É a Soma dos Fluxos Sanguíneos em Todos os Tecidos: o Metabolismo Tecidual Regula a Maior Parte do Fluxo Sanguíneo Local

O retorno venoso ao coração é a soma de todos os fluxos sanguíneos locais, por todos os segmentos teciduais individuais da circulação periférica (Fig. 20-2). Assim, conclui-se que a regulação do débito cardíaco é a soma de todas as regulações do fluxo sanguíneo local.

Os mecanismos de regulação do fluxo sanguíneo local foram discutidos no Capítulo 17. Na maioria dos tecidos, o fluxo sanguíneo aumenta, em grande parte, em proporção ao metabolismo de cada tecido. Por exemplo, o fluxo sanguíneo local quase sempre aumenta quando se eleva o consumo de oxigênio tecidual; esse efeito é demonstrado na Figura 20-3 pelos níveis diferentes de exercício. Observe que, em cada nível crescente de trabalho produzido durante o exercício, o consumo de

oxigênio e o débito cardíaco aumentam, em paralelo, um com outro.

Resumindo, o débito cardíaco é determinado, usualmente, pela soma de todos os vários fatores orgânicos que controlam o fluxo sanguíneo local. Todo o sangue local flui para formar o retorno venoso, e o coração automaticamente bombeia esse sangue de volta para as artérias, para fluir de novo pelo sistema.

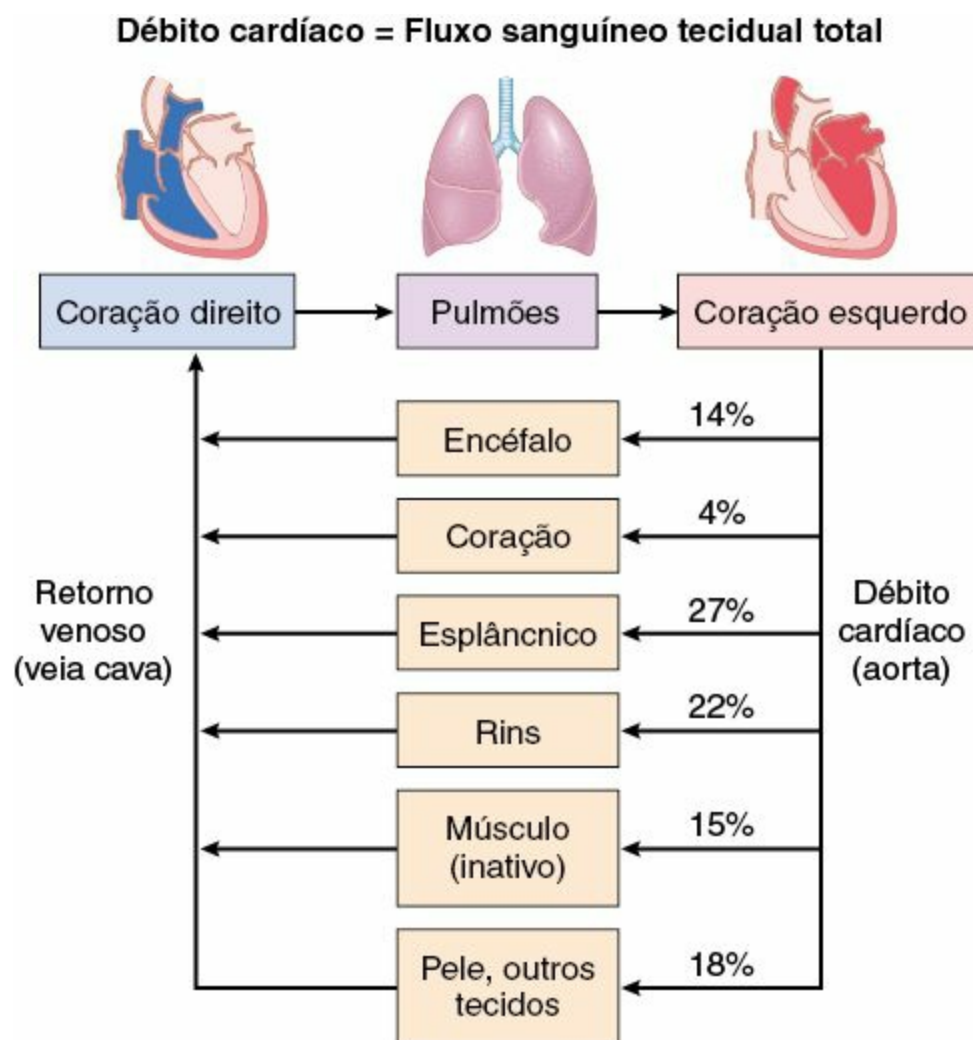



Figura 20-2. O débito cardíaco é igual ao retorno venoso e é a soma dos fluxos sanguíneos nos tecidos e nos órgãos. Exceto quando o coração está seriamente debilitado e é incapaz de bombear adequadamente o retorno venoso, o débito cardíaco (fluxo sanguíneo tecidual total) é determinado, principalmente, a partir das necessidades metabólicas dos tecidos e dos órgãos no corpo.

O Débito Cardíaco a Longo Prazo Varia Inversamente com a Resistência Periférica Total quando a Pressão Arterial não Varia. A Figura 20-3 é a mesma que a Figura 19-6. Ela é repetida aqui para ilustrar um princípio extremamente importante do controle do débito cardíaco: em muitas condições normais, o nível do débito cardíaco a longo prazo varia, reciprocamente, com as variações da resistência vascular periférica total, enquanto a pressão arterial permanece a mesma. Observe, na Figura 20-4, que quando a resistência periférica total é exatamente normal (na marca de 100% na figura), o débito cardíaco também é normal. Então, quando a resistência periférica total aumenta acima da normal, o débito cardíaco diminui; ao contrário, quando a resistência periférica

total diminui, o débito cardíaco aumenta. Pode-se facilmente compreender isso pela reconsideração por uma das formas da lei de Ohm, como expressa no Capítulo 14:

$$\text{Débito cardíaco} = \frac{\text{Pressão arterial}}{\text{Resistência periférica total}}$$

Assim, em qualquer ocasião em que ocorra variação do nível da resistência periférica a longo prazo (porém, sem outras alterações da função circulatória), o débito cardíaco varia, de modo quantitativo, precisamente em direção oposta.

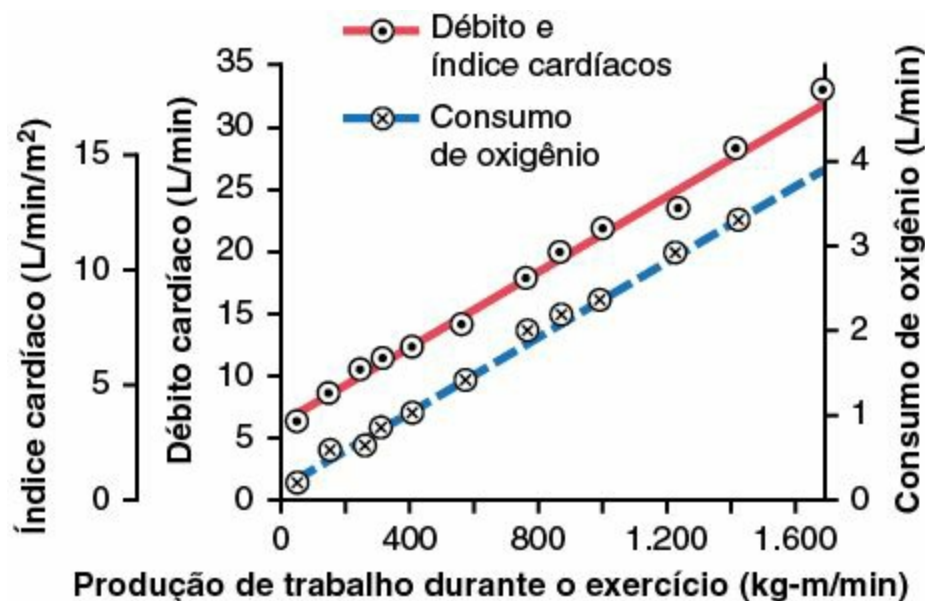



Figura 20-3. Efeito dos níveis elevados de exercício para aumentar o débito cardíaco (*linha vermelha contínua*) e o consumo de oxigênio (*linha azul tracejada*). *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

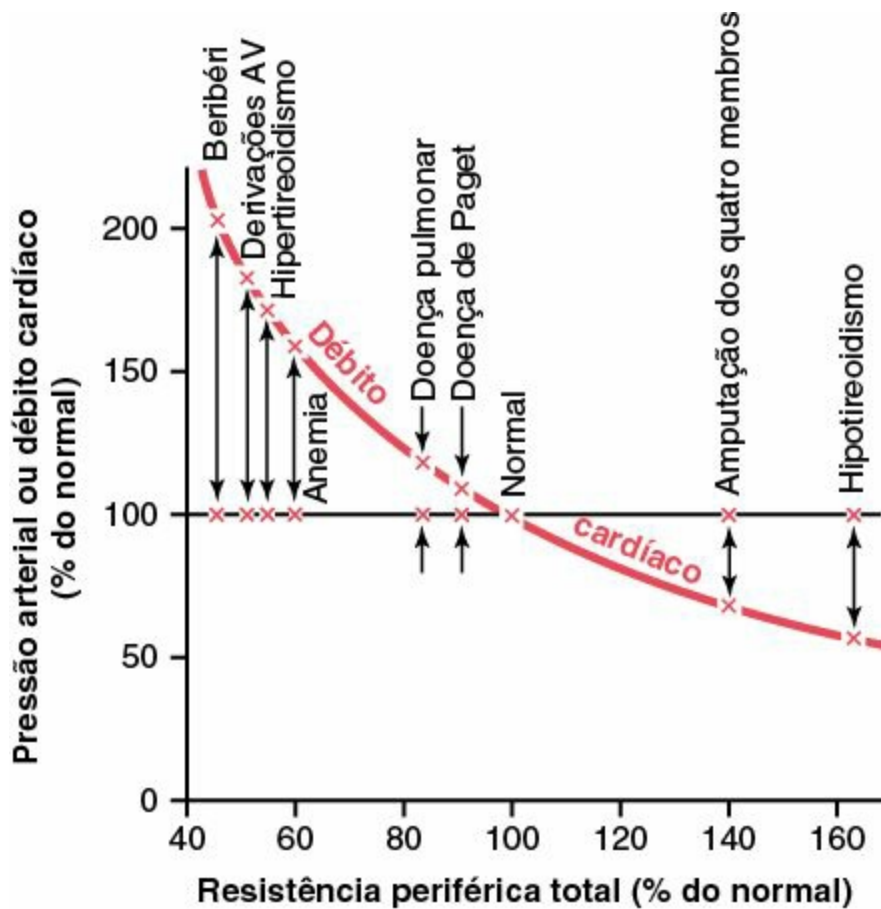



Figura 20-4. Efeito crônico dos diferentes níveis de resistência periférica total sobre o débito cardíaco, mostrando a relação recíproca entre a resistência periférica total e o débito cardíaco. AV, atrioventricular. *(Modificado de Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

O Coração Tem Limites para o Débito Cardíaco que Pode Produzir

Existem limites definidos para a quantidade de sangue que o coração é capaz de bombear; esses limites podem ser expressos, em termos quantitativos, na forma de *curvas do débito cardíaco*.

A Figura 20-5 demonstra a *curva normal do débito cardíaco*, exibindo o débito cardíaco por minuto para cada nível da pressão atrial direita. Esta é um tipo de *curva de função cardíaca*, discutido no Capítulo 9. Observe que o nível do platô dessa curva normal do débito cardíaco é aproximadamente 13 L/min, 2,5 vezes o débito cardíaco normal de cerca 5 L/min. Isso significa que o coração humano normal, funcionando sem qualquer estímulo especial, pode bombear um retorno venoso de até 2,5 vezes o retorno venoso normal antes de passar a ser fator limitante no controle do débito cardíaco.

Na Figura 20-5, são mostradas várias outras curvas de débito cardíaco para corações que não estão bombeando normalmente. As curvas mais superiores são para *corações hipereficazes*, que bombeiam melhor que o normal. As curvas mais inferiores são para os *corações hipoeficazes*, que bombeiam em níveis abaixo do normal.

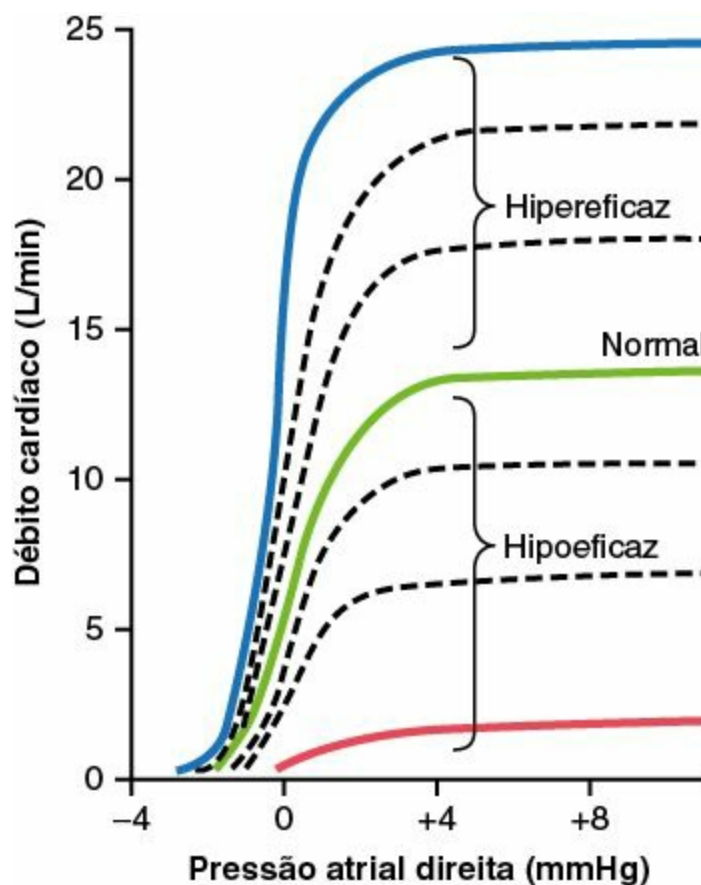



Figura 20-5. Curvas do débito cardíaco para o coração normal e para corações hipoeficazes e hipereficazes. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Fatores que Podem Causar um Coração Hipereficaz

Dois tipos de fatores podem fazer com que o coração atue como bomba melhor que a normal: (1) a estimulação nervosa; e (2) a hipertrofia do músculo cardíaco.

A Estimulação Nervosa pode Aumentar o Bombeamento Cardíaco. No Capítulo 9, vimos que a combinação de (1) *estimulação* simpática; e (2) *inibição* parassimpática fazem duas coisas para aumentar a eficácia do bombeamento cardíaco: (1) aumento acentuado da frequência cardíaca — algumas vezes nos jovens do nível normal de 72 batimentos/min para até 180 a 200 batimentos/min — e (2) aumento da força da contração cardíaca (que é referido como “contratilidade” aumentada), por até duas vezes sua força normal. Combinando-se esses dois efeitos, a excitação máxima nervosa do coração pode aumentar o nível do platô da curva do débito cardíaco para quase duas vezes o platô da curva normal, como mostrado pelo nível de 25 L/min da curva mais superior, na Figura 20-5.

A Hipertrofia Cardíaca pode Aumentar a Eficácia do Bombeamento. O aumento da carga a longo prazo, mas não excessivamente a ponto de lesar o coração, faz com que o músculo cardíaco aumente suas massa e força contrátil, do mesmo modo como o exercício intenso faz com que ocorra

hipertrofia do músculo esquelético. Por exemplo, é comum que os corações de corredores de maratona aumentem suas massas por até 50% a 75%. Esse fator eleva o nível do platô da curva do débito cardíaco, muitas vezes por até 60% a 100%, permitindo que o coração bombeie quantidades muito maiores que a normal do débito cardíaco.

Quando se combina a excitação nervosa com a hipertrofia cardíaca, como acontece em corredores de maratona, o efeito total pode permitir que o coração bombeie até 30 a 40 L/min, aproximadamente 2,5 vezes o nível que pode ser atingido por pessoa média; esse nível elevado de bombeamento é um dos fatores mais importantes na determinação do tempo de corrida do corredor.

Fatores que Podem Causar um Coração Hipoeficaz

Qualquer fator que diminua a capacidade do coração de bombear sangue causa hipoeficácia cardíaca. Alguns dos fatores que podem reduzir a capacidade do coração para o bombeamento do sangue são os seguintes:

- Aumento da pressão arterial contra a qual o coração deve bombear, como na hipertensão grave.
- Inibição da estimulação nervosa do coração.
- Fatores patológicos que causem ritmo cardíaco anormal ou frequência anormal dos batimentos cardíacos.
- Obstrução da artéria coronária, causando “ataque cardíaco”.
- Valvulopatia.
- Cardiopatia congênita.
- Miocardite, inflamação do músculo cardíaco.
- Hipoxia cardíaca.

O Papel do Sistema Nervoso no Controle do Débito Cardíaco

A Importância do Sistema Nervoso na Manutenção da Pressão Arterial quando os Vasos Sanguíneos Periféricos Estão Dilatados e o Retorno Venoso e o Débito Cardíaco Aumentam. A Figura 20-6 mostra diferença importante no controle do débito cardíaco, com e sem sistema nervoso autonômico atuante. Os registros contínuos demonstram o efeito no cão normal da dilatação intensa dos vasos sanguíneos periféricos, ocasionada pela administração do fármaco dinitrofenol, que aumentou o metabolismo de quase todos os tecidos do corpo por aproximadamente quatro vezes. Com os mecanismos de controle nervoso intactos, a dilatação de todos os vasos sanguíneos periféricos não produziu quase alterações da pressão arterial, mas aumentou o débito cardíaco em quase quatro vezes. Todavia, depois do controle autonômico do sistema nervoso ter sido bloqueado, a vasodilatação dos vasos por dinitrofenol (curvas tracejadas)

causou, então, queda acentuada da pressão arterial para aproximadamente metade da normal, e o débito cardíaco só se elevou por 1,6 vez, em vez de quatro vezes.

Assim, a manutenção da pressão arterial normal por reflexos nervosos pelos mecanismos explicados no Capítulo 18 é essencial para se atingirem altos débitos cardíacos, quando os tecidos periféricos dilatam seus vasos para aumentar o retorno venoso.

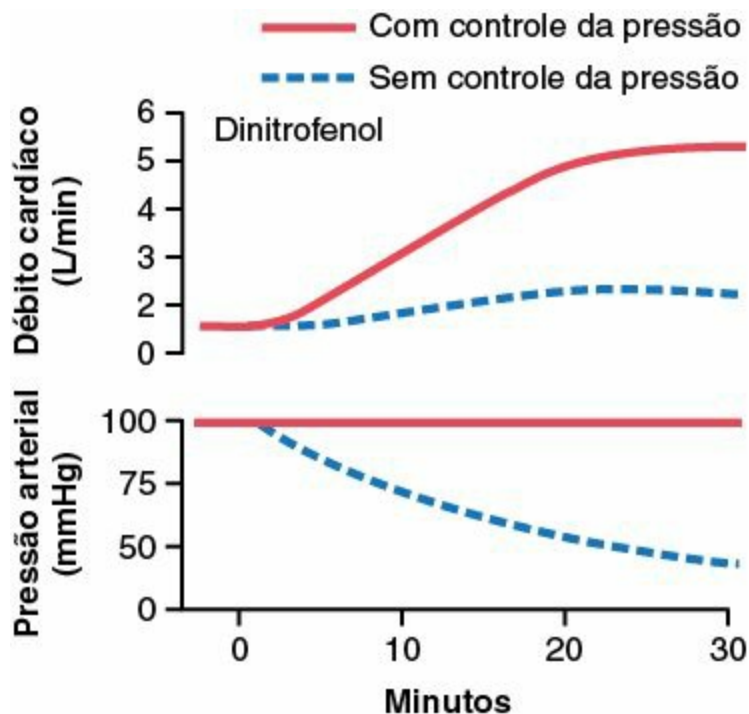



Figura 20-6. Experimento em cão para demonstrar a importância da manutenção nervosa da pressão arterial, como pré-requisito do controle do débito cardíaco. Observe que, com o controle da pressão, o estimulante metabólico *dinitrofenol* aumenta de forma acentuada o débito cardíaco; sem o controle da pressão, a pressão arterial cai e o débito cardíaco aumenta muito pouco. *(Desenhado de experimentos pelo Dr. M. Banet.)*

Efeito do Sistema Nervoso para Aumentar a Pressão Arterial durante o Exercício. Durante o exercício, o intenso aumento do metabolismo, nos músculos esqueléticos ativos, atua diretamente sobre as arteríolas musculares para relaxá-las e para permitir o acesso do oxigênio adequado e dos outros nutrientes necessários para manter a contração muscular. Obviamente, isso diminui de forma acentuada a resistência periférica total, o que normalmente diminui também a pressão arterial. Todavia, o sistema nervoso compensa-a de imediato. A mesma atividade encefálica, que envia sinais motores para os músculos, envia sinais ao mesmo tempo para os centros nervosos autonômicos do encéfalo, para estimular a atividade circulatória, provocando a constrição das veias maiores, aumentando tanto a frequência cardíaca quanto a contratilidade do coração. Todas essas variações atuam em conjunto, fazendo com que a pressão arterial fique acima do normal e, portanto, que mais sangue flua pelos músculos ativos.

Resumindo, quando os vasos sanguíneos teciduais locais se dilatam e o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam acima do valor normal, o sistema nervoso desempenha um papel chave na

prevenção da queda da pressão arterial para níveis desastrosamente baixos. Na verdade, durante o exercício, o sistema nervoso vai mais além, fornecendo sinais adicionais para elevar a pressão arterial até mesmo acima do normal, o que serve para aumentar o débito cardíaco por adicional de 30% a 100%.

Débitos Cardíacos Patologicamente Altos ou Baixos

Nos humanos saudáveis, o débito cardíaco médio é surpreendentemente constante de uma pessoa a outra. Todavia, múltiplas anormalidades clínicas podem causar débitos cardíacos muito altos ou muito baixos. Alguns dos mais importantes desses débitos cardíacos anômalos são mostrados na Figura 20-7.

Débito Cardíaco Aumentado Causado pela Redução da Resistência Periférica Total

O lado esquerdo da Figura 20-7 identifica as condições que comumente causam débitos cardíacos maiores que o normal. Um dos aspectos que distinguem essas condições é que *todas elas resultam da resistência periférica total cronicamente reduzida*. Nenhum deles resulta da excitação excessiva do próprio coração que explicaremos adiante. Vejamos algumas das condições que podem diminuir a resistência periférica e ao mesmo tempo aumentar o débito cardíaco acima do normal.

1. *Beribéri*. Essa doença é causada por quantidade insuficiente da vitamina *tiamina* (*vitamina* B_1) na dieta. A falta dessa vitamina causa diminuição da capacidade dos tecidos de utilizar alguns nutrientes celulares, e os mecanismos do fluxo sanguíneo tecidual local causam, por sua vez, acentuada vasodilatação periférica compensatória. Algumas vezes, a resistência periférica total diminui a tão pequena quanto 1,5 vez o normal. Consequentemente, os níveis de longo prazo do retorno venoso e do débito cardíaco também aumentam frequentemente a 2 vezes o normal.
2. *Fístula arteriovenosa (derivação AV)*. Anteriormente, assinalamos que toda vez que uma fístula (também denominada *derivação AV*) ocorre entre artéria e veia principais, uma grande quantidade de sangue flui diretamente da artéria para a veia. Isso também diminui muito a resistência periférica total e da mesma forma aumenta o retorno venoso e o débito cardíaco.
3. *Hipertireoidismo*. No hipertireoidismo, o metabolismo da maioria dos tecidos do corpo fica muito aumentado. A utilização de oxigênio eleva, e produtos de vasodilatação são liberados pelos tecidos. Como resultado, a resistência periférica total diminui de forma acentuada, em virtude das reações de controle do fluxo sanguíneo tecidual local pelo corpo; consequentemente, o retorno venoso e o débito cardíaco aumentam, muitas vezes, por 40% a 80% acima do normal.
4. *Anemia*. Na anemia, dois efeitos periféricos diminuem muito a resistência periférica total. Um desses efeitos é a viscosidade reduzida do sangue, resultante da concentração diminuída dos eritrócitos. O outro é a distribuição diminuída de oxigênio aos tecidos, que causa vasodilatação local. Como consequência, o débito cardíaco aumenta muito.

Qualquer outro fator que diminua de forma crônica a resistência periférica total também aumenta o débito cardíaco, se a pressão arterial não diminui demais.

Débito Cardíaco Baixo

A Figura 20-7 mostra bem à direita várias condições que causam débito cardíaco anormalmente baixo. Essas condições caem em duas categorias: (1) as anormalidades que causam redução acentuada da eficácia do bombeamento do coração e (2) as que causam redução também acentuada do retorno venoso.

Débito Cardíaco Diminuído Causado por Fatores Cardíacos. Toda vez que o coração é gravemente lesado, independentemente da causa, seu nível limitado de bombeamento pode cair abaixo do que é necessário para o fluxo adequado de sangue para os tecidos. Alguns exemplos incluem (1) *bloqueio grave de vaso sanguíneo coronário* e *infarto consequente do miocárdio*, (2) *cardiopatia valvular grave*, (3) *miocardite*, (4) *tamponamento*

cardíaco e (5) *distúrbios metabólicos cardíacos*. Os efeitos de várias dessas condições são mostrados à direita da Figura 20-7, demonstrando os baixos débitos cardíacos resultantes.

Quando o débito cardíaco diminui muito, o que faz com que os tecidos do corpo comecem a ter deficiência nutricional, a condição é denominada *choque cardiogênico*. Essa situação é discutida em mais detalhes no Capítulo 22, em relação à insuficiência cardíaca.

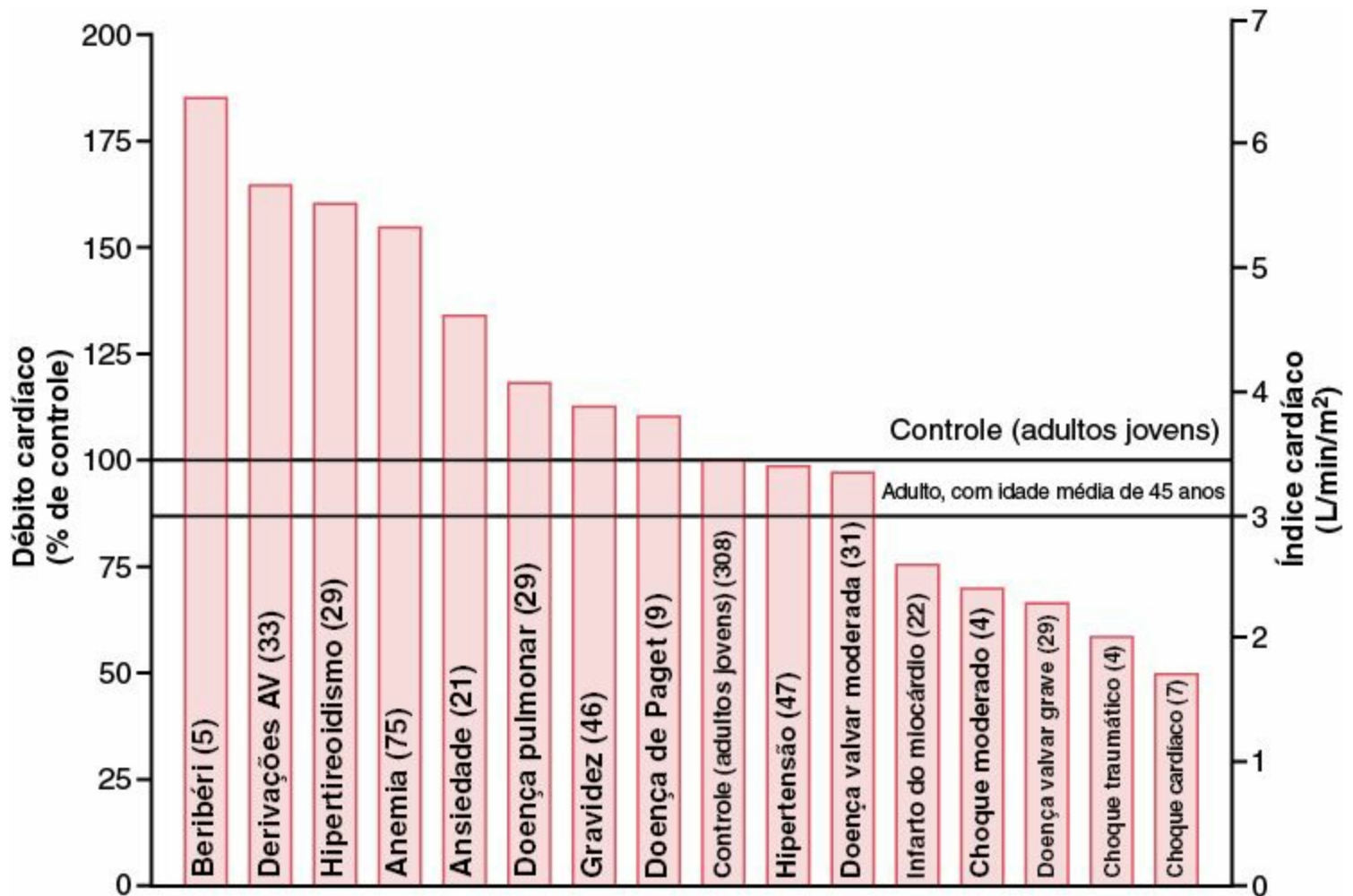



Figura 20-7. Débito cardíaco em diferentes condições patológicas. Os números entre parênteses indicam o número de pacientes estudados em cada condição. AV, atrioventricular. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Diminuição do Débito Cardíaco Causado por Fatores Periféricos não Cardíacos — Retorno Venoso Diminuído. Qualquer fator que interfira no retorno venoso também pode causar diminuição do débito cardíaco. Alguns desses fatores são os seguintes:

1. *Volume sanguíneo diminuído*. Sem dúvida, o fator periférico não cardíaco mais comum causador de débito cardíaco diminuído é a redução do volume sanguíneo, resultante muitas vezes de hemorragia. A perda de sangue diminui o enchimento do sistema vascular em nível tão baixo que não existe sangue suficiente nos vasos periféricos para gerar pressões vasculares periféricas suficientemente altas a fim de impulsionar o sangue de volta ao coração.
2. *Dilatação venosa aguda*. A dilatação venosa aguda ocorre mais frequentemente quando o sistema nervoso simpático fica de forma súbita inativo. Por exemplo, um desmaio é consequência frequentemente da perda súbita da atividade do sistema nervoso simpático que faz com que os vasos periféricos de capacitância, especialmente as veias, dilatem-se acentuadamente. Essa dilatação diminui a pressão de enchimento do sistema vascular, pois o volume do sangue não pode mais gerar pressão adequada nos vasos sanguíneos periféricos flácidos. Como resultado, o sangue "se acumula" nos vasos e não retorna ao coração com a rapidez

normal.

3. *Obstrução das veias maiores*. Em raras ocasiões, as veias maiores que vão para o coração são obstruídas, e o sangue nos vasos periféricos não pode fluir de volta para o coração. Consequentemente, o débito cardíaco cai de forma acentuada.
4. *Massa tecidual diminuída, especialmente a massa de músculo esquelético*. Com o avanço normal da idade, ou com períodos prolongados de inatividade física, ocorre em geral uma redução das dimensões dos músculos esqueléticos. Essa redução, por sua vez, diminui o consumo de oxigênio total e as necessidades de fluxo sanguíneo para os músculos, resultando em diminuição do fluxo sanguíneo muscular esquelético e do débito cardíaco.
5. *Diminuição da atividade metabólica dos tecidos*. Se a intensidade metabólica é reduzida, como ocorre no músculo esquelético durante repouso no leito, o consumo de oxigênio e necessidades nutritivas dos tecidos também serão menores. Isso diminui o fluxo sanguíneo para os tecidos resultando em débito cardíaco diminuído. Outras condições, tais como *hipotireoidismo*, também podem reduzir a intensidade metabólica e assim o fluxo sanguíneo tecidual e o débito cardíaco.

Independente da causa do baixo débito cardíaco, ou por fator periférico ou fator cardíaco, se o débito cardíaco diminuir abaixo do nível necessário à nutrição adequada dos tecidos, diz-se que a pessoa tem *choque circulatório*. Essa condição pode ser letal em poucos minutos a poucas horas. O choque circulatório é problema clínico tão importante que é discutido em detalhes no Capítulo 24.

Análise Mais Quantitativa da Regulação do Débito Cardíaco

Até aqui, nossa discussão sobre a regulação do débito cardíaco foi adequada para a compreensão dos fatores que controlam o débito cardíaco nas condições mais simples. Todavia, para compreender a regulação do débito cardíaco em situações especialmente estressantes, como os extremos do exercício, a insuficiência cardíaca e o choque circulatório, é apresentada análise quantitativa mais complexa nas seções seguintes.

Para realizar análise mais quantitativa, é necessário distinguir separadamente os dois fatores principais relacionados à regulação do débito cardíaco: (1) a capacidade de bombeamento do coração, como representada pelas *curvas de débito cardíaco*; e (2) os fatores periféricos que afetam o fluxo de sangue das veias para o coração, como representados pelas *curvas de retorno venoso*. Então, podem-se traçar essas curvas, de maneira quantitativa no mesmo gráfico, para mostrar como interagem entre si para determinar o débito cardíaco, o retorno venoso e a pressão atrial direita ao mesmo tempo.

Curvas de Débito Cardíaco Utilizadas na Análise Quantitativa

Algumas das curvas do débito cardíaco, utilizadas para descrever a efetividade quantitativa do bombeamento cardíaco, já foram mostradas na Figura 20-5. Todavia, é necessário conjunto adicional de curvas para mostrar o efeito sobre o débito cardíaco, causado pela variação das pressões externas no lado de fora do coração, como explicado na próxima seção.

Efeito da Pressão Externa fora do Coração sobre as Curvas do Débito Cardíaco.

A Figura 20-8 mostra o efeito das variações da pressão externa cardíaca sobre a curva do débito cardíaco. A pressão externa normal é igual à pressão intrapleural normal (a pressão na cavidade torácica), que é de −4 mmHg. Observe que, na figura, a elevação da pressão intrapleural para −2 mmHg desloca toda a curva do débito cardíaco para a direita pela mesma quantidade. Esse deslocamento ocorre porque, para encher as câmaras cardíacas com sangue, é necessária pressão atrial direita adicional de 2 mmHg para superar a pressão aumentada no lado de fora do coração. Da mesma forma, a elevação da pressão intrapleural para +2 mmHg requer aumento da pressão atrial direita de 6 mmHg acima da normal, −4 mmHg, o que desloca toda a curva do débito cardíaco por 6 mmHg para a direita.

Alguns dos fatores que podem alterar a pressão externa no coração e com isso desviar a curva do débito cardíaco são os seguintes:

1. *Alterações cíclicas da pressão intrapleural durante a respiração*, em torno de ±2 mmHg durante a respiração normal, mas podendo ser de até ±50 mmHg durante a respiração com esforço.
2. *Respiração contra pressão negativa,* deslocando a curva da pressão atrial direita para valores mais negativos (à esquerda).
3. *Respiração com pressão positiva,* deslocando a curva para a direita.
4. *Abertura da caixa torácica,* aumentando a pressão intrapleural para 0 mmHg e deslocando a curva do débito cardíaco para a direita por 4 mmHg.
5. *Tamponamento cardíaco,* que significa acúmulo de grande quantidade de líquido na cavidade pericárdica em torno do coração, com o resultante aumento da pressão cardíaca externa e deslocamento da curva para a direita. Observe, na Figura 20-8, que o tamponamento cardíaco desloca as partes superiores das curvas mais para a direita do que as partes inferiores, pois a pressão de “tamponamento” externo se eleva para valores maiores, enquanto as câmaras do coração se enchem com volumes aumentados de sangue durante o alto débito cardíaco.

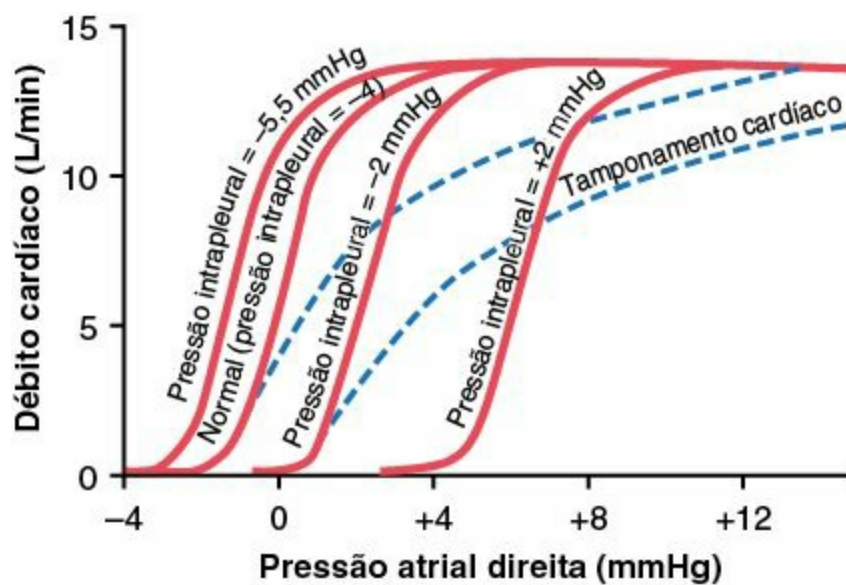



Figura 20-8. Curvas do débito cardíaco em diferentes níveis de pressão intrapleural e em diferentes graus do tamponamento cardíaco. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Combinações dos Padrões Diferentes das Curvas de Débito Cardíaco. A Figura 20-9 mostra que a curva do débito cardíaco final pode se alterar como resultado das variações simultâneas da (a) pressão cardíaca externa; e da (b) eficácia do coração como bomba. Por exemplo, a combinação de coração hipereficaz e pressão intrapleural aumentada pode levar ao aumento do débito cardíaco para seu nível máximo, devido ao aumento da capacidade de bombeamento do coração, mas a curva de débito cardíaco poderia ser deslocada para a direita (para pressões atriais mais altas), devido ao aumento da pressão intrapleural. Desse modo, sabendo-se o que está acontecendo com a pressão externa, bem como com a capacidade do coração como bomba, pode-se expressar a capacidade momentânea do coração para bombear sangue por uma só curva do débito cardíaco.

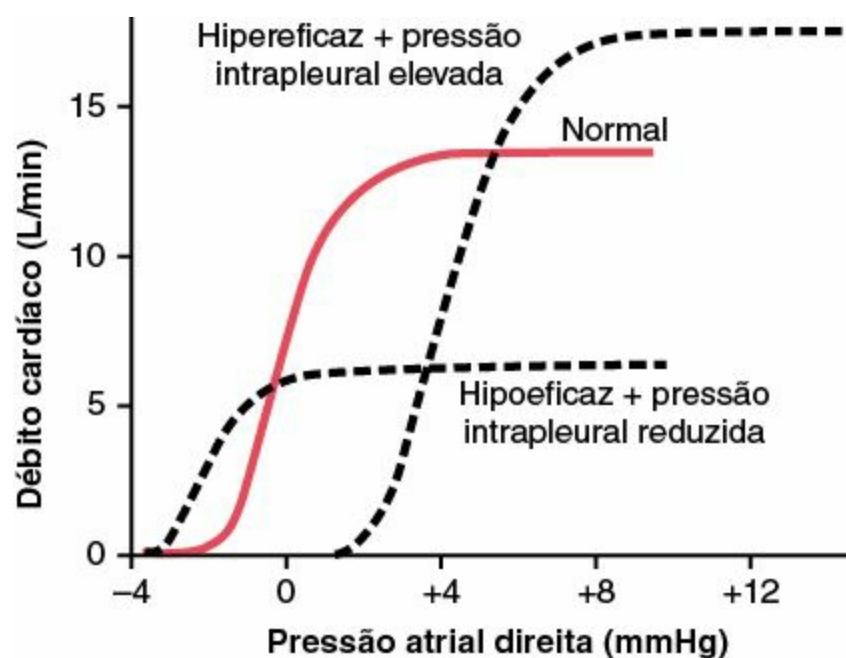



Figura 20-9. Combinações dos dois padrões principais de curvas do débito cardíaco mostrando o efeito das alterações da pressão extracardíaca sobre a eficácia do coração como bomba. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Curvas do Retorno Venoso

Ainda resta toda a circulação sistêmica a ser considerada antes que possa ser feita a análise total da regulação cardíaca. Para analisar a função da circulação sistêmica, deve-se remover, de início, o coração e os pulmões da circulação do animal e substituí-los por bomba e sistema oxigenador artificial. Então, os diferentes fatores, como volume sanguíneo, resistências vasculares e pressão venosa central no átrio direito, são alterados para determinar como a circulação sistêmica opera em diferentes estados circulatórios. Nesses estudos, identificaram-se os três fatores principais seguintes, que afetam o retorno venoso da circulação sistêmica para o coração:

1. *Pressão atrial direita*, que exerce força retrógrada sobre as veias para impedir o fluxo de sangue das veias para o átrio direito.
2. O grau de enchimento da circulação sistêmica (medido pela *pressão média de enchimento sistêmico*), que força o sangue sistêmico em direção ao coração (essa é a pressão medida em qualquer ponto da circulação sistêmica quando todo o fluxo de sangue é interrompido, que discutiremos adiante, em detalhes).
3. *Resistência ao fluxo sanguíneo* entre os vasos periféricos e o átrio direito.

Todos esses fatores podem ser expressos quantitativamente pela *curva do retorno venoso*, como explicaremos nas próximas seções.

Curva do Retorno Venoso Normal

Do mesmo modo que a curva do débito cardíaco relaciona o bombeamento de sangue pelo coração à pressão atrial direita, a *curva do retorno venoso relaciona também o retorno venoso à pressão atrial direita* — isto é, o fluxo venoso do sangue para o coração, vindo da circulação sistêmica, em níveis diferentes de pressão atrial direita.

A curva na Figura 20-10 é a curva do retorno venoso *normal*. Essa curva mostra que, quando a capacidade de bombeamento do coração é diminuída, fazendo com que se eleve a pressão atrial direita, a força retrógrada da pressão atrial crescente sobre as veias da circulação sistêmica diminui o retorno venoso do sangue para o coração. *Se todos os reflexos circulatórios nervosos forem impedidos de atuar*, o retorno venoso cai a zero quando a pressão atrial direita se elevar para cerca de $^{+}7$ mmHg. Esse ligeiro aumento da pressão atrial direita causa redução drástica do retorno venoso, pois qualquer elevação da pressão retrógrada faz com que o sangue se acumule na circulação sistêmica, em vez de retornar ao coração.

Ao mesmo tempo em que a pressão atrial direita está aumentando e causando estase venosa, o

bombeamento pelo coração também se aproxima do zero, em virtude da diminuição do retorno venoso. As pressões arterial e venosa se equilibram quando todo o fluxo pela circulação sistêmica cessa na pressão de 7 mmHg, que por definição é a *pressão média de enchimento sistêmico* (P_{es}).

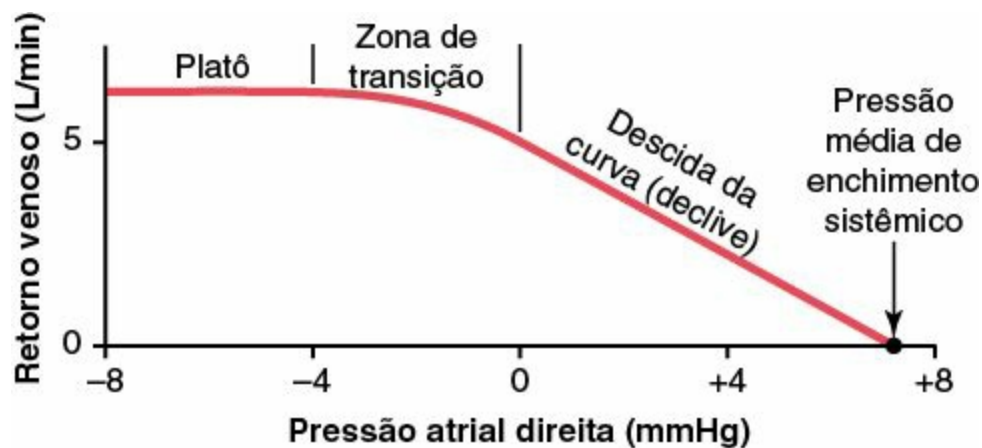



Figura 20-10. Curva do *retorno venoso normal*. O platô é causado pelo *colapso* das grandes veias que entram no tórax quando a pressão atrial direita cai abaixo da pressão atmosférica. Observe também que o retorno venoso fica nulo quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à pressão média de enchimento sistêmico.

Platô na Curva do Retorno Venoso com Pressões Atriais Negativas Causadas pelo Colapso das Grandes Veias. Quando a pressão atrial direita cai *abaixo* de zero — isto é, abaixo da pressão atmosférica — quase não ocorre qualquer aumento do retorno venoso. No momento em que a pressão atrial direita cair para cerca de −2 mmHg, o retorno venoso atingirá um platô. Ele permanecerá neste nível do platô até mesmo se a pressão atrial direita cair para −20 mmHg, −50 mmHg, ou até mais. Esse platô é causado pelo *colapso das veias* que entram no tórax. A pressão negativa no átrio direito suga as paredes das veias, fazendo com que elas se juntem no ponto em que penetram no tórax, o que impede qualquer fluxo adicional de sangue das veias periféricas. Consequentemente, mesmo com pressões muito negativas no átrio direito, o retorno venoso não pode aumentar, significativamente, acima do que ocorre na pressão atrial normal de 0 mmHg.

Pressão Média de Enchimento Circulatório e Pressão Média de Enchimento Sistêmico e Seus Efeitos no Retorno Venoso

Quando o bombeamento cardíaco é interrompido pelo choque elétrico do coração, ocasionando fibrilação ventricular, ou é interrompido por qualquer outro modo, o fluxo de sangue em qualquer parte da circulação cessa por poucos segundos. Sem o fluxo sanguíneo, as pressões em qualquer parte da circulação passam a ser iguais. Esse nível equilibrado de pressão é referido como *pressão média de enchimento circulatório.*

Efeito do Volume Sanguíneo sobre a Pressão Média de Enchimento Circulatório.

Quanto maior o volume de sangue na circulação, maior é a pressão média de enchimento circulatório, pois o volume de sangue adicional distende as paredes da vasculatura. A *curva vermelha* na Figura 20-11 mostra o efeito normal aproximado dos diferentes níveis de volume de sangue sobre a pressão média de enchimento circulatório. Observe que, com volume de sangue em torno de 4.000 mililitros, a pressão média de enchimento circulatório está próxima do zero, pois esse é o "volume sem sobrecarga" da circulação, mas com volume de 5.000 mililitros a pressão de enchimento tem o valor normal de 7 mmHg. De forma semelhante, com volumes ainda maiores, a pressão média de enchimento circulatório aumenta de modo quase linear.

A Estimulação Nervosa Simpática Aumenta a Pressão Média de Enchimento Circulatório. As *curvas verde* e *azul* naFigura 20-11 mostram os efeitos, respectivamente, dos níveis alto e baixo da atividade nervosa simpática sobre a pressão média de enchimento circulatório. A forte estimulação simpática contrai todos os vasos sanguíneos sistêmicos, como também os grandes vasos sanguíneos pulmonares e até mesmo as câmaras cardíacas. Portanto, a capacidade do sistema diminui, de modo que para cada nível de volume sanguíneo a pressão média de enchimento circulatório aumenta. No volume sanguíneo normal, a estimulação simpática máxima eleva a pressão média de enchimento circulatório de 7 mmHg por, aproximadamente, 2,5 vezes esse valor, ou cerca de 17 mmHg.

De modo contrário, a inibição completa do sistema nervoso simpático relaxa os vasos sanguíneos e o coração, diminuindo a pressão média de enchimento circulatório, do valor normal de 7 mmHg para cerca de 4 mmHg. Note na Figura 20-11 como as curvas são íngremes, o que significa que mesmo leves variações do volume sanguíneo ou da capacidade do sistema, provocadas pelos vários níveis da atividade simpática, podem ter grandes efeitos sobre a pressão média de enchimento circulatório.

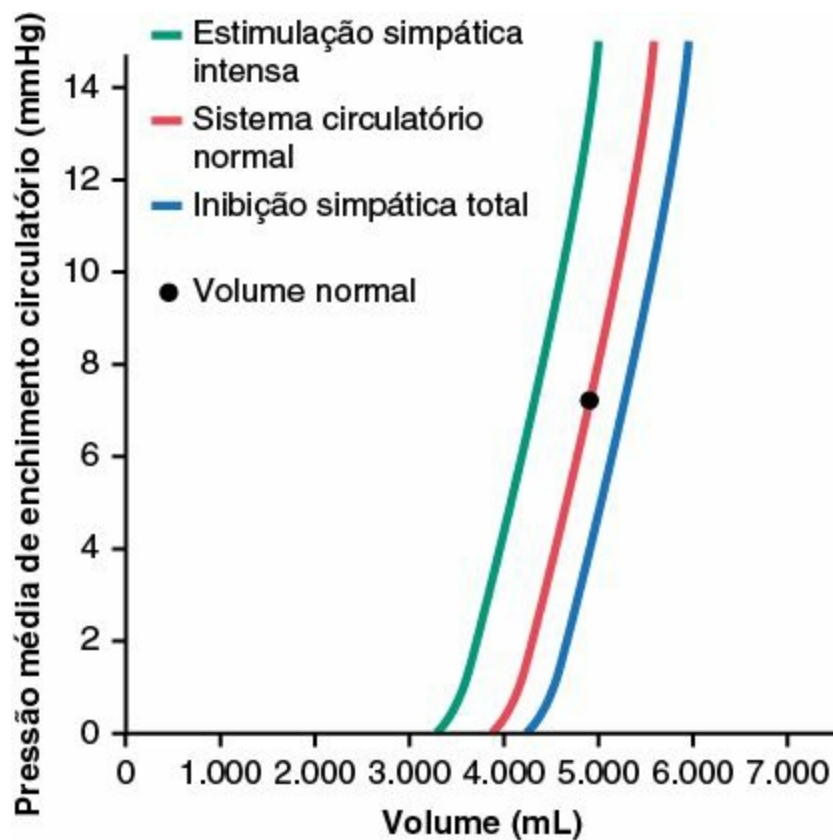



Figura 20-11. Efeito das alterações do volume sanguíneo total sobre a *pressão média de enchimento circulatório* (*i. e.*, "curvas volume-pressão", por todo o sistema circulatório). Essas curvas mostram também os efeitos da intensa estimulação simpática e da inibição simpática total.

Pressão Média de Enchimento Sistêmico e sua Relação com a Pressão Média de Enchimento Circulatório. A *pressão média de enchimento sistêmico*, P_{es}, é algo diferente da pressão média de enchimento circulatório. Consiste na pressão medida, em qualquer parte *da circulação sistêmica*, após o fluxo sanguíneo ter sido interrompido pelo pinçamento dos grandes vasos sanguíneos no coração, assim as pressões na circulação sistêmica podem ser medidas independentemente daquelas da circulação pulmonar. A pressão média de enchimento sistêmico, ainda que quase impossível de ser medida no animal vivo, costuma ser *praticamente igual à pressão média de enchimento circulatório,* pois a circulação pulmonar tem menos de um oitavo da capacitância da circulação sistêmica e contém apenas um décimo do volume sanguíneo.

Efeito sobre a Curva de Retorno Venoso das Alterações na Pressão Média de Enchimento Sistêmico. A Figura 20-12 mostra os efeitos na curva do retorno venoso causados pelo aumento ou diminuição da P_{es}. Observe que a P_{es} normal é 7 mmHg. Então, para a curva mais superior na figura, a P_{es} foi aumentada para 14 mmHg, e, para a curva mais inferior, foi diminuída para 3,5 mmHg. Essas curvas demonstram que quanto maior a P_{es} (o que também significa maior "justeza" com que o sistema circulatório se enche com sangue), mais a curva de retorno venoso é deslocada *para cima* e *para a direita*. Ao contrário, quanto menor a P_{es}, mais a curva é deslocada *para baixo* e *para a esquerda*.

Para expressar isso de outra maneira, quanto maior o enchimento do sistema, mais fácil é o fluxo de sangue para o coração. Quanto menor o enchimento, mais difícil é para o fluxo de sangue chegar ao coração.

Quando o "Gradiente de Pressão para o Retorno Venoso" É Nulo, não Há Retorno Venoso. Quando a pressão arterial direita aumenta até se igualar à P_{es}, não mais existe qualquer diferença de pressão entre os vasos periféricos e o átrio direito. Consequentemente, não pode ocorrer fluxo sanguíneo de quaisquer vasos periféricos de volta para o átrio direito. Todavia, quando a pressão atrial direita cai progressivamente, para valores inferiores à P_{es}, o fluxo para o coração aumenta de forma proporcional, como se pode ver pela análise de qualquer curva do retorno venoso na Figura 20-12; isto é, *quanto maior a diferença entre a P_{es} e a pressão atrial direita, maior será o retorno venoso*. Portanto, a diferença entre essas duas pressões é referida como *gradiente de pressão para o retorno venoso*.

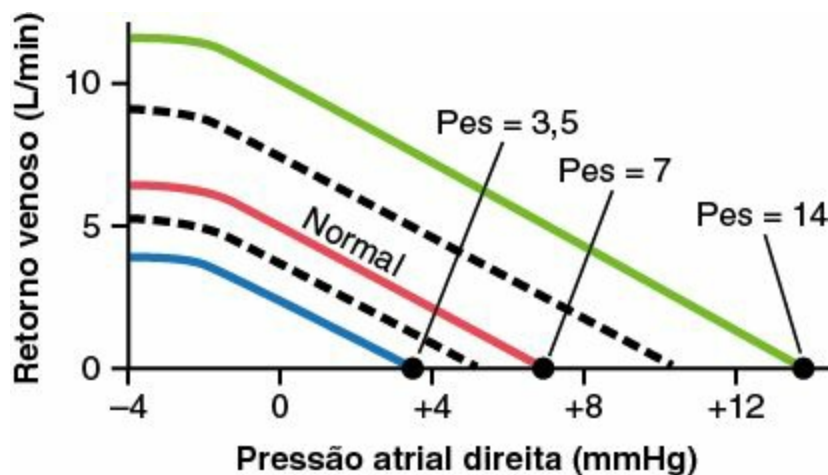



Figura 20-12. Curvas do retorno venoso mostrando a curva normal, quando a pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) é de 7 mmHg, e o efeito da alteração da P_{es} para 3,5 ou para 14 mmHg. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Resistência ao Retorno Venoso

Do mesmo modo que a P_{es} representa a pressão que impulsiona o sangue venoso da periferia em direção ao coração, ocorre também resistência a esse fluxo venoso de sangue. É designada como a *resistência ao retorno venoso*. Boa parte da resistência ao retorno venoso ocorre nas veias, embora parte ocorra também nas arteríolas e nas pequenas artérias.

Por que a resistência venosa é tão importante para determinar a resistência ao retorno venoso? A resposta é que, quando a resistência nas veias aumenta, o sangue começa a se acumular principalmente nas próprias veias. Entretanto, a pressão venosa aumenta muito pouco, pois as veias são muito distensíveis. Assim, esse aumento da pressão venosa não é muito eficaz na superação da resistência, e o fluxo de sangue no átrio direito diminui drasticamente. Ao contrário, quando a

resistência nas arteríolas e nas pequenas artérias aumenta, o sangue se acumula nas artérias, que têm capacitância de apenas 1/30 das veias. Desse modo, o mesmo discreto acúmulo de sangue nas artérias aumenta muito a pressão — 30 vezes mais que nas veias — e essa pressão elevada sobrepuja grande parte da resistência aumentada. Matematicamente, constata-se que aproximadamente dois terços da chamada "resistência ao retorno venoso" são determinados pela resistência venosa, e cerca de um terço, pela resistência arteriolar e das pequenas artérias.

O retorno venoso pode ser calculado pela seguinte fórmula:

$$RV = \frac{P_{es} - PAD}{RRV}$$

em que *RV* é o retorno venoso, P_{es} é a pressão média de enchimento sistêmico, *PAD* é a pressão atrial direita, e *RRV* é a resistência ao retorno venoso. No humano adulto saudável, os valores para essas variáveis são os seguintes: retorno venoso igual a 5 L/min, P_{es} igual a 7 mmHg, pressão atrial direita igual a 0 mmHg, e resistência ao retorno venoso igual a 1,4 mmHg por L/min de fluxo sanguíneo.

Efeito da Resistência ao Retorno Venoso sobre a Curva de Retorno Venoso. A Figura 20-13 demonstra o efeito de diferentes níveis de resistência ao retorno venoso sobre a curva do retorno venoso, mostrando que a *diminuição*, para a metade da normal dessa resistência, permite duas vezes mais fluxo de sangue e, assim, *gira a curva para cima*, com inclinação duas vezes maior. Ao contrário, o *aumento* da resistência para o dobro da normal *gira a curva para baixo* com inclinação de metade da normal.

Note também que, quando a pressão atrial direita se eleva até se igualar à P_{es}, o retorno venoso é nulo em todos os níveis de resistência ao retorno venoso, pois não existe qualquer gradiente de pressão. Portanto, *por maior que possa ser o nível atingível pela pressão atrial direita*, independente de por quanto o coração possa falhar, ele será igual à P_{es}.

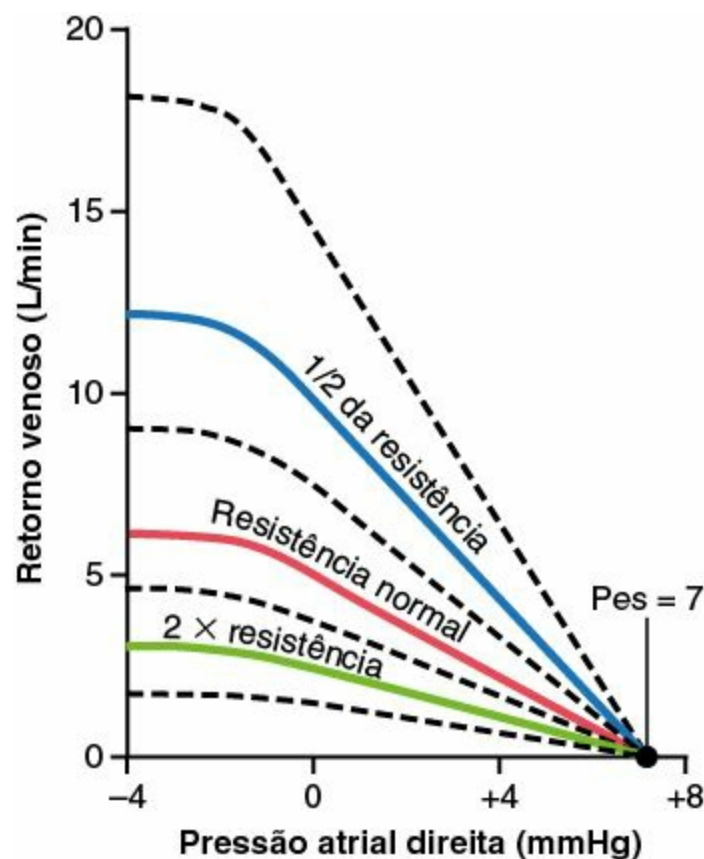



Figura 20-13. Curvas do retorno venoso representando o efeito da alteração da "resistência ao retorno venoso". P_{es}, pressão média de enchimento sistêmico. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Combinações dos Padrões da Curva de Retorno Venoso. A Figura 20-14 mostra os efeitos sobre a curva do retorno venoso causados pelas alterações simultâneas da P_{es} e da resistência ao retorno venoso, demonstrando que esses fatores podem atuar simultaneamente.

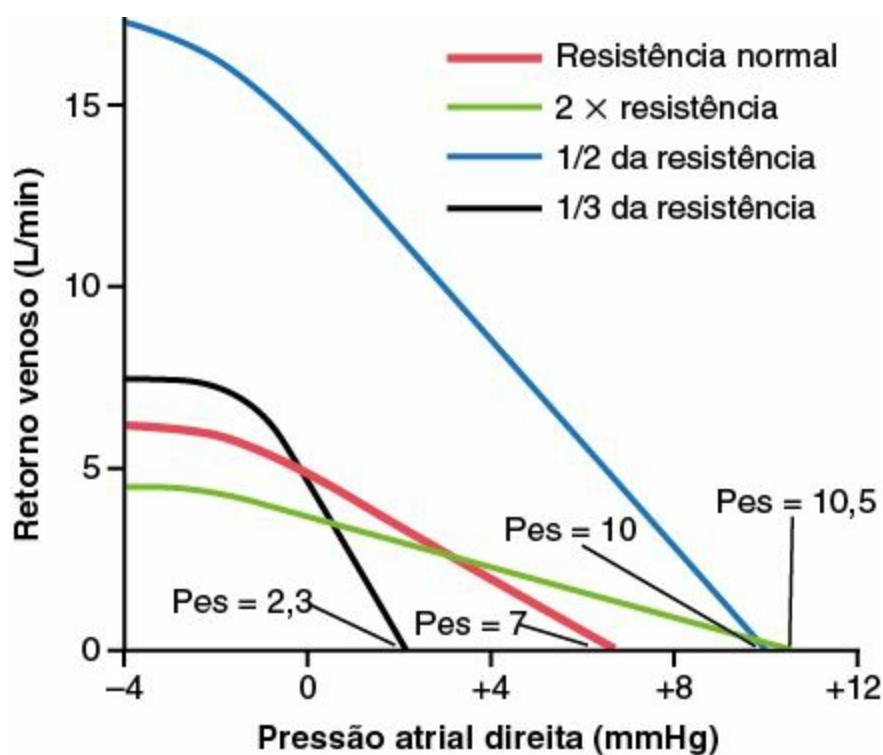



Figura 20-14. Combinações dos principais padrões das curvas do retorno venoso mostrando os efeitos das alterações

simultâneas da pressão média de enchimento sistêmico (P_{es}) e da "resistência ao retorno venoso". *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Análise do Débito Cardíaco e da Pressão Atrial Direita Utilizando, Simultaneamente, as Curvas do Débito Cardíaco e do Retorno Venoso

Na circulação completa, o coração e a circulação sistêmica devem atuar em conjunto. Esse requisito significa que (1) o retorno venoso da circulação sistêmica deve ser igual ao débito cardíaco do coração e (2) a pressão atrial direita é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica.

Portanto, pode-se prever o débito cardíaco e a pressão atrial direita da seguinte maneira: (1) determine a capacidade momentânea de bombeamento do coração e represente essa capacidade na forma de curva do débito cardíaco; (2) determine o estado momentâneo do fluxo da circulação sistêmica para o coração e represente-o na forma de curva do retorno venoso; (3) "equipare" essas curvas uma em relação à outra, como mostrado na Figura 20-15.

As duas curvas nessa figura representam a *curva do débito cardíaco normal* (linha vermelha) e a *curva do retorno venoso normal* (linha azul). Nesse gráfico, só existe um ponto, o ponto A, em que o retorno venoso é igual ao débito cardíaco e onde a pressão atrial é a mesma para o coração e para a circulação sistêmica. Assim, na circulação normal, a pressão atrial direita, o débito cardíaco e o retorno venoso são todos descritos pelo ponto A, referido como *ponto de equilíbrio*, com o valor normal do débito cardíaco de 5 L/min e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

Efeito do Volume Sanguíneo Aumentado sobre o Débito Cardíaco. O aumento súbito do volume sanguíneo, por aproximadamente 20%, aumenta o débito cardíaco por cerca de 2,5 a três vezes o normal. A análise desse efeito é mostrada naFigura 20-15. Imediatamente após a infusão de grande quantidade de sangue adicional, o enchimento aumentado do sistema faz com que a P_{es} aumente para 16 mmHg, o que desloca a curva do retorno venoso para a direita. Ao mesmo tempo, o volume de sangue aumentado distende os vasos sanguíneos, reduzindo assim sua resistência e a resistência ao retorno venoso, o que gira a curva para cima. Como resultado desses dois efeitos, a curva do retorno venoso da Figura 20-15 é deslocada para a direita. Essa nova curva cruza a curva do débito cardíaco no ponto B, mostrando que o débito cardíaco e o retorno venoso aumentam por 2,5 a 3 vezes, e que a pressão atrial direita eleva para, aproximadamente, +8 mmHg.

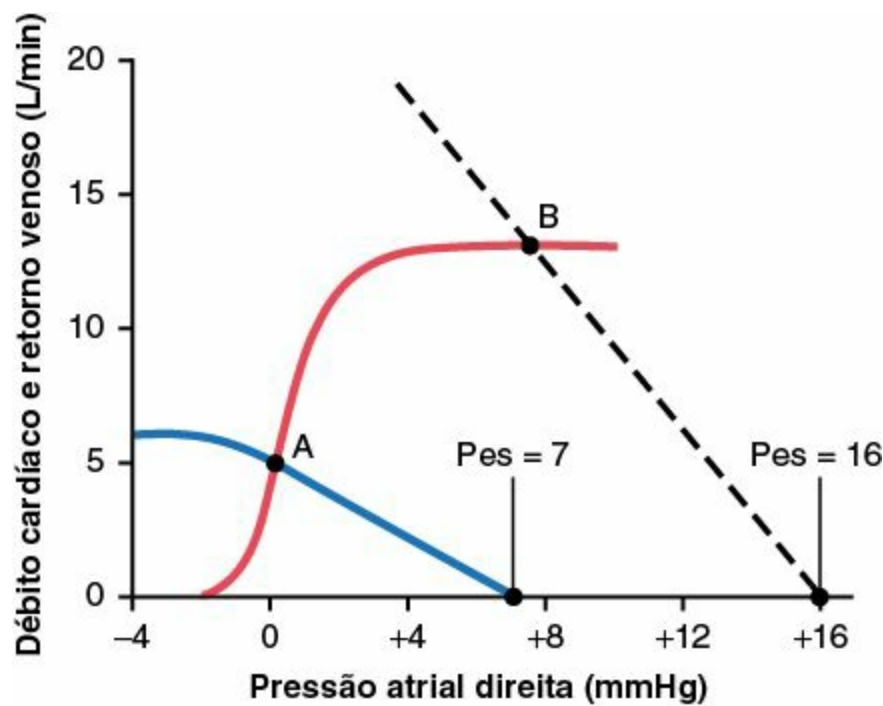



Figura 20-15. As duas *curvas contínuas* mostram a análise do débito cardíaco e da pressão atrial quando as curvas do débito cardíaco (*linha vermelha*) e do retorno venoso (*linha azul*) estão normais. A transfusão de 20% do volume de sangue faz com que a curva do retorno venoso passe a ser a *curva tracejada*; como resultado, o débito cardíaco e a pressão atrial direita se deslocam do ponto *A* para o ponto *B*. P_{es}, pressão média de enchimento sistêmico.

Efeitos Compensatórios Produzidos em Resposta ao Volume Sanguíneo Aumentado. O débito cardíaco muito elevado, pelo aumento do volume sanguíneo, dura por apenas poucos minutos, pois começam a ocorrer vários efeitos compensatórios imediatos:

1. O débito cardíaco elevado *aumenta a pressão capilar*, de modo que o líquido começa a transudar para fora dos capilares, para os tecidos; com isso, o volume sanguíneo retorna ao normal.
2. A pressão aumentada, nas veias, faz com que elas continuem a se distender, gradativamente, pelo mecanismo denominado *relaxamento por estresse*, fazendo com que os reservatórios de sangue venoso, como o fígado e o baço, distendam-se, *reduzindo,* desse modo, *a* P_{es}.
3. O excesso de fluxo sanguíneo pelos tecidos periféricos causa aumento autorregulatório da resistência periférica vascular, elevando, assim, a *resistência ao retorno venoso*.

Esses fatores produzem a normalização da P_{es} e a constrição de resistência da circulação sistêmica. Desse modo, gradualmente, por período de 10 a 40 minutos, o débito cardíaco retorna quase ao normal.

Efeito da Estimulação Simpática sobre o Débito Cardíaco. A estimulação simpática afeta o coração e a circulação sistêmica: (1) *faz o coração ser bomba mais potente;* (2) na circulação sistêmica, *aumenta a* P_{es}, em virtude da contração dos vasos periféricos, especialmente as veias, e *eleva a resistência ao retorno venoso*.

Na Figura 20-16, são representadas as curvas *normais* do débito cardíaco e do retorno venoso; elas

se cruzam no ponto A, que representa retorno venoso normal, débito cardíaco de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg. Observe, nessa figura, que a estimulação simpática máxima (curvas verdes) aumenta a pressão média de enchimento sistêmico para 17 mmHg (definida pelo ponto em que a curva de retorno venoso atinge o nível zero do retorno venoso). A estimulação simpática também aumenta a eficácia do bombeamento do coração por quase 100%. Como resultado, o débito cardíaco eleva, do valor normal no ponto de equilíbrio A para aproximadamente o dobro do normal, no ponto de equilíbrio D — e, apesar disso, a *pressão atrial direita quase não se altera*. Assim, os diferentes graus de estimulação simpática podem aumentar, progressivamente, o débito cardíaco para cerca de duas vezes o normal, por *períodos curtos*, até que outros efeitos compensatórios ocorram, dentro de segundos ou minutos para restaurar o débito cardíaco quase ao normal.

Efeito da Inibição Simpática sobre o Débito Cardíaco. O sistema nervoso simpático pode ser bloqueado pela indução de *anestesia espinal total* ou pela utilização de algum fármaco, como o *hexametônio*, que bloqueia a transmissão dos sinais nervosos pelos gânglios autonômicos. As curvas mais inferiores na Figura 20-16 mostram o efeito da inibição simpática, causado pela anestesia espinal total, demonstrando que (1) a P_{es} *cai para cerca de 4 mmHg* e (2) a *eficácia do coração como bomba diminui para cerca de 80% do normal*. O débito cardíaco diminui do ponto A para o ponto B, representando redução para cerca de 60% do normal.

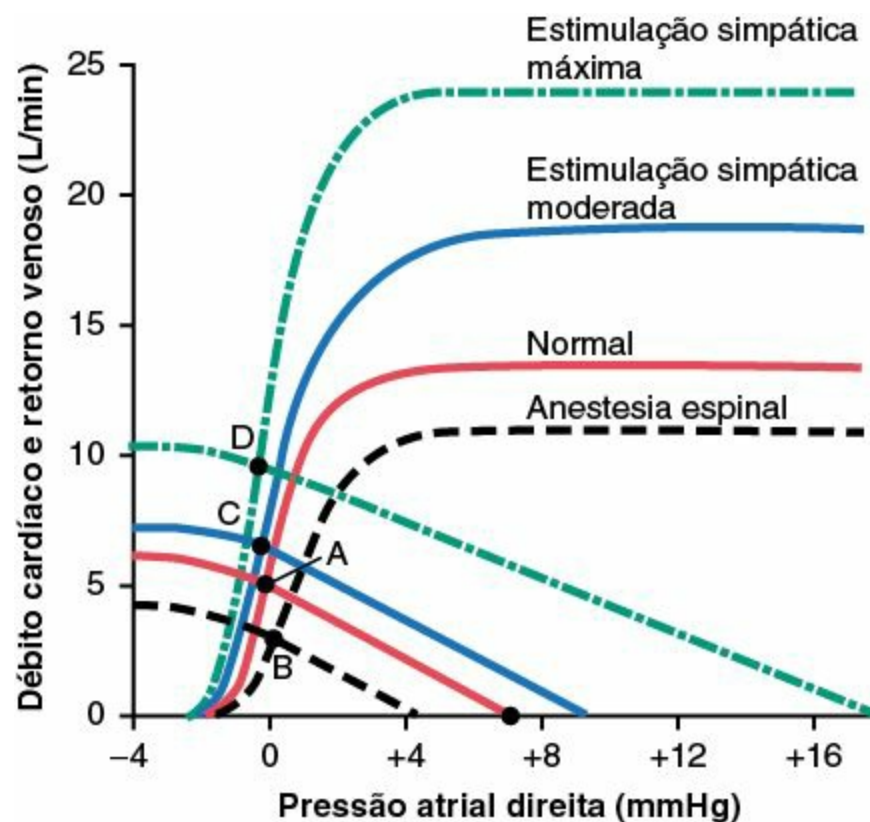



Figura 20-16. Análise do efeito sobre o débito cardíaco da (1) estimulação simpática moderada (do ponto *A* para o ponto *C*), (2) estimulação simpática máxima (ponto *D*) e (3) inibição simpática, causada por anestesia espinal total (ponto *B*). *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Efeito da Abertura de Grande Fístula Arteriovenosa. A Figura 20-17 mostra os vários estágios das alterações circulatórias que ocorrem após abertura de grande fístula AV, isto é, após ocorrer abertura direta entre artéria e veia de grandes calibres.

1. As duas curvas vermelhas que se cruzam no ponto A mostram a condição normal.
2. As curvas que se cruzam no ponto B mostram a condição circulatória *imediatamente após a abertura de grande fístula*. Os principais efeitos são (1) rotação súbita e muito íngreme da curva do retorno venoso para cima, causada pela *grande diminuição da resistência ao retorno venoso* quando o sangue pode fluir, quase sem qualquer impedimento diretamente das grandes artérias para o sistema venoso, evitando muitos dos elementos de resistência da circulação periférica; e (2) *aumento discreto do nível da curva do débito cardíaco*, pois a abertura da fístula diminui a resistência periférica e permite a redução aguda da pressão arterial, contra a qual o coração pode bombear com maior facilidade. O resultado final, descrito pelo ponto B, é o *aumento do débito cardíaco de 5 L/min até 13 L/min e o aumento da pressão atrial direita para cerca de +3 mmHg*.
3. O ponto C representa os efeitos aproximadamente 1 minuto depois, após os reflexos nervosos simpáticos terem restabelecido a pressão arterial quase ao normal e causado dois outros efeitos: (1) aumento na P_{es} (devido à constrição de todas as veias e artérias) de 7 para 9 mmHg, deslocando assim a curva do retorno venoso por 2 mmHg, à direita; e (2) elevação posterior da curva do débito cardíaco, devido à excitação nervosa simpática do coração. O débito cardíaco agora se eleva para quase 16 L/min, e a pressão atrial direita para cerca de 4 mmHg.
4. O ponto D mostra o efeito após várias semanas. A essa altura, o volume de sangue aumentou em virtude da ligeira redução da pressão arterial e a estimulação simpática terem reduzido ambos, transientemente, o débito renal de urina, provocando uma retenção de sal e água. A P_{es} elevou-se para +12 mmHg, deslocando a curva do retorno venoso por 3 mmHg à direita. Inclusive, o aumento prolongado da carga de trabalho no coração fez com que o músculo cardíaco se hipertrofiasse moderadamente, elevando ainda mais o nível da curva do débito cardíaco. Desse modo, o ponto D mostra agora débito cardíaco de quase 20 L/min e pressão atrial direita de cerca de 6 mmHg.

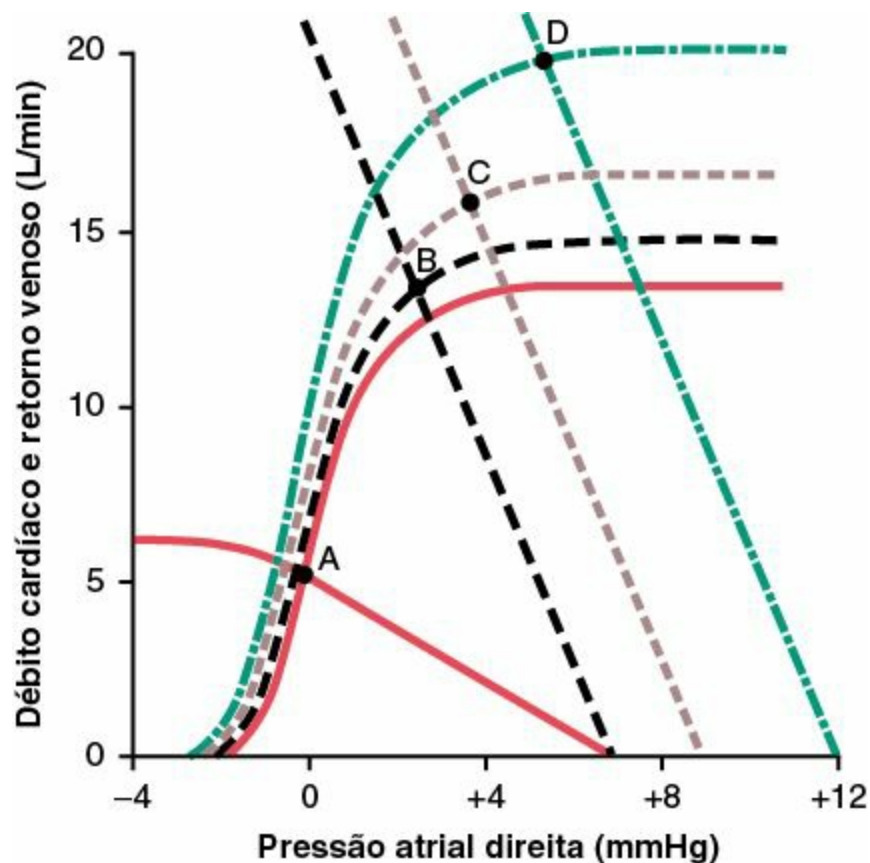



Figura 20-17. Análise das alterações sucessivas do débito cardíaco e da pressão atrial direita no humano, após ser aberta subitamente grande fístula arteriovenosa (AV). Os estágios da análise, como mostrados pelos pontos de equilíbrio, são: *A*, condições normais; *B*, imediatamente após a abertura da fístula AV; *C*, 1 minuto ou logo após os reflexos simpáticos serem ativados; e *D*, várias semanas após o volume de sangue ter aumentado e o coração começar a se hipertrofiar. *(Modificado de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Outras Análises da Regulação do Débito Cardíaco. No Capítulo 21, é apresentada a análise da regulação do débito cardíaco durante o exercício; no Capítulo 22 são mostradas as análises da regulação do débito cardíaco em vários estágios da insuficiência cardíaca congestiva.

MÉTODOS DE MEDIDA DO DÉBITO CARDÍACO

Nos experimentos em animais, pode-se canular a aorta, a artéria pulmonar ou as grandes veias que entram no coração e medir o débito cardíaco utilizando um fluxômetro. Um fluxômetro eletromagnético ou ultrassônico também pode ser colocado na aorta ou na artéria pulmonar para medir o débito cardíaco.

No ser humano, exceto em raros casos, o débito cardíaco é medido por métodos indiretos que não requerem cirurgia. Dois dos métodos utilizados em estudos experimentais são o *método de oxigênio de Fick* e o *método de diluição de indicador*.

O débito cardíaco também pode ser estimado por *ecocardiografia*, um método que usa ondas de ultrassom de um transdutor colocado na parede torácica ou passando pelo esôfago do paciente para medir o tamanho das câmaras cardíacas, assim como a velocidade do fluxo sanguíneo do ventrículo

até a aorta. O débito sistólico é calculado a partir da velocidade do fluxo sanguíneo até a aorta e a área transversal da aorta, determinada pelo diâmetro que é medido pela imagem de ultrassom. O débito cardíaco é então calculado como o produto do débito sistólico pela frequência cardíaca.

Débito Pulsátil do Coração Medido por Fluxômetro Eletromagnético ou Ultrassônico

A Figura 20-18 mostra um registro do fluxo sanguíneo na raiz da aorta de cão; esse registro foi realizado usando-se fluxômetro eletromagnético. Demonstra-se que o fluxo sanguíneo se eleva rapidamente até um pico durante a sístole e então ao seu final reverte por fração de segundo. Essa reversão do fluxo faz com que a valva aórtica se feche e o fluxo retorne a zero.

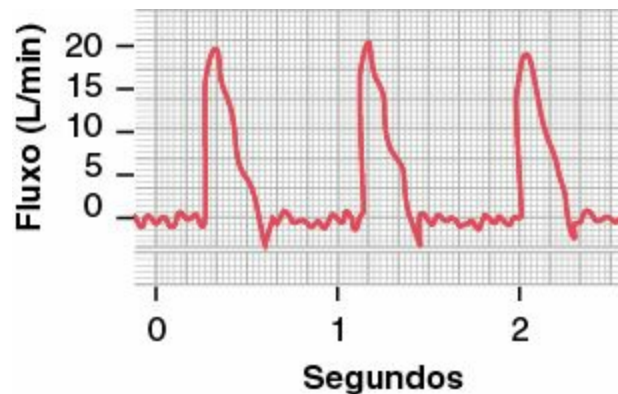



Figura 20-18. Fluxo sanguíneo pulsátil na raiz da aorta registrado com fluxômetro eletromagnético.

Medida do Débito Cardíaco Utilizando o Princípio do Oxigênio de Fick

O princípio de Fick é explicado pela Figura 20-19. Essa figura mostra que 200 mililitros de oxigênio estão sendo absorvidos nos pulmões pelo sangue pulmonar a cada minuto. Mostra também que o sangue, que chega ao lado direito do coração, tem concentração de oxigênio de 160 mililitros por litro de sangue, enquanto o que sai do lado esquerdo do coração tem concentração de 200 mililitros por litro de sangue. Por esses dados, pode-se calcular que cada litro de sangue, ao passar pelos pulmões, absorve 40 mililitros de oxigênio.

Como a quantidade total de oxigênio absorvido pelo sangue, nos pulmões, a cada minuto é de 200 mililitros, dividindo-se 200 por 40, obtém-se o total de cinco frações de 1 litro de sangue que devem passar pela circulação pulmonar a cada minuto para absorver essa quantidade de oxigênio. Portanto, a quantidade de sangue que flui pelos pulmões a cada minuto é de 5 litros, o que é também medida do débito cardíaco. Assim, o débito cardíaco pode ser calculado pela seguinte equação:

$$\text{Débito cardíaco (L/min)} = \frac{O_2 \text{ absorvido por minuto pelos pulmões (mL/min)}}{\text{Diferença arteriovenosa de } O_2 \text{ (mL/L de sangue)}}$$

Aplicando-se esse método de Fick à medida do débito cardíaco no ser humano, o *sangue venoso misto* é obtido em geral por meio de cateter introduzido na veia braquial do antebraço, subindo pela veia subclávia, descendo pelo átrio direito e por fim chegando ao ventrículo direito ou à artéria pulmonar. O *sangue arterial sistêmico* pode ser, portanto, obtido de qualquer artéria sistêmica do corpo. A *intensidade da absorção do oxigênio* pelos pulmões é dada pela velocidade de desaparecimento do oxigênio do ar respirado, utilizando qualquer tipo de medidor de oxigênio.

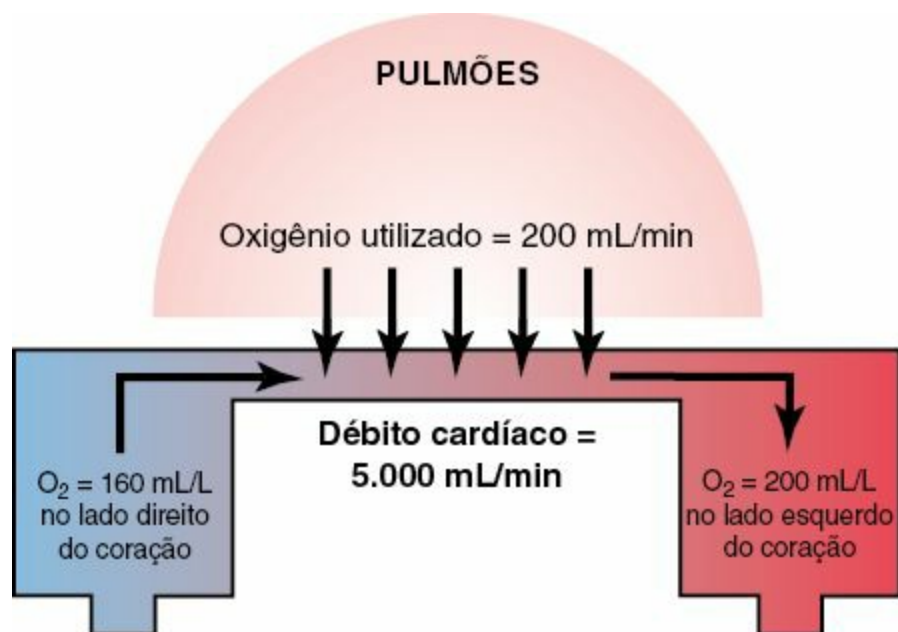



Figura 20-19. Princípio de Fick na determinação do débito cardíaco.

Método de Diluição de Indicador para a Medida do Débito Cardíaco

Para medir o débito cardíaco pelo denominado "método de diluição de indicador", pequena quantidade de *indicador* como um corante é injetada em veia sistêmica grande ou preferivelmente no átrio direito. Esse indicador passa rapidamente pelo lado direito do coração e, em seguida, pelos vasos sanguíneos pulmonares e pelo lado esquerdo do coração, para finalmente ser distribuído pelo sistema arterial sistêmico. A concentração do corante é registrada enquanto o sangue passa pelas artérias periféricas, produzindo curva como a mostrada na Figura 20-20. Em cada um desses exemplos, 5 miligramas de corante Cardio-Green foram injetados no momento zero. No registro superior, nenhum corante entrou na árvore arterial até cerca de 3 segundos após a injeção, porém a concentração arterial do corante aumentou rapidamente para atingir seu máximo após cerca de 6 a 7 segundos. Em seguida, a concentração diminuiu com certa rapidez, mas, antes que alcançasse zero, parte do corante já tinha circulado por todo o trajeto por alguns dos vasos periféricos sistêmicos e voltado ao coração pela segunda vez. Consequentemente, a concentração do corante na artéria recomeçou a subir. Para as finalidades do cálculo, é necessário *extrapolar* a inclinação inicial da curva até o ponto zero, como mostrado pela porção tracejada de cada curva. Desse modo, a *curva*

tempo-concentração extrapolada do corante na artéria sistêmica, sem recirculação do corante, pode ser medida em sua primeira porção e razoavelmente estimada, com precisão relativa, em sua última porção.

Uma vez determinada a curva tempo-concentração extrapolada, calcula-se a seguir a concentração média de corante no sangue arterial, em função da duração da curva. Assim, no exemplo superior da Figura 20-20, isso foi feito pela medida da área sob toda a curva inicial e sob a extrapolada, calculando-se, então, a concentração média de corante para a duração da curva; pode-se ver pelo retângulo sombreado, atrás da curva, no painel superior da figura, que a concentração média de corante foi de 0,25 mg/dL de sangue e que a duração desse valor médio foi de 12 segundos. Um total de 5 miligramas de corante tinha sido injetado no início do experimento. Para que o sangue transporte apenas 0,25 miligrama de corante em cada 100 mililitros, para transportar o total de 5 miligramas de corante pelo coração e pelos pulmões em 12 segundos, um total de 20 frações para cada 100 mililitros de sangue teriam de passar pelo coração durante os 12 segundos, o que seria o mesmo que um débito cardíaco de 2 L/12 s, ou 10 L/min. Deixamos para o leitor calcular o débito cardíaco da curva *extrapolada* no painel inferior da Figura 20-20. Para resumir, o débito cardíaco pode ser determinado utilizando-se a seguinte equação:

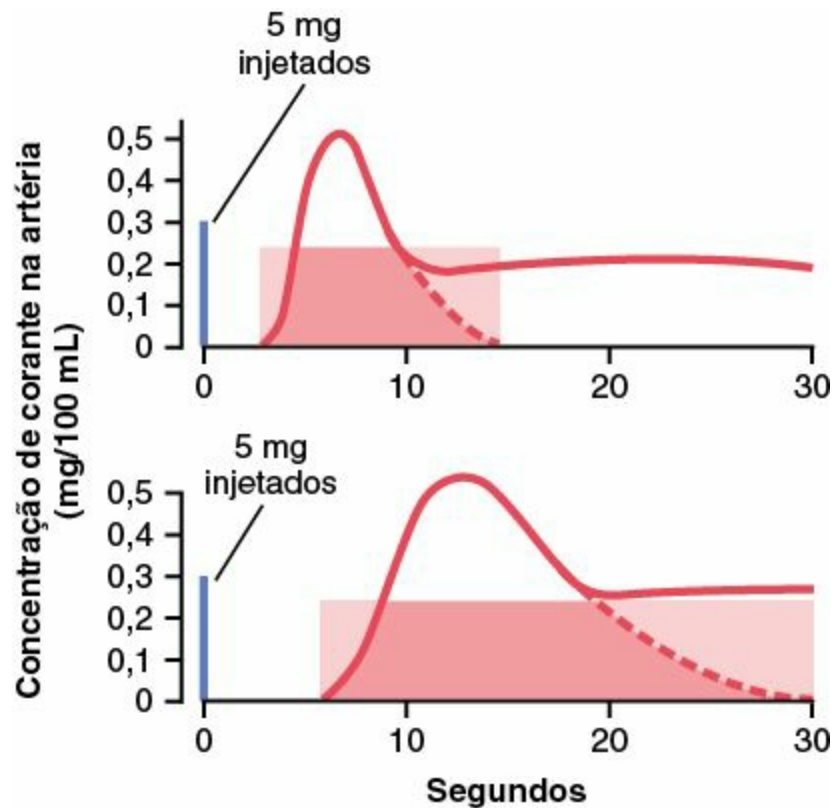



Figura 20-20. Curvas de concentração do corante, com extrapolação, utilizadas para calcular dois débitos cardíacos distintos pelo método de diluição. (As áreas retangulares são as concentrações médias calculadas do corante no sangue arterial nas durações das respectivas curvas extrapoladas.)

$$\text{Débito cardíaco (mL/min)} = \frac{\text{Miligramas de corante injetado} \times 60}{\begin{pmatrix}\text{Concentração média de corante} \\ \text{em cada mililitro de sangue} \\ \text{em toda a curva}\end{pmatrix} \times \begin{pmatrix}\text{Duração} \\ \text{da curva} \\ \text{em segundos}\end{pmatrix}}$$

Bibliografia

Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. Physiol Rev 35:123, 1955.

Guyton AC: The relationship of cardiac output and arterial pressure control. Circulation 64:1079, 1981.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol 277:S174, 1999.

Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 287:R1009, 2004.

Hollenberg SM: Hemodynamic monitoring. Chest 143:1480, 2013.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. Annu Rev Physiol 62:237, 2000.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. Physiol Rev 63:1281, 1983.

Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. J Appl Physiol 74:499, 1993.

Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling’s law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. Circulation 9:706, 1953.

Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. Am J Physiol Heart Circ Physiol 286:H2376, 2004.

Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. N Engl J Med 293:970, 1975.

CAPÍTULO 21

Fluxo Sanguíneo nos Músculos e o Débito Cardíaco durante o Exercício; a Circulação Coronariana e a Doença Cardíaca Isquêmica

Neste Capítulo, discutiremos (1) o fluxo sanguíneo para os músculos esqueléticos; e (2) o fluxo sanguíneo das artérias coronárias para o coração. A regulação de cada um desses tipos de fluxo sanguíneo é feita, em sua maior parte, pelo controle local da resistência vascular em resposta às necessidades metabólicas do tecido muscular.

Também discutiremos a fisiologia de temas relacionados, como (1) o controle do débito cardíaco durante o exercício; (2) as características dos ataques cardíacos; e (3) a dor da *angina pectoris*.

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO NO MÚSCULO ESQUELÉTICO NO REPOUSO E DURANTE EXERCÍCIO

O exercício muito intenso é uma das condições mais estressantes que o sistema circulatório normal enfrenta. Isso é verdade, pois existe grande massa de músculo esquelético no corpo que necessita de grandes quantidades de fluxo sanguíneo. Também o débito cardíaco muitas vezes aumenta no não atleta, por até quatro a cinco vezes o normal ou, no atleta bem treinado, por até seis a sete vezes o normal.

Intensidade do Fluxo Sanguíneo Através dos Músculos

Durante o repouso, o fluxo sanguíneo pelo músculo esquelético é, em média, de 3 a 4 mL/min/100 g de músculo. Ao longo do exercício extremo no atleta bem condicionado, esse fluxo sanguíneo pode aumentar 25 a 50 vezes, chegando a 100 a 200 mL/min/100 g de músculo. Valores máximos (no pico) do fluxo de sangue, de até 400 mL/min/100 g de músculo, já foram registrados nos músculos da coxa em atletas com treino de resistência (*endurance*).

Fluxo de Sangue durante as Contrações Musculares. A Figura 21-1 mostra registro das variações no fluxo sanguíneo em músculo da panturrilha da perna humana durante forte exercício muscular rítmico. Observe que o fluxo aumenta e diminui a cada contração muscular. No final das contrações, o fluxo sanguíneo permanece muito alto por poucos segundos, mas, a seguir, decresce até o normal durante os próximos poucos minutos seguintes.

A causa do fluxo diminuído, na fase da contração muscular do exercício, é a compressão dos vasos sanguíneos pelo músculo contraído. Durante forte contração tetânica que causa compressão sustentada dos vasos sanguíneos, o fluxo sanguíneo pode ser quase totalmente interrompido, mas isso também causaria rápido enfraquecimento da contração.

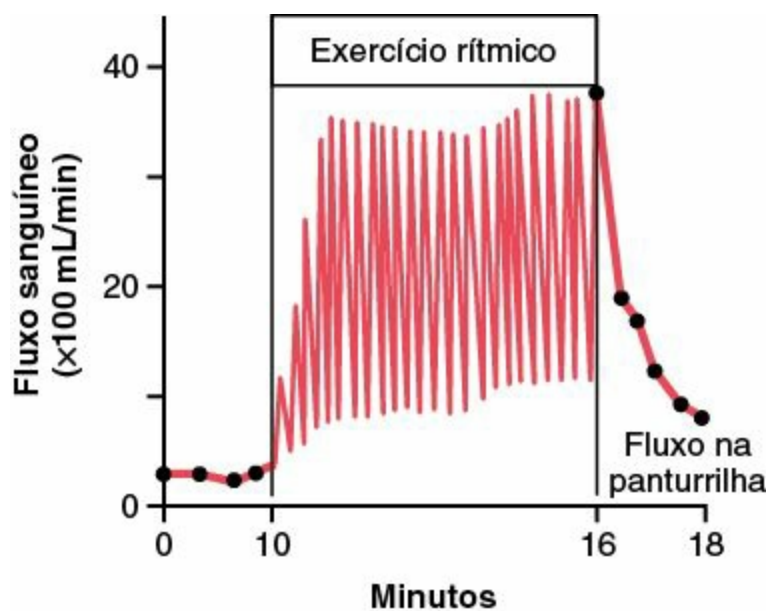



Figura 21-1. Efeitos do exercício muscular sobre o fluxo sanguíneo na panturrilha da perna durante fortes contrações rítmicas. O fluxo sanguíneo foi muito menor durante as contrações do que entre as contrações. *(Modificada de Barcroft H, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)*

Fluxo Sanguíneo Aumentado nos Capilares dos Músculos durante o Exercício. Durante o repouso, alguns capilares dos músculos têm pouco ou nenhum fluxo sanguíneo. Porém, no exercício intenso, todos os capilares se abrem. Essa abertura dos capilares, até então inativos, diminui a distância pela qual o oxigênio e outros nutrientes devem se difundir dos capilares para as fibras musculares contráteis e contribui, algumas vezes, com aumento de duas a três vezes da área da superfície capilar, através do qual o oxigênio e os nutrientes podem se difundir a partir do sangue

para os tecidos.

Controle do Fluxo Sanguíneo nos Músculos Esqueléticos

Decréscimo de Oxigênio no Músculo Aumenta de Forma Considerável o Fluxo. O grande aumento do fluxo sanguíneo pelos músculos, que ocorre durante a atividade muscular esquelética, é causado principalmente por efeitos químicos que agem diretamente nas arteríolas dos músculos para causar a dilatação. Um dos efeitos químicos mais importantes é a redução do oxigênio nos tecidos musculares. Quando os músculos estão ativos, utilizam rapidamente o oxigênio, diminuindo, assim, a concentração de oxigênio nos líquidos teciduais. Isso provoca sucessivamente vasodilatação arteriolar local, visto que as paredes arteriolares não podem manter a contração na ausência de oxigênio e porque a deficiência de oxigênio causa a liberação de substâncias vasodilatadoras. A adenosina pode ser importante substância vasodilatadora, mas experimentos mostraram que, mesmo grandes quantidades de adenosina infundidas diretamente na artéria muscular, não podem aumentar o fluxo sanguíneo na mesma medida que durante o exercício intenso e não podem manter a vasodilatação no músculo esquelético por mais de aproximadamente 2 horas.

Por sorte, mesmo após os vasos sanguíneos musculares terem ficado insensíveis aos efeitos vasodilatadores da adenosina, outros fatores vasodilatadores ainda continuam a manter o fluxo sanguíneo capilar aumentado enquanto continuar o exercício. Esses fatores incluem (1) íons potássio; (2) trifosfato de adenosina (ATP); (3) ácido lático; e (4) dióxido de carbono. Ainda não sabemos quantitativamente quão grande é o papel de cada um desses fatores no aumento do fluxo sanguíneo durante a atividade muscular; esse tema é discutido em detalhes no Capítulo 17.

Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo nos Músculos. Além dos mecanismos vasodilatadores teciduais locais, os músculos esqueléticos são providos por nervos vasoconstritores simpáticos e (em algumas espécies de animais) também nervos vasodilatadores simpáticos.

Nervos Vasoconstritores Simpáticos. As fibras nervosas vasoconstritoras simpáticas secretam norepinefrina em suas terminações nervosas. Quando ativado maximamente, esse mecanismo pode diminuir pelos músculos em repouso por até metade a um terço do normal. Essa vasoconstrição tem importância fisiológica para atenuar as diminuições da pressão arterial no choque circulatório e durante outros períodos de estresse, quando pode ainda ser necessário aumentar a pressão arterial.

Além da norepinefrina, secretada pelas terminações nervosas vasoconstritoras simpáticas, as medulas das duas glândulas adrenais também secretam grandes quantidades de norepinefrina, bem como quantidades várias vezes maiores de epinefrina na circulação sanguínea durante exercício intenso. A norepinefrina circulante age nos vasos musculares para causar efeito vasoconstritor

similar ao provocado pela estimulação nervosa simpática direta. Entretanto, a epinefrina muitas vezes tem um efeito ligeiramente vasodilatador, por excitar mais os receptores betadrenérgicos dos vasos, que são receptores vasodilatadores, em contraste com os receptores alfa vasoconstritores, excitados, de modo especial, pela norepinefrina. Esses receptores são discutidos no Capítulo 61.

Reajustes Circulatórios durante o Exercício

Ocorrem três efeitos principais durante o exercício, essenciais para o sistema circulatório suprir o enorme fluxo sanguíneo necessário pelos músculos. Eles são (1) a ativação do sistema nervoso simpático em vários tecidos, com consequentes efeitos estimulantes sobre a circulação; (2) aumento da pressão arterial; e (3) aumento do débito cardíaco.

Efeitos da Ativação Simpática

No início do exercício, os sinais são transmitidos não apenas do encéfalo para os músculos para promover a contração muscular, mas também para o centro vasomotor de modo a iniciar descarga simpática em vários outros tecidos. Simultaneamente, os sinais parassimpáticos para o coração são atenuados. Por conseguinte, são produzidos três efeitos circulatórios principais.

Primeiro, o coração é estimulado a aumentar de forma considerável a frequência cardíaca e a força de bombeamento, como resultado do estímulo simpático para o coração, mais a liberação cardíaca da inibição parassimpática normal.

Segundo, a maioria das arteríolas da circulação periférica é intensamente contraída, exceto pelas arteríolas dos músculos ativos que estão fortemente vasodilatadas pelos efeitos vasodilatadores locais nos músculos, como notado antes. Dessa forma, o coração é estimulado a suprir o fluxo sanguíneo aumentado, necessitado pelos músculos, enquanto ao mesmo tempo o fluxo sanguíneo, pela maioria das áreas não musculares do corpo, fica temporariamente reduzido, por conseguinte "emprestando" por certo tempo seu suprimento de sangue aos músculos em atividade. Esse processo é responsável por até 2 L/min de fluxo sanguíneo adicional para os músculos, o que é extremamente importante quando se pensa em uma pessoa correndo para salvar sua vida — mesmo aumento fracional da velocidade da corrida pode fazer a diferença entre a vida e a morte. Dois dos sistemas circulatórios periféricos, os sistemas coronariano e cerebral, são poupados desse efeito vasoconstritor, pois essas duas áreas circulatórias têm pouca inervação vasoconstritora — por sorte também porque o coração e o cérebro são tão essenciais ao exercício quanto os músculos esqueléticos.

Terceiro, as paredes musculares das veias e de outras áreas de capacitância da circulação são contraídas de forma muito potente, o que aumenta consideravelmente a pressão média de enchimento sistêmico. Como aprendemos no Capítulo 20, esse efeito é um dos fatores mais importantes na

promoção do aumento do retorno venoso do sangue ao coração e, portanto, do aumento do débito cardíaco.

A Estimulação Simpática pode Aumentar a Pressão Arterial durante o Exercício

Um dos efeitos mais importantes da estimulação simpática aumentada no exercício é o de aumentar a pressão arterial. Essa pressão arterial aumentada é consequência dos efeitos estimulatórios múltiplos, incluindo (1) vasoconstrição das arteríolas e das pequenas artérias na maioria dos tecidos do corpo, exceto no cérebro e nos músculos ativos, incluindo o coração; na (2) atividade aumentada de bombeamento pelo coração; e (3) grande elevação da pressão de enchimento sistêmico, causada, em sua maior parte, pela contração venosa. Esses efeitos atuando em conjunto quase sempre aumentam a pressão arterial durante o exercício. Essa elevação pode ser tão pequena quanto 20 mmHg ou tão grande quanto 80 mmHg, dependendo das condições em que é realizado o exercício. Quando uma pessoa realiza exercício sob condições de tensão, mas utiliza apenas poucos músculos, a resposta nervosa simpática ocorre. Em poucos músculos ativos ocorre vasodilatação, mas em qualquer outro local do corpo o efeito é principalmente vasoconstritor, muitas vezes aumentando a pressão arterial média para o máximo de 170 mmHg. Tal condição poderia suceder em pessoa que sobe em escada e martela prego no teto. A tensão da situação é óbvia.

Ao contrário, quando a pessoa realiza exercícios maciços com todo o corpo, como correr ou nadar, o aumento da pressão arterial é muitas vezes de apenas 20 a 40 mmHg. Essa falta de grande aumento da pressão resulta da vasodilatação extrema que ocorre, simultaneamente, em grandes massas de músculos ativos.

Por Que é Importante que a Pressão Arterial Aumente durante o Exercício? Quando os músculos são estimulados maximamente em laboratório experimental, mas sem permitir a elevação da pressão arterial, o fluxo sanguíneo pelos músculos raramente aumenta por mais de cerca de oito vezes. Todavia, sabemos pelos estudos de maratonistas que o fluxo sanguíneo pelos músculos pode aumentar por apenas 1 L/min para todo o corpo, durante o repouso, para mais de 20 L/min, durante a atividade máxima. Por conseguinte, fica claro que o fluxo sanguíneo pelo músculo pode aumentar muito mais do que ocorre em experimentos laboratoriais simples, como os mencionados antes. Qual é a diferença? Em grande parte, a pressão arterial se eleva durante o exercício normal. Vamos assumir, por exemplo, que a pressão arterial se eleve por 30%, aumento comum durante exercício intenso. Esse incremento de 30% produz força 30% maior para impulsionar o sangue pelos vasos teciduais musculares. Entretanto, esse não é o único efeito importante; a pressão adicional também distende muito as paredes dos vasos, e este efeito, juntamente com os vasodilatadores locais liberados e a

pressão arterial mais elevada, pode aumentar o fluxo muscular total por mais de 20 vezes o normal.

Importância do Aumento do Débito Cardíaco durante o Exercício

Muitos efeitos fisiológicos distintos ocorrem, ao mesmo tempo, durante o exercício para aumentar o débito cardíaco aproximadamente em proporção à intensidade do exercício. Na realidade, a capacidade do sistema circulatório de produzir débito cardíaco aumentado para a distribuição de -oxigênio e outros nutrientes aos músculos, durante o exercício, é igualmente tão importante quanto a força dos próprios músculos para estabelecer o limite ao trabalho muscular continuado. Por exemplo, os maratonistas que podem aumentar seus débitos cardíacos são, em geral, as mesmas pessoas que conseguem quebrar recordes de tempo.

Análise Gráfica das Alterações no Débito Cardíaco durante o Exercício Intenso. A Figura 21-2 mostra a análise gráfica do grande aumento do débito cardíaco que ocorre em exercícios intensos. As curvas do débito cardíaco e do retorno venoso, que se cruzam no ponto A, permitem a análise para a circulação normal; e as curvas que se cruzam no ponto B analisam o efeito do exercício intenso. Observe que o grande aumento do débito cardíaco requer alterações significantes na curva do débito cardíaco e na curva do retorno venoso, como se segue.

O nível aumentado da curva do débito cardíaco é fácil de compreender. Resulta quase totalmente da estimulação simpática do coração que causa (1) aumento da frequência cardíaca, muitas vezes até frequências tão altas quanto 170 a 190 batimentos/min; e (2) aumento da força de contração do coração, muitas vezes por até duas vezes o normal. Sem esse nível aumentado da função cardíaca, a elevação do débito cardíaco estaria limitada ao nível de platô do coração normal, que seria o aumento máximo do débito cardíaco de apenas 2,5 vezes, em vez de quatro vezes, que pode, comumente, ser atingido por corredor não treinado, e de sete vezes, que pode ser atingido por alguns maratonistas.

Analise agora as curvas do retorno venoso. Se não ocorresse alguma alteração da curva do retorno venoso normal, o débito cardíaco só poderia aumentar muito pouco com dificuldade durante o exercício, pois o nível superior do platô da curva do retorno venoso normal é de apenas 6 L/min. Todavia, duas alterações importantes ocorrem:

1. A pressão média de enchimento sistêmico se eleva, de modo muito acentuado, no início do exercício intenso. Esse efeito resulta, em parte, da estimulação simpática que contrai as veias e outras partes de capacitância da circulação. Além disso, a tensão da musculatura abdominal e de outros músculos esqueléticos do corpo comprime muitos dos vasos internos, produzindo, assim, mais compressão de todo o sistema vascular de capacitância, causando, ainda, aumento maior da pressão média de enchimento sistêmico. Durante o exercício máximo, esses dois efeitos em

conjunto podem aumentar a pressão média de enchimento sistêmico, do nível normal, de 7 mmHg, para o máximo, de 30 mmHg.

2. A inclinação da curva de retorno venoso gira para cima. Essa rotação ascendente é causada pela resistência diminuída em praticamente todos os vasos sanguíneos do tecido muscular ativo, que também resulta na diminuição da resistência ao retorno venoso, aumentando, desse modo, a inclinação para cima da curva do retorno venoso.

Por conseguinte, a combinação da pressão média de enchimento sistêmico e da resistência diminuída ao retorno venoso aumenta todo o nível da curva do retorno venoso.

Em resposta às alterações nas curvas do retorno venoso e do débito cardíaco, o novo ponto de equilíbrio, na Figura 21-2 para o débito cardíaco e para a pressão atrial direita fica agora no ponto B, em contraste com o nível normal, no ponto A. Observe que especialmente a pressão atrial direita pouco se alterou, aumentando apenas 1,5 mmHg. Aliás, em pessoa com coração forte, a pressão atrial direita cai, muitas vezes, para abaixo do normal nos exercícios muito intensos, em virtude do aumento considerável da estimulação simpática do coração durante esses exercícios. Em contraste, mesmo um nível moderado de exercício pode causar elevações significativas da pressão atrial direita em pacientes com corações enfraquecidos.

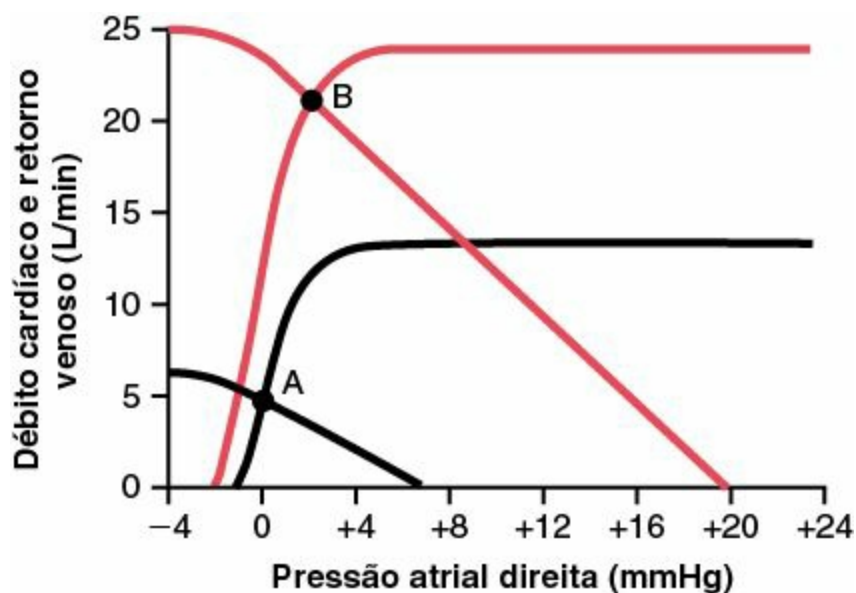



Figura 21-2. Análise gráfica da variação do débito cardíaco, do retorno venoso e da pressão atrial direita com o início de exercício intenso. *Curvas pretas*, circulação normal. *Curvas vermelhas*, exercício intenso.

CIRCULAÇÃO CORONARIANA

Cerca de um terço de todas as mortes nos países industrializados do mundo ocidental resulta de doença das artérias coronárias (coronariopatias), e quase todas as pessoas idosas têm pelo menos algum distúrbio da circulação arterial coronariana. Por essa razão, a compreensão da fisiologia normal e patológica da circulação coronariana é um dos temas mais importantes na medicina.

Anatomia Fisiológica do Aporte Sanguíneo Coronariano

A Figura 21-3 mostra o coração e seu suprimento sanguíneo coronariano. Observe que as artérias coronárias principais se situam na superfície do coração e, então, pequenas artérias penetram da superfície à massa muscular cardíaca. É quase totalmente por essas artérias que o coração recebe seu suprimento sanguíneo nutritivo. Apenas 1/10 de milímetro mais interno da superfície endocárdica pode obter nutrição significativa do sangue nas câmaras cardíacas, de modo que essa fonte de nutrição muscular seja minúscula.

A *artéria coronária esquerda* supre principalmente as porções anterior e lateral esquerda do ventrículo esquerdo, enquanto a *artéria coronária direita* supre a maioria do ventrículo direito como também a parte posterior do ventrículo esquerdo, em 80% a 90% das pessoas.

A maior parte do fluxo sanguíneo venoso coronariano do músculo ventricular esquerdo retorna ao átrio direito do coração por meio do *seio coronariano* — representando cerca de 75% do fluxo sanguíneo coronariano total. Por outro lado, a maior parte do sangue venoso coronariano do músculo ventricular direito retorna pelas pequenas veias cardíacas anteriores, que fluem diretamente para o átrio direito, e não por meio do seio coronariano. Pequena quantidade de sangue venoso coronariano também reflui para o coração pelas diminutas *veias tebesianas*, que escoam diretamente nas câmaras cardíacas.

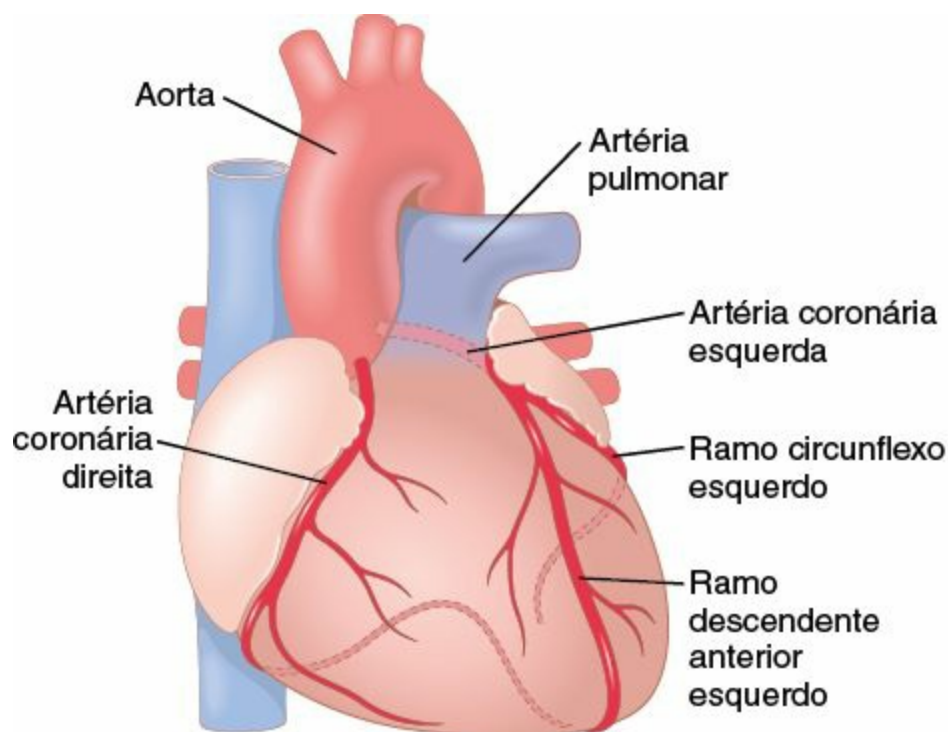



Figura 21-3. As artérias coronárias.

O Fluxo Sanguíneo Coronariano Normal Médio é 5% do Débito Cardíaco

O fluxo sanguíneo coronariano normal nos seres humanos é, em média, cerca de 70 mL/min/100 g do

peso do coração ou em torno de 225 mL/min, o que representa, em valores aproximados, 4% a 5% do débito cardíaco total.

Durante exercício intenso, o coração no adulto jovem aumenta seu débito cardíaco por quatro a sete vezes, e ele bombeia esse sangue contra pressão arterial maior que a normal. Consequentemente, a produção (débito) de trabalho pelo coração sob condições intensas pode aumentar por seis a nove vezes. Ao mesmo tempo, o fluxo sanguíneo coronariano aumenta por três a quatro vezes para levar os nutrientes adicionais necessitados pelo coração. Esse aumento não é tão maior quanto o aumento da carga de trabalho, o que significa que a proporção entre o gasto energético pelo coração e o fluxo sanguíneo coronariano aumenta. Dessa maneira, a "eficiência" da utilização cardíaca de energia se eleva para compensar a relativa deficiência do suprimento sanguíneo coronariano.

Alterações Fásicas no Fluxo Sanguíneo Coronariano durante a Sístole e a Diástole — Efeito da Compressão do Músculo Cardíaco. A Figura 21-4 mostra as variações do fluxo sanguíneo pelos capilares nutrientes do sistema coronariano ventricular esquerdo em mililitros por minuto no coração humano durante a sístole e a diástole, como extrapolado a partir de estudos em animais experimentais. Observe nesse esquema que o fluxo sanguíneo capilar coronariano no músculo ventricular esquerdo cai para um valor baixo durante a sístole, que é o oposto ao fluxo por outros leitos vasculares do corpo. A razão desse fenômeno é a forte compressão dos vasos sanguíneos intramusculares pelo músculo ventricular esquerdo durante a contração sistólica.

Durante a diástole, o músculo cardíaco relaxa e não mais obstrui o fluxo sanguíneo pelos capilares do músculo ventricular esquerdo, de modo que o sangue flui rapidamente durante toda a diástole.

O fluxo sanguíneo pelos capilares coronarianos do ventrículo direito também é sujeito às variações fásicas durante o ciclo cardíaco, mas, como a força da contração do músculo ventricular direito é muito menor que a do músculo ventricular esquerdo, as alterações fásicas inversas são apenas parciais, ao contrário daquelas no músculo ventricular esquerdo.

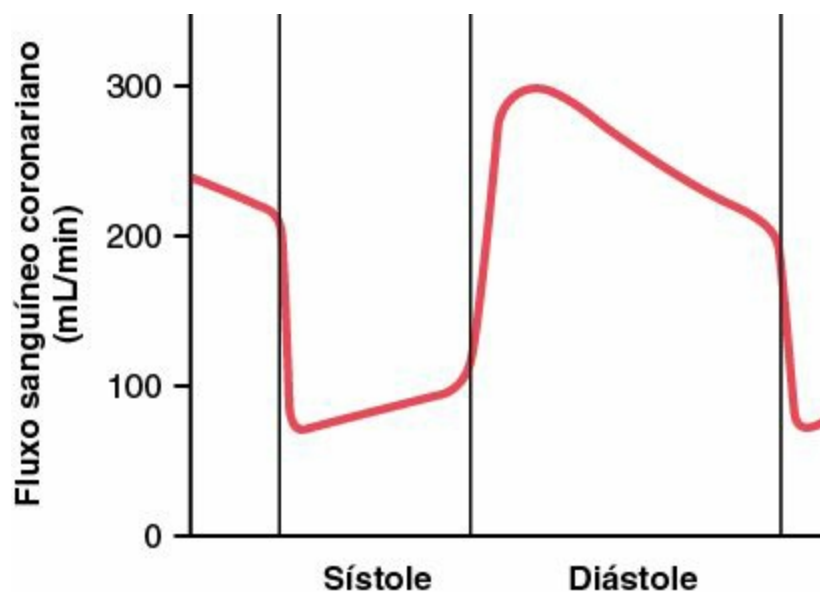



Figura 21-4. Fluxo fásico do sangue pelos capilares coronários do ventrículo humano esquerdo, durante a sístole e a diástole cardíacas (como extrapolado dos fluxos medidos em cães).

Fluxo Sanguíneo Coronariano Epicárdico versus Subendocárdico — Efeito da Pressão Intramiocárdica. AFigura 21-5 demonstra a disposição especial dos vasos coronarianos em diferentes profundidades do músculo cardíaco, mostrando, na superfície externa, as *artérias coronárias epicárdicas* que suprem a maior parte do músculo. Menores, as artérias intramusculares derivam das artérias epicárdicas que penetram o músculo, suprindo os nutrientes necessários. Situado imediatamente sob o endocárdio, existe plexo de *artérias subendocárdicas*. Durante a sístole, o fluxo sanguíneo pelo plexo subendocárdico do ventrículo esquerdo, onde os vasos coronarianos intramusculares são, consideravelmente, comprimidos pela contração muscular ventricular, tende a ser reduzido. Entretanto, os vasos adicionais do plexo subendocárdico normalmente compensam isso. Adiante, neste Capítulo, explicaremos como essa diferença peculiar entre o fluxo sanguíneo nas artérias epicárdicas e subendocárdicas desempenha papel importante em certos tipos de isquemia coronariana.

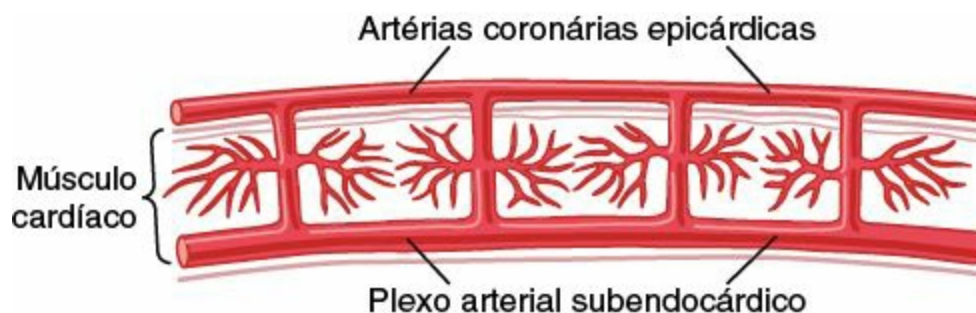



Figura 21-5. Diagrama da vasculatura coronariana epicárdica, intramuscular e subendocárdica.

Controle do Fluxo Sanguíneo Coronariano

O Metabolismo Muscular Local é o Controlador Principal do Fluxo Coronariano

O fluxo sanguíneo pelo sistema coronariano é regulado, na sua maior parte, pela vasodilatação arteriolar local, em resposta às necessidades nutricionais do músculo cardíaco. Isto é, sempre que a força da contração cardíaca estiver aumentada, independentemente da causa, a intensidade do fluxo sanguíneo coronariano também aumenta. Ao contrário, a atividade cardíaca diminuída é acompanhada pelo fluxo coronariano reduzido. Essa regulação local do fluxo sanguíneo coronariano é similar à que ocorre em muitos outros tecidos do corpo, especialmente nos músculos esqueléticos de todo o corpo.

Demanda de Oxigênio como Fator Principal na Regulação do Fluxo Sanguíneo

Coronariano Local. O fluxo sanguíneo pelas artérias coronárias é, em geral, regulado, quase precisamente de acordo com as necessidades de oxigênio da musculatura cardíaca. Nas condições normais, cerca de 70% do oxigênio do sangue arterial coronariano são removidos, enquanto o sangue flui através do músculo cardíaco. Como não resta muito oxigênio, a musculatura cardíaca só pode ser suprida com pouco oxigênio adicional, a menos que aumente o fluxo sanguíneo coronariano. Por sorte, o fluxo sanguíneo coronariano aumenta quase que em proporção direta para qualquer consumo metabólico adicional de oxigênio pelo coração.

Ainda não foi determinado o modo exato pelo qual o consumo aumentado de oxigênio produz dilatação coronariana. Muitos pesquisadores especulam que a diminuição da concentração de oxigênio no coração faz com que substâncias vasodilatadoras sejam liberadas pelas células musculares, dilatando as arteríolas. Uma substância com grande propensão vasodilatadora é a adenosina. Na presença de concentrações muito baixas de oxigênio nas células musculares, grande proporção do ATP celular é degradada em monofosfato de adenosina; e a seguir pequenas porções dessa substância são ainda mais degradadas, liberando adenosina nos líquidos teciduais do músculo cardíaco, com aumento resultante no fluxo sanguíneo coronariano local. Após a adenosina causar vasodilatação, grande parte dela é reabsorvida pelas células cardíacas, a fim de ser novamente utilizada para a produção de ATP.

A adenosina não é o único produto vasodilatador que já fora identificado; outros são o fosfato de adenosina, os íons potássio, os íons hidrogênio, o dióxido de carbono, as prostaglandinas e óxido nítrico. Os mecanismos da dilatação coronariana durante aumentos da atividade cardíaca não foram esclarecidos, de modo completo, pela adenosina. Os agentes farmacológicos que bloqueiam, integral ou parcialmente, o efeito vasodilatador da adenosina não impedem a vasodilatação coronariana causada pelo aumento da atividade do músculo cardíaco. Estudos em músculos esqueléticos mostraram também que a infusão continuada de adenosina mantém a vasodilatação vascular por apenas 1 a 3 horas e, ainda assim, a atividade muscular dilata os vasos sanguíneos locais, mesmo quando a adenosina não pode mais dilatá-los. Por conseguinte, os outros mecanismos vasodilatadores relacionados antes devem ser lembrados.

Controle Nervoso do Fluxo Sanguíneo Coronariano

A estimulação dos nervos autonômicos para o coração pode afetar o fluxo sanguíneo coronariano, de modo direto e indireto. Os efeitos diretos resultam da ação das substâncias transmissoras nervosas, a acetilcolina dos nervos vagos e a norepinefrina dos nervos simpáticos, nos vasos coronarianos. Os efeitos indiretos resultam de alterações secundárias no fluxo sanguíneo coronariano, causadas por aumento ou diminuição da atividade do coração.

Os efeitos indiretos, que são, em grande parte, contrários aos efeitos diretos, desempenham papel

mais importante no controle normal do fluxo sanguíneo coronariano. Desse modo, a estimulação simpática, que libera norepinefrina dos nervos simpáticos e epinefrina, assim como norepinefrina da medula da suprarrenal, aumenta a frequência cardíaca e a contratilidade cardíaca, como também aumenta a intensidade do metabolismo cardíaco. Por sua vez, o metabolismo elevado do coração desencadeia mecanismos reguladores do fluxo sanguíneo local, para a dilatação dos vasos coronarianos, e o fluxo sanguíneo aumenta, de modo aproximado, proporcionalmente às necessidades metabólicas do músculo cardíaco. Ao contrário, a estimulação vagal, com sua liberação de acetilcolina, diminui a frequência cardíaca e tem leve efeito depressor sobre a contratilidade cardíaca. Esses efeitos reduzem o consumo de oxigênio cardíaco e, portanto, contraem, de modo indireto, as artérias coronárias.

Efeitos Diretos dos Estímulos Nervosos sobre a Vasculatura Coronariana. A distribuição das fibras nervosas parassimpáticas (vagais), para o sistema coronariano ventricular, não é muito grande. Todavia, a acetilcolina, liberada pela estimulação parassimpática, exerce efeito direto, dilatando as artérias coronárias.

Uma inervação simpática muito mais extensa ocorre nos vasos coronarianos. No Capítulo 61, veremos que as substâncias transmissoras simpáticas, norepinefrina e epinefrina, podem ter efeitos vasculares tanto vasoconstritores quanto dilatadores, dependendo da presença ou ausência dos receptores constritores ou dilatadores nas paredes dos vasos sanguíneos. Os receptores constritores são designados como *receptores alfa*, e os receptores dilatadores, como *receptores beta*. Esses receptores, alfa e beta, existem nos vasos coronarianos. Em geral, os vasos coronarianos epicárdicos têm preponderância de receptores alfa, enquanto as artérias intramusculares podem ter preponderância de receptores beta. Assim, a estimulação simpática pode pelo menos teoricamente causar ligeira constrição ou dilatação coronariana geral, mas costuma predominar a constrição. Em algumas pessoas, os efeitos vasoconstritores alfa parecem ser desproporcionalmente intensos, e essas pessoas podem apresentar isquemia miocárdica vasoespástica durante períodos de estimulação simpática excessiva, muitas vezes com dor anginosa resultante.

Fatores metabólicos, especialmente o consumo de oxigênio miocárdico, são os principais controladores do fluxo sanguíneo miocárdico. Sempre que os efeitos diretos da estimulação nervosa reduzem o fluxo sanguíneo coronariano, o controle metabólico do fluxo coronariano superará os efeitos nervosos coronarianos diretos em segundos.

Aspectos Especiais do Metabolismo do Músculo Cardíaco

Os princípios básicos do metabolismo celular, discutidos nos Capítulos 68 a 73, aplicam-se ao músculo cardíaco da mesma forma que a outros tecidos, porém existem algumas diferenças-

quantitativas. Mais importante, sob condições de repouso, o músculo cardíaco consome normalmente ácidos graxos para suprir grande parte da sua energia, em vez de carboidratos (aproximados 70% da energia derivam dos ácidos graxos). Todavia, como ocorre em outros tecidos, em condições anaeróbicas ou isquêmicas, o metabolismo cardíaco deve recorrer aos mecanismos da glicólise anaeróbica para a obtenção de energia. Entretanto, a glicólise consome grandes quantidade de glicose sanguínea e forma ao mesmo tempo grandes quantidades de ácido lático no tecido cardíaco, que é provavelmente uma das causas da dor cardíaca em condições de isquemia cardíaca, como discutido adiante, neste Capítulo.

A exemplo de outros tecidos, mais de 95% da energia metabólica liberada dos alimentos são utilizados para formar ATP nas mitocôndrias. Esse ATP, por sua vez, atua como transportador ou carreador de energia para a contração muscular cardíaca e para outras funções celulares. Na isquemia coronariana grave, o ATP é degradado primeiro, em adenosina difosfato e, em seguida, em monofosfato de adenosina e adenosina. Como a membrana celular do músculo cardíaco é ligeiramente permeável à adenosina, boa parte desse agente pode se difundir das células musculares para o sangue circulante.

Acredita-se que a adenosina liberada seja uma das substâncias que cause a dilatação das arteríolas coronarianas durante a hipoxia coronariana, como discutido antes. Todavia, perda da adenosina também tem séria consequência celular. Com apenas 30 minutos de isquemia coronariana grave, como a que ocorre após infarto do miocárdio, cerca da metade da base adenina pode ser perdida pelas células musculares cardíacas afetadas. Ainda mais, essa perda só pode ser reposta pela nova síntese de adenina com intensidade/velocidade na intensidade de apenas 2% por hora. Por conseguinte, sempre que um episódio sério de isquemia coronariana tenha persistido por 30 minutos ou mais, o alívio da isquemia pode ser muito tardio para evitar lesão e morte das células cardíacas. Esta é quase certamente uma das causas principais de morte celular cardíaca, na isquemia miocárdica.

Doença Cardíaca Isquêmica

A causa mais comum de morte na cultura ocidental é a cardiopatia isquêmica, que resulta do fluxo sanguíneo coronariano insuficiente. Aproximadamente 35% das pessoas, nos Estados Unidos, com 65 ou mais anos de idade morrem dessa causa. Algumas mortes ocorrem subitamente como consequência da oclusão coronariana aguda ou da fibrilação do coração, enquanto outras mortes ocorrem de modo lento, por período de semanas a anos, em virtude do enfraquecimento progressivo do processo de bombeamento do coração. Neste Capítulo, discutiremos a isquemia coronariana aguda, ocasionada por oclusão coronariana aguda e o infarto do miocárdio. No Capítulo 22, discutiremos a insuficiência cardíaca congestiva, cuja causa mais frequente consiste na isquemia

coronariana progressiva e no enfraquecimento do músculo cardíaco.

Aterosclerose como Causa da Doença Cardíaca Isquêmica. Uma causa frequente da diminuição do fluxo sanguíneo coronariano é a aterosclerose. O processo aterosclerótico é discutido em relação ao metabolismo lipídico no Capítulo 69. Resumidamente, nas pessoas com predisposição genética à aterosclerose, ou em pessoas com sobrepeso e obesas, que tenham um estilo de vida sedentário, ou que tenham pressão arterial elevada e lesão das células endoteliais dos vasos sanguíneos coronarianos, grande quantidade de colesterol é gradualmente depositada sob o endotélio, em muitos pontos nas artérias de todo o organismo. De modo gradual, essas áreas de depósito são invadidas por tecido fibroso e são, com frequência, calcificadas. O resultado final é o desenvolvimento de placas ateroscleróticas que, de fato, proeminam-se para o lúmen vascular e bloqueiam, tanto total quanto parcialmente, o fluxo sanguíneo. Local comum para o desenvolvimento de placas ateroscleróticas é o segmento dos primeiros poucos centímetros das artérias coronárias principais.

Oclusão Coronariana Aguda

A oclusão aguda de artéria coronária ocorre com mais frequência em pessoa que já tinha coronariopatia aterosclerótica de base, mas quase nunca em pessoa com circulação coronariana normal. A oclusão aguda pode resultar de qualquer um dos vários efeitos, dois dos quais são os seguintes:

1. A placa aterosclerótica pode produzir coágulo sanguíneo local, referido como *trombo*, que oclui a artéria. O trombo ocorre, em geral, onde a placa aterosclerótica irrompeu através do endotélio, entrando, assim, em contato direto com o sangue circulante. Como a placa apresenta a superfície irregular, as plaquetas se aderem a ela, a fibrina é depositada e os eritrócitos são captados, formando coágulo sanguíneo que cresce até ocluir o vaso. Ou, ocasionalmente, o coágulo se desprende de sua ligação na placa aterosclerótica, indo para ramo mais periférico da árvore arterial coronariana, onde bloqueia a artéria em um ponto. Trombo, que flui ao longo da artéria e produz oclusão de vaso mais distal, é referido como *êmbolo coronariano*.
2. Muitos clínicos acreditam que também possa ocorrer o espasmo muscular local de uma artéria coronária. O espasmo poderia resultar da irritação direta do músculo liso da parede arterial, pelas margens de placa aterosclerótica, ou poderia resultar de reflexos nervosos arterioscleróticos que causam contração excessiva da parede vascular coronariana. O espasmo poderia levar, então, à *trombose secundária* do vaso.

Valor Salva-vidas da Circulação Colateral do Coração. O grau da lesão do músculo cardíaco, causada tanto pelo desenvolvimento lento da constrição aterosclerótica das artérias

coronárias quanto pela oclusão coronariana súbita, é determinado, em grande parte, pelo grau da circulação colateral que já se desenvolveu ou que pode se desenvolver dentro de curto intervalo de tempo após a oclusão.

No coração normal, quase não existe grande comunicação calibrosa entre as artérias coronárias maiores. Entretanto, existem muitas anastomoses entre as artérias menores, com diâmetros de 20 a 250 micrômetros, como mostrado na Figura 21-6.

Quando ocorre a oclusão súbita de uma das artérias coronárias maiores, as pequenas anastomoses começam a se dilatar dentro de poucos segundos. Porém, o fluxo sanguíneo por esses diminutos vasos colaterais é, em geral, menos da metade do necessário para manter viva grande parte do músculo cardíaco que nutrem; os diâmetros dos vasos colaterais não aumentam muito mais nas próximas 8 a 24 horas. No entanto, o fluxo colateral começa a aumentar, duplicando no segundo ou terceiro dia e muitas vezes atinge o fluxo coronariano normal ou quase normal em cerca de 1 mês. Graças ao desenvolvimento desses canais colaterais, muitos pacientes se recuperam, de forma quase completa, dos vários graus de oclusão coronariana, quando a área afetada do músculo envolvido não é muito grande.

Quando a aterosclerose constringe as artérias coronárias lentamente por um período de muitos anos, em vez de subitamente, os vasos colaterais podem se desenvolver durante esse mesmo tempo, enquanto a aterosclerose se agrava mais e mais. Por conseguinte, a pessoa pode nunca ter tido a qualquer tempo episódio agudo de disfunção cardíaca. Mas, eventualmente, o processo esclerótico se desenvolve além dos limites, até mesmo do suprimento sanguíneo colateral, para fornecer o fluxo sanguíneo necessário, e algumas vezes os próprios vasos sanguíneos colaterais desenvolvem aterosclerose. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco fica gravemente limitado em sua produção de trabalho, de modo que o coração não possa bombear as quantidades normalmente necessárias do fluxo sanguíneo. Essa é uma das causas mais comuns da insuficiência cardíaca nos idosos.

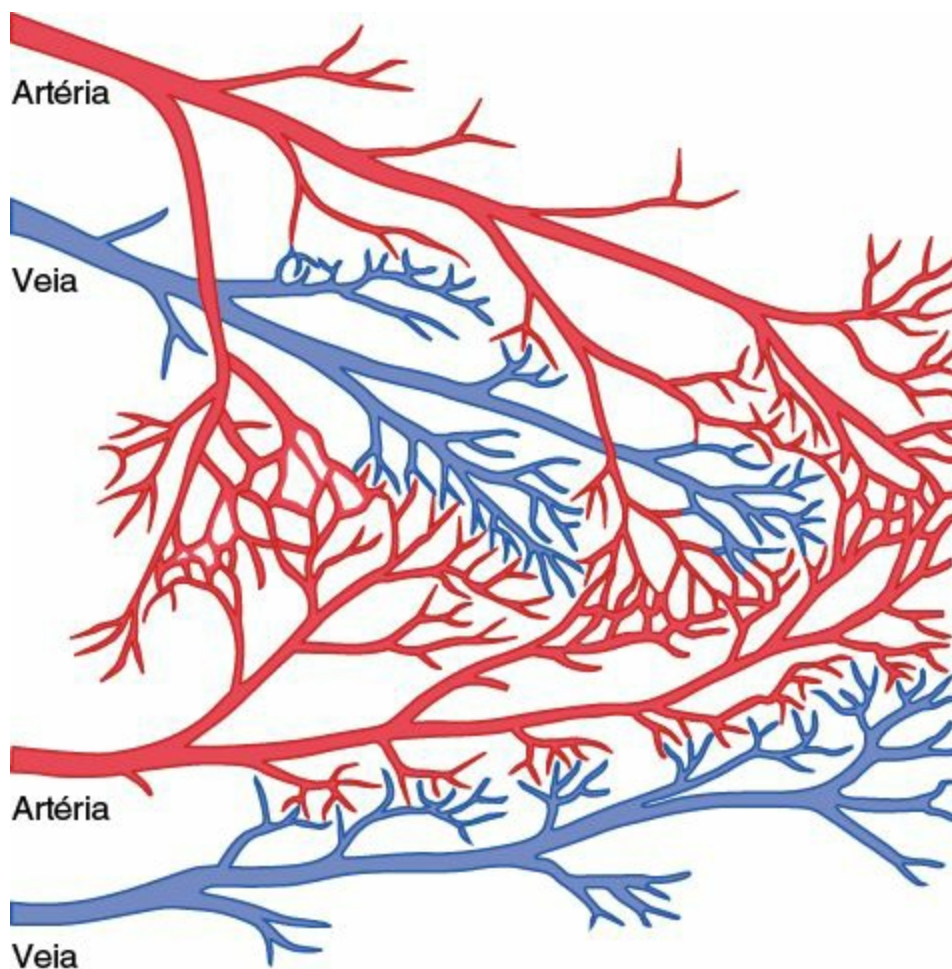



Figura 21-6. Anastomoses diminutas no sistema arterial coronariano normal.

Infarto do Miocárdio

Imediatamente após oclusão coronariana aguda, o fluxo sanguíneo cessa nos vasos coronarianos distais além da oclusão, exceto por pequenas quantidades de fluxo colateral dos vasos circunjacentes. A área do músculo com fluxo nulo ou tão pequeno, que não pode sustentar a função muscular cardíaca, é dita estar *infartada*. O processo total denomina-se *infarto do miocárdio*.

Logo após o início do infarto, pequenas quantidades de sangue colateral começam a se infiltrar pela área infartada, e isso, combinado com a dilatação progressiva dos vasos sanguíneos locais, faz com que a área fique, de forma excessiva, cheia com sangue estagnado. Simultaneamente, as fibras musculares utilizam os últimos resíduos de oxigênio no sangue, fazendo com que a hemoglobina fique totalmente desoxigenada. Logo, a área infartada adquire tonalidade marrom-azulada, e os vasos sanguíneos da área parecem estar ingurgitados, apesar da falta de fluxo sanguíneo. Nos estágios seguintes, as paredes dos vasos ficam muito permeáveis, e com o extravasamento de líquido o tecido muscular local fica edemaciado, e as células musculares cardíacas começam a inchar, em virtude da diminuição do metabolismo celular. Em poucas horas de ausência quase total do suprimento sanguíneo, as células musculares cardíacas morrem.

O músculo cardíaco necessita de cerca de 1,3 mL de oxigênio por 100 gramas de tecido muscular

por minuto para permanecer vivo. Pode-se comparar essa quantidade com cerca de 8 mL de oxigênio por 100 gramas distribuídos para o ventrículo esquerdo normal em repouso, a cada minuto. Portanto, se existir até mesmo 15% a 30% de fluxo sanguíneo coronariano normal em repouso, o músculo não morrerá. Na região central de infarto grande, entretanto, onde quase não há fluxo sanguíneo colateral, o músculo morre.

Infarto Subendocárdico. O músculo subendocárdico é, com muita frequência, infartado mesmo quando não existe evidência de infarto nas regiões da superfície externa do coração. A razão para isso é que o músculo subendocárdico apresenta um consumo de oxigênio mais elevado e uma dificuldade adicional para obter fluxo sanguíneo adequado, pois os vasos sanguíneos no subendocárdio são extremamente comprimidos pela contração sistólica do coração, como explicado antes. Por conseguinte, qualquer condição que comprometa o fluxo sanguíneo em qualquer área do coração, provoca, em geral, lesão nas regiões subendocárdicas, com disseminação posterior da lesão para o lado externo em direção ao epicárdio.

Causas de Morte após a Oclusão Coronariana Aguda

As causas mais comuns de morte após infarto miocárdico agudo são (1) débito cardíaco diminuído; (2) acúmulo de sangue nos vasos sanguíneos pulmonares e, portanto, morte em consequência de edema pulmonar; (3) fibrilação do coração; e, ocasionalmente, (4) ruptura do coração.

Débito Cardíaco Diminuído — Distensão Sistólica e Choque Cardíaco. Quando algumas das fibras cardíacas não estão funcionando, enquanto outras estão muito fracas para se contraírem com grande força, a capacidade total de bombeamento do ventrículo afetado é proporcionalmente reduzida. De fato, a força total do bombeamento do coração infartado está muitas vezes diminuída mais do que se poderia esperar, em virtude do fenômeno referido como *distensão sistólica* (*systolic stretch*), mostrado na Figura 21-7. Isto é, quando as porções normais do músculo ventricular se contraem, a região isquêmica do músculo, se estiver morta ou simplesmente não funcional, em vez de se contrair é forçada para fora pela pressão que se desenvolve no ventrículo. Por consequência, muito da força de bombeamento do ventrículo é dissipada pela protrusão da área de músculo cardíaco não funcional.

Quando o coração fica incapaz de se contrair, com força suficiente para bombear quantidade adequada de sangue para a árvore arterial periférica, há o desenvolvimento de insuficiência cardíaca e morte dos tecidos periféricos como resultado da isquemia periférica. Essa condição, conhecida como *choque coronariano*, *choque cardiogênico* ou *insuficiência cardíaca de baixo débito*, é discutida de modo mais completo no próximo Capítulo. O choque cardiogênico ocorre quase sempre quando mais de 40% do ventrículo esquerdo são infartados. A morte se dá em mais de 70% dos

pacientes que desenvolvem choque cardiogênico.

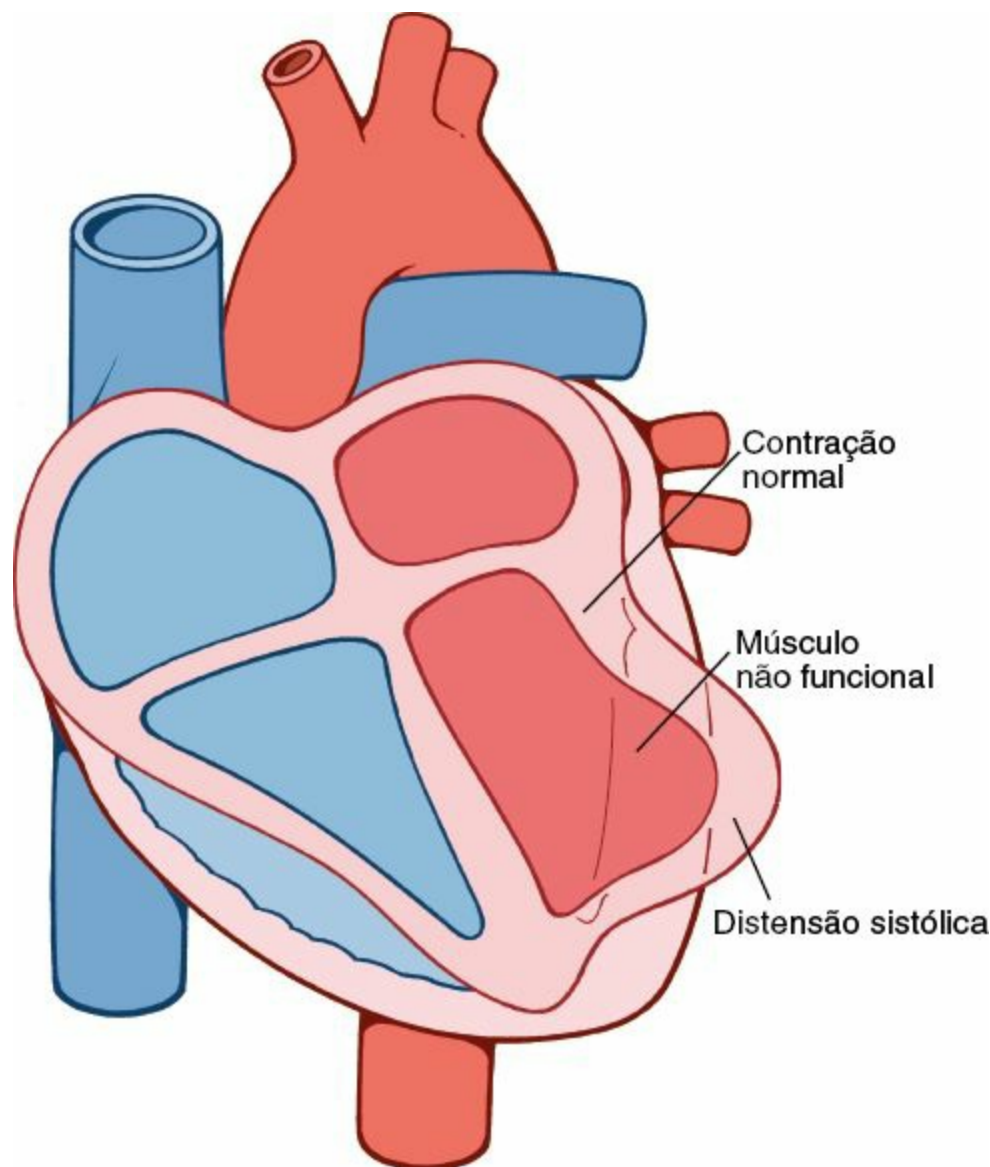



Figura 21-7. Distensão sistólica em área de isquemia do músculo cardíaco.

Retenção de Sangue no Sistema Venoso do Corpo. Quando o coração não está bombeando sangue para diante, esse sangue deve ficar acumulado nos átrios e nos vasos sanguíneos dos pulmões, ou na circulação sistêmica. Isso ocasiona aumento das pressões nos capilares, principalmente nos -pulmões.

Esse acúmulo de sangue nas veias provoca, muitas vezes, pouca dificuldade durante as primeiras poucas horas após o infarto do miocárdio. Em vez disso, os sintomas se desenvolvem poucos dias depois pela seguinte razão: o débito cardíaco agudamente reduzido leva à queda do fluxo sanguíneo para os rins. Assim, pelas razões que são discutidas no Capítulo 22, os rins falham com a resultante incapacidade de excretar quantidade suficiente de urina. Essa situação aumenta progressivamente o volume sanguíneo total e, por isso, ocasiona os sintomas congestivos. Por consequência, muitos pacientes que aparentemente estão se recuperando bem durante os primeiros dias após o início da insuficiência cardíaca desenvolverão de repente edema pulmonar agudo e, muitas vezes, morrerão

em poucas horas após o aparecimento dos sintomas pulmonares iniciais.

Fibrilação dos Ventrículos após Infarto do Miocárdio. A morte de muitas pessoas, em consequência de oclusão coronariana, ocorre por causa da fibrilação ventricular súbita. A tendência a desenvolver fibrilação é especialmente maior após infarto grande, porém ela pode, algumas vezes, também acontecer depois de pequenas oclusões. De fato, alguns pacientes com insuficiência coronariana crônica morrem repentinamente de fibrilação, sem qualquer infarto agudo.

É muito provável que a fibrilação ocorra durante dois períodos especialmente perigosos após o infarto coronariano. O primeiro é durante os primeiros 10 minutos, após a ocorrência do infarto. Em seguida, há breve período de relativa segurança, acompanhado por segundo período de irritabilidade cardíaca, com início 1 hora ou pouco mais e durando por poucas horas. A fibrilação também pode ocorrer dias após o infarto, porém com menor probabilidade.

Pelo menos quatro fatores compõem a tendência para a fibrilação cardíaca:

1. A perda aguda do suprimento sanguíneo ao músculo cardíaco ocasiona depleção rápida de potássio pela musculatura isquêmica. Isso também aumenta a concentração de potássio nos líquidos extracelulares em torno das fibras musculares cardíacas. Experimentos, nos quais o potássio foi injetado no sistema coronariano, demonstraram que a elevada concentração de íon potássio eleva a irritabilidade da musculatura cardíaca e, portanto, sua probabilidade de fibrilação.
2. A isquemia do músculo causa uma "corrente da lesão", descrita no Capítulo 12, em relação aos eletrocardiogramas de pacientes com infarto agudo do miocárdio. Isto é, a musculatura isquêmica não pode muitas vezes repolarizar completamente suas membranas após um batimento cardíaco, de modo que a superfície externa desse músculo permanece negativa em relação ao potencial de membrana normal do músculo cardíaco, em outros pontos do coração. Por conseguinte, a corrente elétrica flui da área isquêmica do coração para a área normal, podendo produzir impulsos anormais capazes de desencadear a fibrilação.
3. Potentes reflexos simpáticos muitas vezes se desenvolvem após infarto maciço, provocado principalmente por não bombeamento pelo coração de volume de sangue adequado na árvore arterial, que leva à diminuição da pressão sanguínea. A estimulação simpática também aumenta a irritabilidade do músculo cardíaco e o predispõe assim à fibrilação.
4. A fraqueza do músculo cardíaco, causada pelo infarto do miocárdio, faz com que muitas vezes o ventrículo se dilate excessivamente. Essa dilatação excessiva aumenta a extensão da via de condução do impulso no coração e, com frequência, produz vias anormais de condução em torno de toda a área infartada do músculo cardíaco. Esses dois efeitos predispõem ao desenvolvimento de movimentos circulares, pois, como discutido no Capítulo 13, o prolongamento excessivo das vias de condução nos ventrículos permite que os impulsos cheguem de novo ao músculo que já

está se recuperando da refratariedade, iniciando assim um ciclo de "movimento circular" da nova excitação e resultando em uma continuação do processo.

Ruptura da Área Infartada. Durante o primeiro dia ou nos seguintes após o infarto agudo, existe pouco perigo de ruptura da porção isquêmica do coração, mas após poucos dias as fibras musculares mortas começam a degenerar, e a parede cardíaca na área afetada do coração fica distendida e muito delgada. Quando isso ocorre, o músculo cardíaco é abaulado, com protrusão severa para fora a cada contração do coração, e essa distensão sistólica aumenta progressivamente até que, por fim, o coração se rompe. Na verdade, um dos meios utilizados para a avaliação do progresso do infarto grave do miocárdio é o registro da imagem cardíaca (isto é, raios X) se o grau da distensão sistólica estiver aumentando.

Quando o ventrículo se rompe, a perda de sangue para o espaço pericárdico causa rápido desenvolvimento do *tamponamento cardíaco* — que é a compressão externa do coração pelo sangue coletado na cavidade pericárdica. Por causa dessa compressão do coração, o sangue não pode fluir para o átrio direito, e o paciente morre por diminuição súbita do débito cardíaco.

Estágios da Recuperação do Infarto Agudo do Miocárdio

A parte superior esquerda da Figura 21-8 mostra os efeitos da oclusão coronariana aguda em paciente com pequena área de isquemia muscular; à direita, é mostrado coração com grande área de isquemia. Quando a área de isquemia é pequena, pode ocorrer pouca ou nenhuma morte das células musculares, porém parte do músculo muitas vezes passa a ser temporariamente não funcional, em virtude da nutrição insuficiente para sustentar a contração muscular.

Quando a área de isquemia é extensa, algumas das fibras musculares no centro da área morrem em pouco tempo, dentro de 1 a 3 horas se ocorre a interrupção total do suprimento sanguíneo coronariano. Imediatamente em torno da área morta, encontra-se a área não funcional, com comprometimento da contração e, em geral, com falência da condução do impulso. A seguir, estendendo-se circunferencialmente em torno da área não funcional, existe a área que ainda está se contraindo, mas com menor força por causa da isquemia moderada.

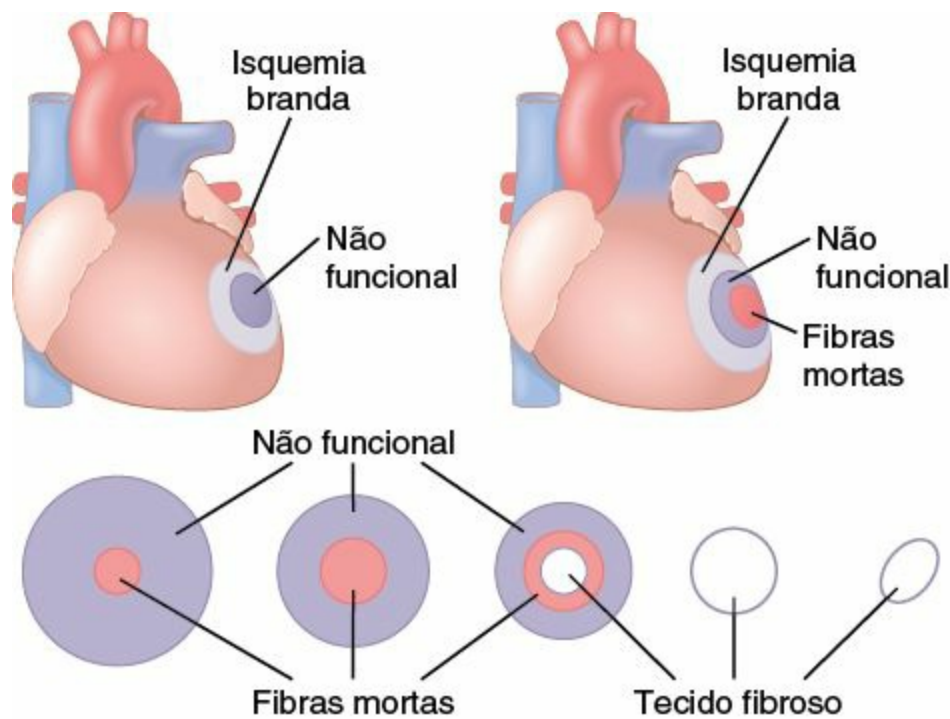



Figura 21-8. *Na parte superior,* áreas pequenas e grandes de isquemia coronariana. *Na parte inferior,* estágios de recuperação do infarto do miocárdio.

Substituição do Músculo Morto por Tecido Cicatricial. Na parte inferior da Figura 21-8, são mostrados os vários estágios da recuperação após grande infarto do miocárdio. Logo após a oclusão, as fibras musculares no centro da área isquêmica morrem. A seguir, durante os dias seguintes, essa área de fibras mortas fica maior, pois muitas das fibras marginais finalmente sucumbem à isquemia prolongada. Ao mesmo tempo, por causa do aumento dos canais arteriais colaterais que suprem a margem externa da área infartada, muito do músculo não funcional se recupera. Após poucos dias a 3 semanas, grande parte do músculo não funcional volta a ser funcional ou morre — um ou outro. Nesse ínterim, o tecido fibroso começa a se desenvolver entre as fibras mortas, pois a isquemia pode estimular o crescimento de fibroblastos e promover o desenvolvimento de maior quantidade que o normal de tecido fibroso. Por conseguinte, o tecido muscular morto é substituído gradualmente por tecido fibroso. A seguir, como é propriedade geral do tecido fibroso passar por retração e dissolução progressivas, a cicatriz fibrosa pode diminuir de tamanho por período de vários meses a 1 ano.

Por fim, as áreas normais do coração se hipertrofiam gradualmente para compensar pelo menos em parte a perda da musculatura cardíaca morta. Por esses meios, o coração pode se recuperar, parcial ou quase totalmente, em poucos meses.

Valor do Repouso no Tratamento do Infarto do Miocárdio. O grau da morte celular cardíaca é determinado pelo grau de isquemia e da carga de trabalho sobre o músculo cardíaco. Quando a carga de trabalho é muito aumentada, como durante os exercícios sob tensão emocional intensa, ou como resultado da fadiga, o coração necessita de quantidades maiores de oxigênio e de

outros nutrientes para sustentar sua vida. Além disso, os vasos sanguíneos anastomóticos que suprem com sangue as áreas isquêmicas do coração devem também suprir as áreas do coração que normalmente suprem. Quando o coração fica excessivamente ativo, os vasos da musculatura normal ficam muito dilatados. Essa dilatação permite que a maior parte do sangue fluindo pelos vasos coronarianos flua pelo tecido muscular normal, deixando assim pouco sangue para fluir pelos pequenos canais anastomóticos, na área isquêmica: como consequência, a condição isquêmica agrava. Essa condição é referida como *síndrome de "sequestro coronariano"*. Consequentemente, um dos fatores mais importantes no tratamento de paciente com infarto do miocárdio é a observância do repouso absoluto do corpo, durante o processo de recuperação.

Função do Coração após Recuperação de Infarto do Miocárdio

Ocasionalmente, o coração que tenha se recuperado de grande infarto extenso do miocárdio retorna quase à capacidade funcional completa; porém com maior frequência sua capacidade de bombeamento fica diminuída de forma permanente, menor que a de coração saudável. Isso não significa que a pessoa seja necessariamente inválida cardíaca ou que o débito cardíaco em repouso esteja diminuído até abaixo do normal, pois o coração normal é capaz de bombear 300% a 400% mais sangue, por minuto, do que o corpo necessita durante o repouso — isto é, uma pessoa normal tem "reserva cardíaca" de 300% a 400%. Mesmo quando a reserva cardíaca é reduzida para menos de 100%, a pessoa ainda pode realizar atividades normais, mas não exercício intenso passível de sobrecarregar o coração.

Dor na Doença Coronariana do Coração

Normalmente, a pessoa não pode "sentir" seu coração, mas o músculo cardíaco isquêmico muitas vezes ocasiona sensação de dor, algumas vezes dor intensa. A causa precisa dessa dor não é conhecida; porém, acredita-se que a isquemia faz com que o músculo libere substâncias ácidas, como o ácido lático, ou outros produtos que promovem a dor, como histamina, cininas ou enzimas celulares proteolíticas, que não são removidas com rapidez suficiente pelo lento fluxo sanguíneo coronariano. As altas concentrações desses produtos anormais estimulam então as terminações nervosas para a dor no músculo cardíaco, enviando impulsos dolorosos pelas fibras nervosas aferentes sensoriais até o sistema nervoso central.

Angina Pectoris (Dor Cardíaca). Na maioria das pessoas que desenvolvem constrição progressiva de suas artérias coronárias, a dor cardíaca, denominada *angina pectoris*, começa a surgir sempre que a carga sobre o coração fica excessiva em relação ao fluxo sanguíneo coronariano disponível. Essa dor é sentida, em geral, por trás da parte superior do esterno, sobre o coração

(retroesternal) e, além disso, é muitas vezes direcionada às áreas superficiais distantes do corpo, mais comumente ao braço e ao ombro esquerdos, mas também, com certa frequência, ao pescoço e até mesmo ao lado da face. A razão para essa distribuição da dor é que durante a vida embrionária o coração se origina no pescoço, da mesma forma que os braços. Portanto, o coração e essas áreas superficiais do corpo recebem fibras nervosas para a dor dos mesmos segmentos da medula espinal.

Muitas pessoas com *angina pectoris* crônica sentem dor quando fazem exercícios ou quando experienciam emoções que aumentam o metabolismo do coração ou que contraem transitoriamente os vasos coronários, em virtude dos sinais nervosos simpáticos vasoconstritores. A dor anginosa também é exacerbada pela temperatura fria ou por ter repleção gástrica, ambas aumentam a carga de trabalho do coração. A dor dura, em geral, apenas poucos minutos. Todavia, alguns pacientes têm isquemia tão grave e tão intensa que a dor está presente o tempo todo. A dor costuma ser descrita como quente, que pressiona e causa sensação de aperto; é de tal natureza que, em geral, faz o paciente cessar toda a atividade corporal desnecessária.

Tratamento com Fármacos. Vários fármacos vasodilatadores, quando administrados durante o ataque agudo de angina, podem, muitas vezes, conseguir o alívio imediato da dor. Os vasodilatadores de curta ação comumente utilizados são a *nitroglicerina* e outros *compostos à base de nitrato*. Outros vasodilatadores, como os inibidores dos receptores da enzima conversora da angiotensina, os bloqueadores dos canais de cálcio e ranolazina, podem ser úteis no tratamento da dor anginosa crônica estável.

Outra classe de fármacos utilizados no tratamento prolongado da *angina pectoris* são os *betabloqueadores*, como o propranolol. Essas substâncias bloqueiam os receptores simpáticos betadrenérgicos, o que impede a estimulação simpática da frequência cardíaca e do metabolismo cardíaco durante o exercício ou os episódios emocionais. Assim, a terapia com betabloqueador diminui a necessidade pelo coração de oxigênio metabólico adicional durante condições estressantes. Por razões óbvias, essa terapia também pode reduzir o número de ataques de angina, bem como sua gravidade.

Tratamento Cirúrgico da Doença Arterial Coronariana

Cirurgia de Derivação Aortocoronariana. Em muitos pacientes com isquemia coronariana, as áreas contraídas das artérias coronárias ficam situadas em apenas alguns pontos separados, bloqueados pela doença aterosclerótica, e os vasos coronarianos em outros pontos estão normais ou quase normais. Desenvolveu-se procedimento cirúrgico na década de 1960, denominado *derivação aortocoronariana ou enxerto de derivação arterial coronariana (EDAC)*, que consiste na remoção de segmento de veia subcutânea do braço ou da perna, e, a seguir, em seu enxerto, desde a raiz da

aorta até o lado da artéria coronária periférica, além do ponto de bloqueio aterosclerótico. São feitos de um a cinco enxertos, cada um suprindo uma artéria coronária periférica além do bloqueio.

A *angina pectoris* é aliviada na maioria dos pacientes. Também em pacientes, cujo coração não estava gravemente lesionado antes da cirurgia, o procedimento de derivação coronariana pode dar expectativa normal de vida. Ao contrário, se o coração já estiver muito lesionado, provavelmente o procedimento de derivação seja de pouca valia.

Angioplastia Coronariana. Desde a década de 1980, um procedimento tem sido utilizado para abrir, pelo menos em parte, os vasos coronarianos bloqueados antes de serem totalmente ocluídos. Esse procedimento, denominado *angioplastia da artéria coronária*, é realizado da seguinte forma: pequeno cateter com balão na extremidade, de cerca de 1 milímetro de diâmetro, é introduzido sob orientação radiográfica no sistema coronariano e impulsionado pela artéria parcialmente ocluída até que a porção do cateter com o balão atinja o ponto que está em parte ocluído. O balão é inflado com alta pressão que distende acentuadamente a artéria lesionada. Após esse procedimento, o fluxo sanguíneo pelo vaso muitas vezes aumenta por três a quatro vezes, e mais de 75% dos pacientes que são submetidos a esse procedimento têm alívio dos sintomas isquêmicos coronarianos por pelo menos vários anos, embora muitos dos pacientes ainda necessitem eventualmente de cirurgia de derivação coronariana.

Pequenos tubos de malha de fios de aço inoxidável, chamados *stents*, são algumas vezes colocados no interior da artéria coronária dilatada por angioplastia para manter a artéria aberta, impedindo, desse modo, sua reestenose. Algumas semanas após a colocação do *stent*, o endotélio cresce sobre a superfície metálica desse *stent*, permitindo que o sangue flua normalmente pelo *stent*. Entretanto, o refechamento (reestenose) da artéria bloqueada ocorre em cerca de 25% a 40% dos pacientes submetidos à arterioplastia muitas vezes dentro de 6 meses após o procedimento inicial. Usualmente, a reestenose se deve ao crescimento excessivo de tecido cicatricial o qual se desenvolve por baixo no novo endotélio sadio, que cresceu sobre o *stent*. Os *stents* que lentamente liberam fármacos (*stents* liberadores de fármacos, *drug-eluting stents*) podem ajudar a diminuir o crescimento excessivo do tecido cicatricial.

Novos procedimentos para a abertura das artérias ateroscleróticas ainda estão em constante desenvolvimento experimental. Um desses procedimentos utiliza feixe a *laser* na extremidade do cateter na artéria coronária direcionado para a lesão aterosclerótica. O *laser* dissolve literalmente a lesão, sem lesionar de forma substancial o restante da parede arterial.

Bibliografia

Armstrong EJ, Rutledge JC, Rogers JH: Coronary artery revascularization in patients with diabetes mellitus. Circulation 128:1675, 2013.

Beyer AM, Gutterman DD: Regulation of the human coronary microcirculation. J Mol Cell Cardiol 52:814, 2012.

Calbet JA, Lundby C: Skeletal muscle vasodilatation during maximal exercise in health and disease. J Physiol 590:6285, 2012.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Crea F, Liuzzo G: Pathogenesis of acute coronary syndromes. J Am Coll Cardiol 61:1, 2013.

Deussen A, Ohanyan V, Jannasch A, et al: Mechanisms of metabolic coronary flow regulation. J Mol Cell Cardiol 52:794, 2012.

Duncker DJ, Bache RJ: Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 88:1009, 2008.

Gehlbach BK, Geppert E: The pulmonary manifestations of left heart failure. Chest 125:669, 2004.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Pathology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Hellsten Y, Nyberg M, Jensen LG, Mortensen SP: Vasodilator interactions in skeletal muscle blood flow regulation. J Physiol 590:6297, 2012.

Khand A, Fisher M, Jones J, et al: The collateral circulation of the heart in coronary total arterial occlusions in man: systematic review of assessment and pathophysiology. Am Heart J 166:941, 2013.

Koerselman J, van der Graaf Y, de Jaegere PP, Grobbee DE: Coronary collaterals: an important and underexposed aspect of coronary artery disease. Circulation 107:2507, 2003.

Lieb W, Vasan RS: Genetics of coronary artery disease. Circulation 128:1131, 2013.

Meier P, Schirmer SH, Lansky AJ, et al: The collateral circulation of the heart. BMC Med 11:143, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Saltin B, Mortensen SP: Inefficient functional sympatholysis is an overlooked cause of malperfusion in contracting skeletal muscle. J Physiol 590:6269, 2012.

Yellon DM, Downey JM: Preconditioning the myocardium: from cellular physiology to clinical cardiology. Physiol Rev 83:1113, 2003.

CAPÍTULO 22

Insuficiência Cardíaca

Uma das mais importantes afecções tratadas pelo médico é a insuficiência cardíaca (“falência do coração”). Essa desordem pode resultar de qualquer condição cardíaca que reduza a capacidade do coração em bombear sangue suficiente, para satisfazer as necessidades do corpo. A causa é geralmente a contratilidade diminuída do miocárdio, resultante do fluxo sanguíneo coronariano diminuído. Todavia, a insuficiência também pode ser provocada por lesão das valvas cardíacas, pressão externa em torno do coração, deficiência de vitamina B, doença muscular cardíaca primária ou qualquer anormalidade que faça do coração uma bomba hipoeficaz.

Neste Capítulo, discutiremos, primariamente, a insuficiência cardíaca provocada por cardiopatia isquêmica, resultante do bloqueio parcial dos vasos sanguíneos coronarianos, que é a causa mais comum de insuficiência cardíaca. No Capítulo 23, discutiremos as valvulopatias e as cardiopatias congênitas.

DINÂMICA CIRCULATÓRIA NA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Efeitos Agudos da Insuficiência Cardíaca Moderada

Se o coração for, de modo súbito, gravemente lesado como por infarto do miocárdio, a capacidade de bombeamento do coração é diminuída de imediato. Como resultado, ocorrem dois efeitos principais: (1) débito cardíaco reduzido; e (2) acúmulo de sangue nas veias, resultando em aumento da pressão venosa.

As alterações progressivas da eficácia do bombeamento cardíaco, em momentos diferentes após

infarto agudo do miocárdio, são mostradas no gráfico da Figura 22-1. A curva superior dessa figura mostra a curva do débito cardíaco normal. O ponto A dessa curva é o ponto de operação normal, mostrando débito cardíaco normal sob condições de repouso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

Imediatamente após o coração ser lesado, a curva do débito cardíaco fica muito diminuída, caindo até a curva mais baixa na parte inferior do gráfico. Em poucos segundos, novo estado circulatório é estabelecido no ponto B, em vez do ponto A, mostrando que o débito cardíaco caiu para 2 L/min, cerca de dois quintos do normal, enquanto a pressão atrial direita aumentou para $^+$4 mmHg, pois o sangue venoso, que retorna ao coração vindo do organismo, é represado pelo átrio direito. Esse baixo débito cardíaco ainda é suficiente para manter a vida por talvez poucas horas, mas provavelmente está associado à ocorrência de desmaios. Por sorte, esse estágio agudo dura, em geral, apenas poucos segundos, pois os reflexos nervosos simpáticos ocorrem quase imediatamente e compensam, em grande parte, o coração lesionado, como se segue.

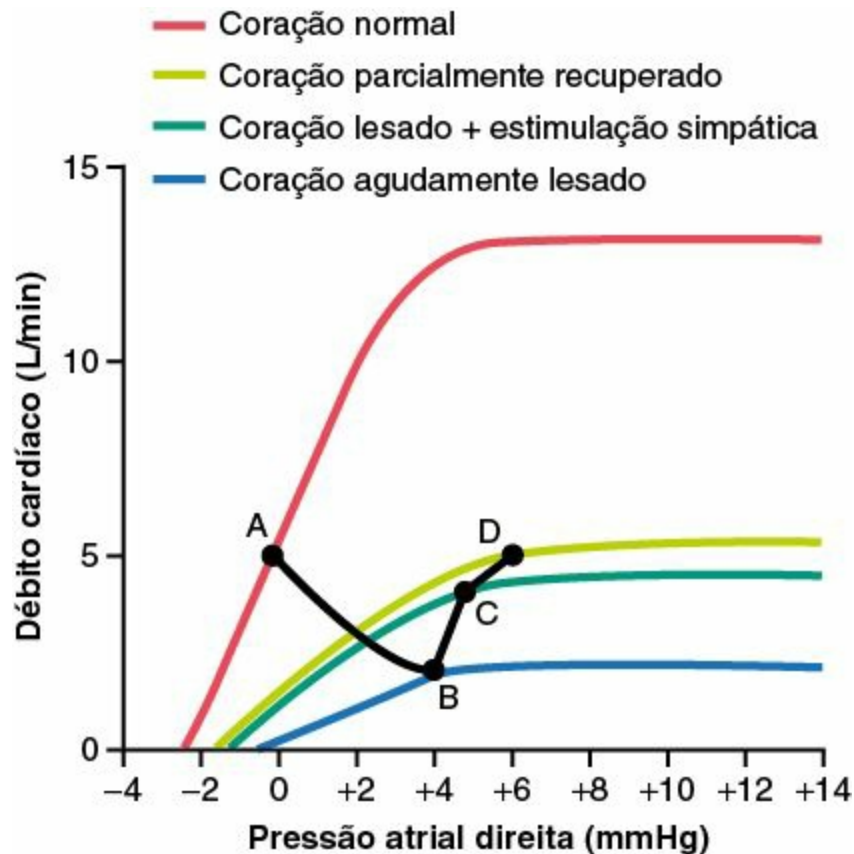



Figura 22-1. Alterações progressivas da curva do débito cardíaco após infarto agudo do miocárdio. O débito cardíaco e a pressão atrial direita passam, progressivamente, do ponto *A* para o ponto *D* (ilustrado pela *linha preta*) dentro de um período de segundos, minutos, dias e semanas.

Compensação da Insuficiência Cardíaca pelos Reflexos Nervosos Simpáticos. Quando o débito cardíaco cai para nível precariamente baixo, muitos dos reflexos circulatórios discutidos no Capítulo 18 são tão logo ativados. O mais conhecido é o *reflexo barorreceptor*, ativado pela baixa da pressão arterial. É provável que o *reflexo quimiorreceptor*, a *resposta isquêmica do*

sistema nervoso central e até mesmo os *reflexos que se originam no coração lesionado* também contribuam para ativar o sistema nervoso simpático. Entretanto, quaisquer que sejam esses reflexos, o sistema nervoso simpático fica muito estimulado em poucos segundos, e os sinais nervosos parassimpáticos para o coração são inibidos ao mesmo tempo.

A forte estimulação simpática exerce dois efeitos principais sobre a circulação: primeiro, sobre o próprio coração, e segundo, sobre a vasculatura periférica. Se toda a musculatura ventricular for difusamente lesionada, mas ainda estiver funcional, a estimulação simpática fortalecerá a musculatura danificada. Se parte do músculo estiver não funcional e outra parte ainda for normal, a musculatura normal será estimulada, de forma muita intensa, pela resposta simpática, compensando desse modo, pelo menos em parte, a musculatura não funcional. Assim, *o coração de um modo ou de outro torna-se uma bomba mais forte* como resultado da estimulação simpática. Esse efeito é também ilustrado na Figura 22-1, mostrando um aumento, por cerca de duas vezes da curva do débito cardíaco, muito reduzido depois da compensação simpática.

A estimulação simpática também aumenta o retorno venoso por aumentar o tônus da maior parte dos vasos sanguíneos da circulação, especialmente das veias, *elevando a pressão média de enchimento sistêmico* de 12 para 14 mmHg, quase 100% acima do normal. Como discutido no Capítulo 20, esse aumento da pressão de enchimento aumenta, de modo muito intenso, a tendência do sangue de fluir das veias de volta para o coração. Por consequência, o coração lesionado passa a receber maior quantidade de sangue que a usual, e a pressão atrial direita continua a aumentar, ajudando o coração a bombear quantidades ainda maiores de sangue. Desse modo, na Figura 22-1, o novo estado circulatório é representado pelo ponto *C*, exibindo débito cardíaco de 4,2 L/min e pressão atrial direita de 5 mmHg.

Os reflexos simpáticos ficam maximamente desenvolvidos dentro de cerca de 30 segundos. Assim, a pessoa, que tem ataque cardíaco moderado súbito, pode experienciar nada mais que dor cardíaca e poucos segundos de desmaio. Logo após, com a ajuda das compensações dos reflexos simpáticos, o débito cardíaco pode retornar a nível adequado para manter a pessoa caso ela permaneça quieta, ainda que a dor possa persistir.

Estágio Crônico da Insuficiência — Retenção de Líquidos e Débito Cardíaco Compensado

Após os primeiros minutos do ataque cardíaco agudo, começa o estado semicrônico prolongado, caracterizado, em grande parte, por dois eventos: (1) retenção de líquido pelos rins; e (2) variados graus de recuperação do próprio coração por período de semanas a meses, como mostrado pela curva verde-clara, na Figura 22-1; isso também foi discutido no Capítulo 21.

A Retenção Renal de Líquido e o Aumento do Volume Sanguíneo Ocorrem em Horas a Dias

O baixo débito cardíaco exerce profundo efeito sobre a função renal, causando, algumas vezes, anúria, quando o débito cardíaco cai para 50% a 60% do normal. Em geral, o débito urinário permanece reduzido abaixo do normal, enquanto o débito cardíaco e a pressão arterial permanecerem significativamente abaixo do normal; já o débito urinário, em geral, não retorna de todo ao normal após ataque cardíaco agudo até que o débito cardíaco e a pressão arterial aumentem de volta a níveis normais ou quase normais.

A Retenção Moderada de Líquido na Insuficiência Cardíaca Pode Ser Benéfica. Muitos cardiologistas consideraram o fato de a retenção de líquido sempre ter efeito prejudicial na insuficiência cardíaca. Entretanto, um aumento moderado dos líquidos corporais e do volume sanguíneo é fator importante na ajuda para compensar a diminuição da capacidade de bombeamento do coração pelo aumento do retorno venoso. A elevação do volume de sangue aumenta o retorno venoso por meio de dois modos: primeiro, incrementa a pressão média de enchimento sistêmico, que *eleva o gradiente de pressão, responsável pelo fluxo venoso de sangue para o coração*. Segundo, distende as veias, o que *reduz a resistência venosa*, permitindo até mesmo o fluxo sanguíneo mais fácil para o coração.

Se o coração não for muito lesado, esse incremento do retorno venoso pode, muitas vezes, compensar, de forma quase completa, a diminuição da sua capacidade de bombeamento — de modo que até mesmo se a capacidade de bombeamento do coração estiver reduzida a 40% a 50% do normal, o aumento do retorno venoso pode produzir, muitas vezes, débito cardíaco próximo do normal, enquanto a pessoa permanece no estado de repouso.

Quando a capacidade de bombeamento do coração for ainda mais reduzida, o fluxo sanguíneo para os rins finalmente passa a ser muito baixo para que a excreção renal de sal e de água seja equivalente à ingestão. Por conseguinte, começa a ocorrer retenção de líquido que continua indefinidamente, a menos que procedimentos terapêuticos importantes sejam utilizados para evitar esse desfecho. Além disso, como o coração já está bombeando com sua capacidade máxima, *esse excesso de líquido não terá mais efeito benéfico* sobre a circulação. Em vez disso, a retenção de líquido aumenta a carga de trabalho sobre o coração já danificado e ocorre o desenvolvimento de edema intenso por todo o corpo, que pode ser bastante prejudicial, por si só, podendo levar à morte.

Efeitos Prejudiciais do Excesso de Retenção de Líquido na Insuficiência Cardíaca Grave. Ao contrário dos efeitos benéficos da retenção moderada de líquido na insuficiência cardíaca grave, na insuficiência grave os excessos extremos da retenção de líquido podem ter consequências fisiológicas sérias. Elas incluem (1) aumento da carga sobre o coração danificado; (2)

distensão excessiva do coração, enfraquecendo desse modo o coração ainda mais; (3) filtração do líquido pelos pulmões, causando edema pulmonar e a consequente desoxigenação do sangue; e (4) desenvolvimento de edema extenso na maior parte do corpo. Esses efeitos prejudiciais do líquido em excesso são discutidos nas seções posteriores deste Capítulo.

Recuperação do Coração após Infarto do Miocárdio

Após o coração ter sido subitamente lesado, como resultado de infarto do miocárdio, os processos reparadores naturais do corpo começam imediatamente a ajudar a restaurar a função cardíaca normal. Por exemplo, novo suprimento sanguíneo colateral começa a penetrar nas porções periféricas da área infartada do coração, fazendo com que muitas vezes grande parte do músculo cardíaco nas áreas marginais volte a ser funcional. Além disso, a porção não lesada da musculatura cardíaca se hipertrofia, compensando, desse modo, muito da lesão cardíaca.

O grau de recuperação, que depende do tipo de lesão cardíaca, varia desde a falta de recuperação à recuperação quase completa. Após infarto agudo do miocárdio, o coração se recupera, normal e rapidamente, durante os primeiros dias e semanas e atinge grande parte de seu estado final de recuperação em 5 a 7 semanas, embora graus moderados de recuperação adicional possam continuar por meses.

A Curva de Débito Cardíaco após Recuperação Parcial. A Figura 22-1 mostra a função do coração parcialmente recuperada dentro de uma semana ou mais após infarto agudo do miocárdio. Durante esse tempo, considerável quantidade de líquido ainda esteve retida no corpo, e a tendência para o retorno venoso também aumentou acentuadamente; por conseguinte, a pressão atrial direita elevou-se ainda mais. Como resultado, o estado da circulação é agora alterado do ponto C para o ponto D, que mostra débito cardíaco normal de 5 L/min, porém com a pressão atrial direita aumentada para 6 mmHg.

Como o débito cardíaco retornou ao normal, a excreção renal de líquido também retorna ao normal sem ocorrer retenção adicional de líquido, exceto que *a retenção de líquido, que já ocorreu, continue a manter excessos moderados de líquido*. Por conseguinte, exceto pela pressão atrial direita elevada, representada pelo ponto D dessa figura, o paciente tem agora dinâmica cardiovascular essencialmente normal *enquanto permanecer em repouso*.

Se o coração se recuperar em grau significativo e se houver retenção adequada do volume de líquido, a estimulação simpática diminuirá gradualmente até o normal pelas seguintes razões: tal como acontece com a estimulação simpática, a recuperação parcial do coração pode elevar a curva de débito cardíaco. Portanto, enquanto o coração se recupera, ainda que ligeiramente, a rápida frequência do pulso, a pele fria e a palidez, decorrentes da estimulação simpática no estágio agudo

da insuficiência cardíaca, desaparecem de modo gradual.

Resumo das Alterações que Ocorrem após Insuficiência Cardíaca Aguda — "Insuficiência Cardíaca Compensada"

Para resumir os eventos discutidos nas últimas seções, que descrevem a dinâmica das alterações circulatórias após ataque cardíaco agudo moderado, podemos dividi-los nos estágios seguintes de (1) efeito instantâneo da lesão cardíaca; (2) compensação pelo sistema nervoso simpático que ocorre principalmente nos primeiros 30 segundos a 1 minuto; e (3) compensações crônicas resultantes da recuperação parcial do coração e da retenção renal de líquido. Todas essas alterações são mostradas graficamente pela linha preta na Figura 22-1. A progressão dessa linha mostra o estado normal da circulação (ponto A), o estado poucos segundos após o ataque cardíaco, mas antes que ocorram os reflexos simpáticos (ponto B), o aumento do débito cardíaco até quase o normal causado pela estimulação simpática (ponto C), e o retorno final do débito cardíaco quase exatamente ao normal, após vários dias a várias semanas da recuperação cardíaca parcial e da retenção de líquido (ponto D). Esse estado final é referido como *insuficiência cardíaca compensada*.

Insuficiência Cardíaca Compensada. Observe especialmente na Figura 22-1 que a capacidade máxima de bombeamento do coração parcialmente recuperado, como descrito pelo nível do platô da curva verde-clara, ainda está diminuída para menos da metade do normal. Isso demonstra que o aumento da pressão atrial direita pode manter o débito cardíaco em nível normal, apesar da fraqueza continuada do coração. Desse modo, muitas pessoas, em particular as idosas, têm débitos cardíacos de repouso normais, porém com pressões atriais direitas pouco a moderadamente elevadas, devido aos vários graus de "insuficiência cardíaca compensada". Essas pessoas podem não saber que tiveram lesão cardíaca, pois essa lesão ocorreu muitas vezes pouco a pouco, e a compensação ocorreu simultaneamente aos estágios progressivos da lesão.

Quando a pessoa está em estado de insuficiência cardíaca compensada, qualquer tentativa de realizar exercícios intensos causa, em geral, retorno imediato dos sintomas da insuficiência aguda, pois o coração não é capaz de aumentar sua capacidade de bombeamento até os níveis necessários para o exercício. Por conseguinte, diz-se que a *reserva cardíaca* está reduzida na insuficiência cardíaca compensada. Esse conceito de reserva cardíaca é discutido, em mais detalhe, ao final deste Capítulo.

Dinâmica da Insuficiência Cardíaca Grave — Insuficiência Cardíaca Descompensada

Se o coração for gravemente lesado, nenhum tipo de compensação pelos reflexos nervosos

simpáticos ou pela retenção de líquido pode fazer com que o coração, excessivamente enfraquecido, bombeie débito cardíaco normal. Como consequência, o débito cardíaco não pode aumentar o suficiente para fazer com que os rins excretem quantidades normais de líquido. Por consequência, o líquido continua a ser retido, a pessoa desenvolve mais e mais edema, e esse estado de eventos leva, eventualmente, à morte. Essa condição clínica é referida como *insuficiência cardíaca descompensada*. Desse modo, uma causa importante da insuficiência cardíaca descompensada é a incapacidade do coração de bombear sangue suficiente para fazer com que os rins excretem diariamente as quantidades necessárias de líquido.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Descompensada. A Figura 22-2 mostra a curva de débito cardíaco diminuída de modo acentuado em momentos diferentes (pontos A a F), após o coração ficar gravemente enfraquecido. O ponto A dessa curva representa o estado aproximado da circulação antes que qualquer compensação tenha ocorrido, e o ponto B, o estado poucos minutos após a estimulação simpática ter compensado o máximo que pôde, porém antes do início da retenção de líquido. Nesse momento, o débito cardíaco se elevou para 4 L/min e a pressão atrial direita para 5 mmHg. A pessoa parece estar em condição razoavelmente boa, porém esse estado não permanecerá estável, porque o débito cardíaco não se elevou o suficiente para promover a excreção renal adequada de líquido; assim, a retenção de líquido continua e pode ser eventualmente a causa da morte. Esses eventos podem ser explicados de forma quantitativa da seguinte maneira.

Observe a linha reta, na Figura 22-2, no nível do débito cardíaco de 5 L/min. Esse é aproximadamente o nível crítico do débito cardíaco necessário na pessoa adulta normal, para fazer com que os rins restabeleçam o equilíbrio hídrico normal — ou seja, para que a eliminação de sal e de água seja tão grande quanto sua ingestão dessas substâncias. Em qualquer débito cardíaco abaixo desse nível, os mecanismos de retenção de líquido discutidos nas seções anteriores permanecem em ação, e o volume do líquido corporal aumenta progressivamente. Devido a esse aumento progressivo do volume de líquido, a pressão média de enchimento sistêmico da circulação continua a aumentar, o que força, de modo progressivo, quantidades cada vez maiores de sangue das veias periféricas para o átrio direito, elevando, desse modo, a pressão atrial direita. Após 1 dia ou pouco mais, o estado da circulação se altera, na Figura 22-2, do ponto B para o ponto C — com a pressão atrial direita elevando-se para 7 mmHg, e o débito cardíaco subindo, para 4,2 L/min. Note, de novo, que o débito cardíaco ainda não é alto o suficiente para promover a excreção renal normal de líquido; por isso o líquido continua a ser retido. Após cerca de mais 1 dia, a pressão atrial direita se eleva para 9 mmHg, e o estado circulatório passa a ser representado pelo ponto D. Mesmo assim, o débito cardíaco não é suficiente para restabelecer o equilíbrio hídrico normal.

Após poucos dias de retenção líquida, a pressão atrial direita aumentou ainda mais, entretanto, agora a função cardíaca está começando a declinar para nível mais baixo. Esse declínio é

ocasionado por distensão excessiva do coração, edema do músculo cardíaco e outros fatores que diminuem o desempenho do bombeamento do coração. Nesse ponto, fica claro que a retenção adicional de líquido será mais prejudicial que benéfica para a circulação. O débito cardíaco ainda não está alto o suficiente para promover o funcionamento renal normal, de modo que a retenção de líquido não só continua, como também se acelera devido à redução do débito cardíaco (e a queda da pressão arterial que também ocorre). Consequentemente, em poucos dias o estado da circulação terá atingido o ponto F da curva, com o débito cardíaco agora abaixo de 2,5 L/min e a pressão atrial direita de 16 mmHg. Esse estado se aproximou ou alcançou o da incompatibilidade com a vida, e o paciente morrerá, a menos que essa cadeia de eventos seja revertida. Esse estado de insuficiência cardíaca, no qual a falência cardíaca continua a piorar, é referido como *insuficiência cardíaca descompensada*.

Desse modo, pode-se ver por essa análise que a incapacidade do débito cardíaco (e da pressão arterial) de aumentar a função renal normal até o nível crítico necessário resulta em (1) retenção progressiva de quantidades cada vez maiores de líquido; que causa (2) elevação progressiva da pressão média de enchimento sistêmico; e (3) elevação progressiva da pressão atrial direita até o coração ser, por fim, excessivamente distendido ou tão edemaciado que não possa bombear nem mesmo quantidades moderadas de sangue, resultando, assim, em falência completa. Clinicamente, detecta-se essa séria condição de descompensação em particular pelo edema progressivo, pelo edema pulmonar que causa *estertores* bolhosos nos pulmões e *dispneia* (fome de ar). A falta de terapia apropriada nesse estado leva tão rápido à morte.

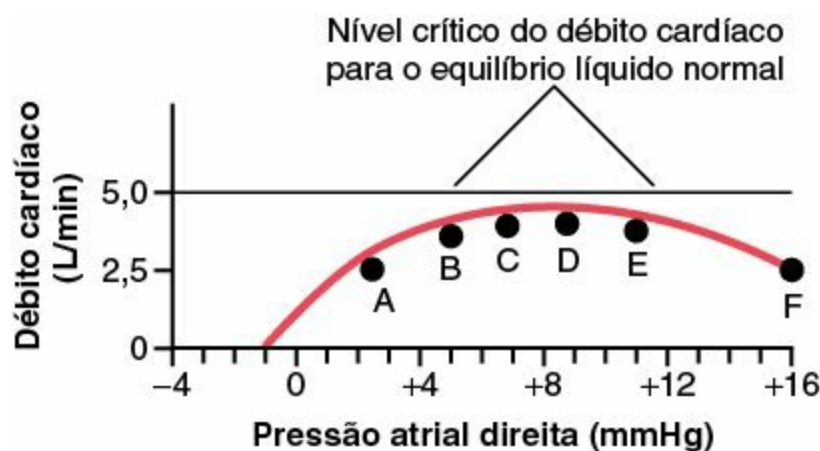



Figura 22-2. Débito cardíaco acentuadamente diminuído, indicando cardiopatia descompensada. A retenção progressiva de líquido eleva a pressão atrial direita por um período de dias, e o débito cardíaco avança do ponto A ao ponto F até que ocorra a morte.

Tratamento da Descompensação. O processo de descompensação pode ser muitas vezes interrompido por (1) *fortalecimento do coração* por qualquer meio, em especial pela administração de fármaco cardiotônico, como *digitálico*, de modo que o coração fique suficientemente forte para bombear quantidades adequadas de sangue necessárias para fazer com que os rins funcionem de novo

e de modo normal; ou (2) *administração de fármacos diuréticos para aumentar a excreção renal,* enquanto se reduz ao mesmo tempo a ingestão de água e de sal, o que produz equilíbrio normal entre a ingestão e a excreção de líquido apesar do baixo débito cardíaco.

Ambos os métodos interrompem o processo de descompensação pelo restabelecimento do equilíbrio hídrico normal, de modo que a quantidade de líquido que entra no corpo seja igual à que é eliminada.

Mecanismo de Ação dos Fármacos Cardiotônicos, tais como Digitálicos. As substâncias cardiotônicas como os digitálicos, quando administradas em pessoa com coração saudável, têm pouco efeito sobre o aumento da força contrátil do músculo cardíaco. Todavia, quando administradas a pessoa com coração em falência crônica, as mesmas substâncias podem, por vezes, aumentar a força do miocárdio com falência por até 50% a 100%. Por isso, elas são a base da terapia nas pessoas com insuficiência cardíaca crônica.

Acredita-se que os digitálicos e outros glicosídeos cardiotônicos possam fortalecer as contrações cardíacas, por aumentarem a quantidade de cálcio nas fibras cardíacas. Esse efeito provavelmente decorre da inibição da sódio-potássio adenosina trifosfatase nas membranas das células cardíacas. A inibição da bomba de sódio-potássio aumenta a concentração de sódio e lentifica a bomba trocadora de sódio-cálcio, que remove o cálcio das células em troca com o sódio. Como a bomba trocadora de sódio-cálcio depende do alto gradiente de sódio através da membrana celular, o acúmulo de sódio no interior da célula reduz sua atividade.

No músculo cardíaco em falência, o retículo sarcoplasmático é incapaz de acumular quantidades normais de cálcio e, assim, não pode liberar íons cálcio suficientes no compartimento de líquido livre das fibras musculares para causar contração total do músculo. O efeito dos digitálicos de deprimir a bomba trocadora de sódio-cálcio, aumentando a concentração do íon cálcio no músculo cardíaco, provê o cálcio adicional necessário para elevar a força contrátil do músculo. Todavia, no caso do coração em falência, cálcio adicional é necessário para aumentar a força contrátil do músculo. Por conseguinte, em geral é benéfico deprimir o mecanismo de bombeamento do cálcio em quantidade moderada utilizando digitálicos, permitindo que o nível de cálcio intracelular da fibra muscular aumente ligeiramente.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESQUERDA UNILATERAL

Nas discussões até este ponto, consideramos a insuficiência do coração como um todo. Apesar disso, num grande número de pacientes, em especial nos que se encontram com insuficiência aguda precoce, a insuficiência do lado esquerdo predomina sobre a insuficiência do lado direito, e, em raros exemplos, o lado direito entra em falência sem insuficiência significativa do lado esquerdo.

Quando o lado esquerdo do coração entra em falência sem insuficiência concomitante do lado direito, o sangue continua a ser bombeado para os pulmões com o usual vigor cardíaco direito, enquanto não é bombeado com intensidade adequada para fora dos pulmões, pelo coração esquerdo na circulação sistêmica. Como resultado, a *pressão média de enchimento pulmonar* aumenta devido ao deslocamento de grandes volumes de sangue da circulação sistêmica para a circulação pulmonar.

Como o volume de sangue nos pulmões aumenta, a pressão pulmonar capilar aumenta e, se essa pressão se eleva acima do valor aproximado da pressão coloidosmótica do plasma de cerca de 28 mmHg, o líquido começa a ser filtrado para fora dos capilares para os espaços intersticiais pulmonares e alvéolos, levando ao edema pulmonar.

Dessa forma, dentre os problemas mais importantes da insuficiência cardíaca esquerda, estão a *congestão vascular pulmonar* e o *edema pulmonar*. Na insuficiência cardíaca esquerda aguda grave, o edema pulmonar ocorre, às vezes, de forma tão rápida que pode provocar morte por sufocamento em 20 a 30 minutos, como discutido mais detalhadamente ao final do Capítulo.

INSUFICIÊNCIA CARDÍACA DE BAIXO DÉBITO — CHOQUE CARDIOGÊNICO

Em muitos casos, após ataque cardíaco agudo e muitas vezes após períodos prolongados de deterioração cardíaca progressiva, o coração fica incapaz de bombear até mesmo a quantidade mínima de fluxo sanguíneo, necessária para manter o corpo vivo. Consequentemente, todos os tecidos corporais começam a padecer e até mesmo a se deteriorar, levando, muitas vezes, à morte dentro de poucas horas a poucos dias. O quadro, é então, de choque circulatório, como explicado no Capítulo 24. O próprio sistema cardiovascular padece pela falta de nutrição e também (junto com o resto do corpo) se deteriora, acelerando a morte. Essa síndrome do choque circulatório, ocasionada por bombeamento cardíaco inadequado, é referida como *choque cardiogênico* ou simplesmente *choque cardíaco*. Uma vez que a pessoa tenha desenvolvido choque cardiogênico, o índice de sobrevida é, muitas vezes, menor que 30%, mesmo com tratamento médico adequado.

Ciclo Vicioso da Deterioração Cardíaca no Choque Cardiogênico. A discussão do choque circulatório no Capítulo 24enfatiza a tendência do coração de ser, progressivamente, mais lesado quando seu suprimento sanguíneo coronariano é reduzido durante o curso do choque. Isto é, a diminuição da pressão arterial que ocorre durante o choque reduz, ainda mais, o suprimento de sangue coronariano. Essa redução debilita ainda mais o coração, o que, por sua vez, faz a pressão arterial cair cada vez mais, tornando o choque progressivamente pior, transformando com o passar do tempo esse processo em ciclo vicioso de deterioração cardíaca. No choque cardiogênico, causado por infarto do miocárdio, esse problema é bastante complicado pelo bloqueio já existente de vaso

coronariano. Por exemplo, no coração saudável, a pressão arterial deve ser, em geral, reduzida abaixo de cerca de 45 mmHg, antes que a deterioração cardíaca se estabeleça. Todavia, em coração que já tenha bloqueio de vaso coronariano principal, a deterioração começa quando a pressão arterial cai abaixo de 80 a 90 mmHg. Em outras palavras, mesmo pequena diminuição da pressão arterial pode agora deflagrar o ciclo vicioso de deterioração cardíaca. Por essa razão, no tratamento do infarto do miocárdio, é extremamente importante impedir até mesmo curtos períodos de hipotensão.

Fisiologia do Tratamento. Frequentemente, o paciente morre de choque cardiogênico, antes que os diversos processos compensatórios possam devolver o débito cardíaco (e a pressão arterial) para o nível de manutenção da vida. Por isso, o tratamento dessa condição é um dos problemas mais importantes no controle dos ataques cardíacos agudos.

O digitálico é administrado, muitas vezes, imediatamente para fortalecer o coração se o músculo ventricular mostrar sinais de deterioração. Também a infusão de sangue total, de plasma ou de fármaco que eleve a pressão arterial é utilizada para manter a pressão arterial. Se a pressão arterial puder ser elevada o suficiente, o fluxo sanguíneo coronariano muitas vezes aumentará o bastante para impedir o ciclo vicioso da deterioração. Esse processo dá tempo suficiente para que os mecanismos compensatórios apropriados do sistema circulatório corrijam o choque.

Obteve-se certo sucesso em salvar vidas de pacientes em choque cardiogênico pela utilização de um dos seguintes procedimentos: (1) remoção cirúrgica do coágulo na artéria coronária, muitas vezes em combinação com a revascularização do miocárdio; ou (2) cateterização da artéria coronária bloqueada e infusão de *estreptocinase* ou de enzimas *ativadoras do plasminogênio tecidual*, que promovem a dissolução do coágulo. Os resultados são ocasionalmente impressionantes quando um desses procedimentos é instituído dentro da primeira hora do choque cardiogênico, porém ocorre pouco ou nenhum benefício após 3 horas.

EDEMA EM PACIENTES COM INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

A Insuficiência Cardíaca Aguda não Provoca Edema Periférico Imediato. A insuficiência cardíaca *esquerda* aguda pode causar congestão rápida dos pulmões, com desenvolvimento de *edema pulmonar* e até mesmo morte em minutos a horas.

Todavia, a insuficiência cardíaca esquerda ou direita é bastante lenta para causar *edema periférico*. Essa situação pode ser mais bem explicada com referência à Figura 22-3. Quando um coração previamente saudável falha como bomba, a pressão aórtica cai e a pressão atrial direita se eleva. Enquanto o débito cardíaco se aproxima de zero, essas duas pressões convergem para o valor de equilíbrio de cerca de 13 mmHg. A pressão capilar também cai de seu valor normal de 17 mmHg

para a nova pressão de equilíbrio de 13 mmHg. Dessa forma, *a insuficiência cardíaca aguda grave causa, muitas vezes, queda na pressão capilar periférica, em vez de aumento*. Por isso, experimentos animais, como também a experiência clínica em seres humanos, mostram que a insuficiência cardíaca aguda quase nunca resulta em desenvolvimento imediato de edema periférico.

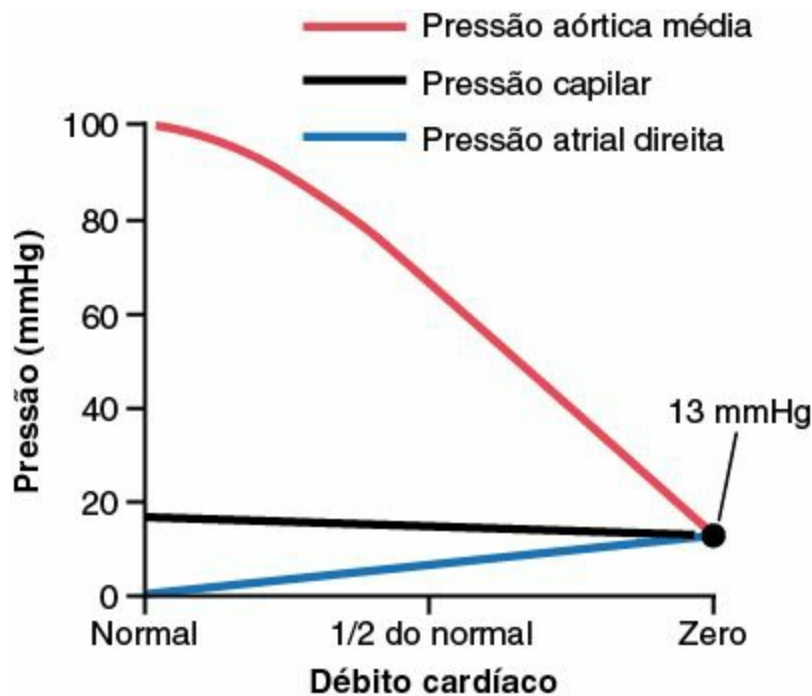



Figura 22-3. Alterações progressivas da pressão aórtica média, da pressão capilar periférica tecidual e da pressão atrial direita, enquanto o débito cardíaco cai do normal para zero.

A Retenção de Líquido pelos Rins a Longo Prazo Causa Edema Periférico na Insuficiência Cardíaca Persistente

Após o primeiro dia ou mais de insuficiência cardíaca ou de insuficiência cardíaca ventricular direita, o edema periférico começa a ocorrer principalmente *devido à retenção de líquido pelos rins*. A retenção de líquido eleva a pressão média de enchimento sistêmico, resultando em tendência aumentada do sangue para retornar ao coração. Isso eleva, adicionalmente, a pressão atrial direita e retorna a pressão arterial de volta à normalidade. Logo, a *pressão capilar também aumenta de forma acentuada*, causando, dessa forma, a saída de líquido para os tecidos e o desenvolvimento de grave edema.

Volume urinário reduzido durante a insuficiência cardíaca tem várias causas conhecidas:

1. **Intensidade diminuída do ritmo de filtração glomerular.** A diminuição do débito cardíaco tende a reduzir a pressão glomerular nos rins em função de (1) *pressão arterial reduzida*; e (2) *constrição simpática intensa das arteríolas aferentes do rim*. Como consequência, exceto nos graus mais brandos de insuficiência cardíaca, a filtração glomerular fica menor que a normal. É evidente, pela discussão da função renal nos Capítulos 27 a 30, que, *mesmo uma diminuição*

muito branda da filtração glomerular, muitas vezes diminui acentuadamente o débito urinário. Uma redução do débito cardíaco, para cerca da metade do normal, pode provocar uma anúria quase total.

2. **Ativação do sistema renina-angiotensina e aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos renais.** O fluxo sanguíneo reduzido para os rins causa aumento acentuado da *secreção de renina* pelos rins, e isso, por sua vez, aumenta a *formação de angiotensina II*, como descrito no Capítulo 19. A angiotensina II, por seu turno, tem efeito direto sobre as arteríolas dos rins, diminuindo ainda mais o fluxo de sangue para os rins, o que reduz, especialmente, a pressão nos capilares peritubulares em torno dos túbulos renais, promovendo grande aumento da reabsorção de água e de sal pelos túbulos. A angiotensina II também age diretamente sobre as células epiteliais tubulares, para estimular a reabsorção de sal e água. Por conseguinte, a perda de água e de sal na urina fica muito diminuída, com acúmulo de grandes quantidades de sal e de água no sangue e nos líquidos intersticiais em todo o corpo.
3. **Aumento da secreção de aldosterona.** Grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelo córtex adrenal no estágio crônico da insuficiência cardíaca. Essa secreção resulta, em grande parte, do efeito da angiotensina de estimular a secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. Entretanto, parte do aumento da secreção de aldosterona resulta, muitas vezes, do aumento do potássio plasmático. O excesso de potássio é um dos estímulos mais potentes conhecidos da secreção de aldosterona, e a concentração do potássio se eleva em resposta à redução da função renal em pessoas com insuficiência cardíaca.

O aumento adicional do nível de aldosterona eleva a reabsorção do sódio pelos túbulos renais. Esse incremento na reabsorção provoca, por sua vez, um aumento secundário da reabsorção de água por duas razões: primeira, à medida que o sódio é reabsorvido, a pressão osmótica nos túbulos diminui, porém aumenta a pressão osmótica nos líquidos intersticiais renais e essas alterações promovem a passagem por osmose da água desde os túbulos para o sangue. Segunda, o sódio absorvido e os ânions que o acompanham, principalmente os íons cloreto, elevam a concentração osmótica do líquido extracelular em todo o corpo, o que provoca a secreção de *hormônio antidiurético* pelo sistema hipotálamo-glândula hipófise posterior (discutido no Capítulo 30). O hormônio antidiurético promove, por seu turno, aumento cada vez maior da reabsorção tubular de água.

4. **Ativação do sistema nervoso simpático.** Como discutido previamente, a falência cardíaca causa ativação acentuada do sistema nervoso simpático que por sua vez exerce vários efeitos que levam à retenção de sal e água pelos rins: (a) constrição das arteríolas aferentes renais, o que reduz a filtração glomerular; (b) estimulação da reabsorção tubular renal de sal e água pela ativação de receptores alfa-adrenérgicos nas células epiteliais tubulares; (c) estimulação da liberação de

renina e da formação de angiotensina II, que eleva a reabsorção tubular renal; (d) estimulação da liberação de hormônios antidiuréticos da hipófise posterior que, então, eleva a reabsorção de água pelos túbulos renais. Esses efeitos da estimulação simpática são discutidos mais detalhadamente nos Capítulos 27 e 28.

O Papel do Peptídeo Natriurético Atrial em Retardar o Início da Descompensação Cardíaca. O *peptídeo natriurético atrial (PNA)* é hormônio liberado pelas paredes atriais do coração, quando são distendidas. Como a insuficiência cardíaca quase sempre aumenta as pressões atriais direita e esquerda que distendem as paredes atriais, os níveis circulantes de PNA no sangue aumentam por cinco a 10 vezes na insuficiência cardíaca grave. O PNA exerce, por sua vez, efeito direto sobre os rins para elevar, muito intensamente, sua excreção de sal e de água. Assim, o PNA desempenha papel natural ao participar da prevenção dos sintomas congestivos extremos durante a insuficiência cardíaca. Os efeitos renais do PNA são discutidos nos Capítulos 28 e 30.

Edema Pulmonar Agudo no Estágio Tardio da Insuficiência Cardíaca — Outro Ciclo Vicioso Letal

Causa frequente de morte é o *edema pulmonar agudo*, que ocorre em pacientes portadores de insuficiência cardíaca crônica por longo período. Quando o edema pulmonar agudo sucede em uma pessoa sem nova lesão cardíaca, ele, em geral, é provocado por alguma sobrecarga temporária do coração, como poderia resultar de episódio muito intenso de exercício, alguma experiência emocional, ou até mesmo resfriado grave. Acredita-se que o edema pulmonar agudo seja resultado do seguinte ciclo vicioso:

1. Aumento temporário da carga sobre o ventrículo esquerdo já enfraquecido inicia o ciclo vicioso. Devido à capacidade limitada de bombeamento do coração esquerdo, o sangue começa a se acumular nos pulmões.
2. O aumento de sangue nos pulmões eleva a pressão capilar pulmonar, e pequena quantidade de líquido começa a transudar para os tecidos pulmonares e para os alvéolos.
3. O aumento de líquido nos pulmões diminui o grau de oxigenação do sangue.
4. A diminuição do oxigênio no sangue causa vasodilatação periférica.
5. A vasodilatação periférica aumenta, ainda mais, o retorno venoso do sangue da circulação periférica.
6. A elevação do retorno venoso aumenta ainda mais o acúmulo de sangue nos pulmões, resultando em transudação de maior quantidade de líquido, mais dessaturação do sangue arterial, maior retorno venoso, e assim por diante. Dessa maneira, estabelece-se um ciclo vicioso.

Uma vez que esse ciclo vicioso ultrapasse certo ponto crítico, ele progredirá até a morte do

paciente, a menos que medidas terapêuticas heroicas sejam iniciadas em um prazo de minutos. Os tipos de medidas terapêuticas heroicas capazes de reverter o processo e salvar a vida do paciente incluem os seguintes:

1. Colocar torniquetes nos dois braços e nas duas pernas, para sequestrar o máximo de sangue nas veias e, por conseguinte, diminuir a carga de trabalho sobre o lado esquerdo do coração.
2. Administrar diurético de ação rápida, como a furosemida, para induzir a perda rápida de líquido pelo organismo.
3. Administrar ao paciente oxigênio puro, a fim de reverter a dessaturação do oxigênio do sangue, a deterioração cardíaca e a vasodilatação periférica.
4. Administrar ao paciente fármaco cardiotônico de ação rápida, como um digitálico para fortalecer o coração.

Esse ciclo vicioso do edema pulmonar agudo pode evoluir, tão rapidamente, que a morte pode ocorrer de 20 minutos a 1 hora. Logo, qualquer procedimento que seja bem-sucedido deve ser instituído imediatamente.

RESERVA CARDÍACA

A porcentagem máxima que o débito cardíaco pode aumentar acima do normal é referida como *reserva cardíaca*. Assim, no adulto jovem saudável, a reserva cardíaca é de 300% a 400%. Em pessoas com treinamento atlético é ocasionalmente de 500% a 600% ou mais. Entretanto, em pessoas com insuficiência cardíaca severa não existe reserva cardíaca. Como exemplo de reserva normal durante o exercício intenso, o débito cardíaco de adulto jovem saudável pode elevar por cerca de cinco vezes o normal; este é um aumento acima do normal de 400% — ou seja, *uma reserva cardíaca de 400%*.

Qualquer fator que impeça o coração de bombear sangue em quantidade satisfatória diminuirá a reserva cardíaca. Uma redução da reserva cardíaca pode resultar de cardiopatia isquêmica, de cardiomiopatia primária, de deficiência vitamínica que afete o músculo cardíaco, de lesão física do miocárdio, de valvulopatia, além de muitos outros fatores, alguns deles mostrados na Figura 22-4.

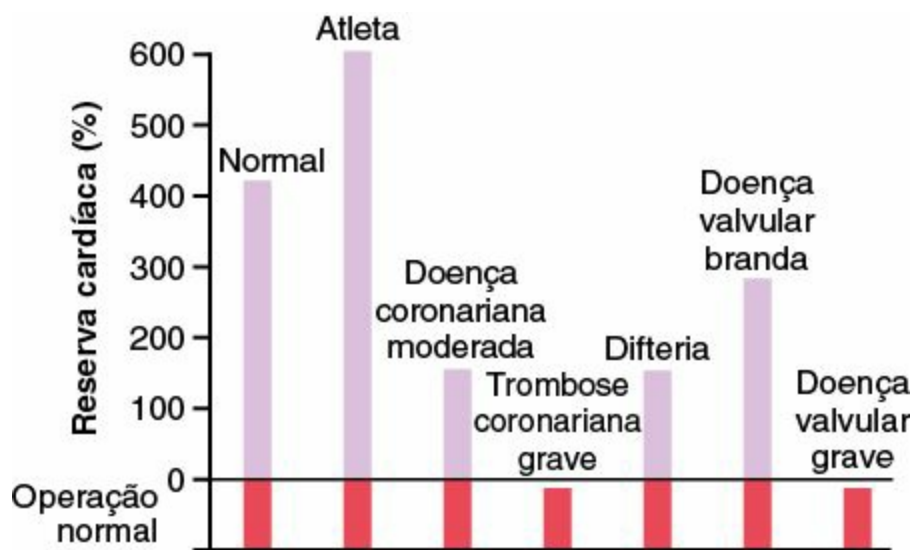



Figura 22-4. Reserva cardíaca em diferentes condições, mostrando reserva menor que zero para duas condições.

Diagnóstico de Baixa Reserva Cardíaca — Teste do Exercício. Enquanto as pessoas com baixa reserva cardíaca permanecem no estado de repouso, elas geralmente não apresentam sintomas de cardiopatia. Todavia, o diagnóstico de baixa reserva cardíaca pode ser feito desde que a pessoa realize marcha em esteira ou que suba e desça os degraus de escada, o que requer aumento considerável do débito cardíaco. A carga aumentada sobre o coração consome rapidamente a pequena quantidade da reserva que está disponível, e o débito cardíaco logo para de elevar o suficiente para sustentar o novo nível de atividade do corpo. Os efeitos agudos são os seguintes:

1. Falta de ar (dispneia) imediata e, por vezes, extrema, resultante da falência do coração em bombear sangue suficiente para os tecidos, causando, assim, isquemia tecidual e criando a sensação de falta de ar.
2. Fadiga muscular intensa resultante da isquemia muscular, limitando, dessa forma, a capacidade da pessoa de continuar com o exercício.
3. Aumento excessivo da frequência cardíaca devido à reação excessiva dos reflexos nervosos do coração, na tentativa de superar o débito cardíaco inadequado.

Os testes de exercício (ergométricos) fazem parte do arsenal do cardiologista. Esses testes substituem as medidas do débito cardíaco que não podem ser realizadas com facilidade na maioria das situações clínicas.

Método Gráfico Quantitativo de Análise da Insuficiência Cardíaca

Ainda que seja possível compreender a maior parte dos princípios gerais da insuficiência cardíaca, utilizando principalmente a lógica qualitativa como temos feito até agora neste Capítulo, pode-se entender a importância dos diferentes fatores da insuficiência cardíaca em maior profundidade utilizando-se abordagens mais quantitativas. Essa abordagem é o método gráfico de análise da regulação do débito cardíaco, apresentado no Capítulo 20. Nas seções restantes deste Capítulo,

analisaremos os vários aspectos da insuficiência cardíaca utilizando essa técnica gráfica.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca Aguda e Compensação Crônica

A Figura 22-5 mostra as *curvas do débito cardíaco* e do *retorno venoso* em diferentes estados do coração e da circulação periférica. As duas curvas, que se cruzam no ponto A, são (1) a *curva do débito cardíaco normal*; e (2) a *curva do retorno venoso normal*. Como discutido no Capítulo 20, só existe um ponto em cada uma dessas duas curvas em que o sistema circulatório pode atuar — o ponto A, onde as duas curvas se cruzam. Por conseguinte, o estado normal da circulação é com débito cardíaco e retorno venoso de 5 L/min e pressão atrial direita de 0 mmHg.

O Ataque Cardíaco Agudo Reduz a Curva de Débito Cardíaco. Durante os primeiros segundos após ataque cardíaco moderadamente grave, a curva do débito cardíaco se desloca para a *curva mais inferior*. Nesses poucos segundos, a curva de retorno venoso não se altera, pois o sistema circulatório periférico ainda está operando normalmente. Portanto, o novo estado da circulação é caracterizado pelo ponto B, no qual a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso normal. Como resultado, a pressão atrial direita se eleva imediatamente para 4 mmHg, enquanto o débito cardíaco cai para 2 L/min.

Os Reflexos Simpáticos Elevam as Curvas do Débito Cardíaco e de Retorno Venoso. Nos próximos 30 segundos, os reflexos simpáticos ficam muito ativos. Eles elevam tanto o débito cardíaco quanto as curvas do retorno venoso. A estimulação simpática pode aumentar o nível de platô da curva do débito cardíaco para até 30% a 100%. Essa atividade simpática pode também elevar a pressão média de enchimento sistêmico (caracterizada pelo ponto onde a curva do retorno venoso cruza o eixo zero do retorno venoso) em vários milímetros de mercúrio — nessa figura, do valor normal de 7 mmHg para até 10 mmHg. Esse aumento da pressão média de enchimento sistêmico desloca toda a curva do retorno venoso para a direita e para cima. As novas curvas do débito cardíaco e do retorno venoso agora se equilibram no ponto C, ou seja, em pressão atrial direita de $^{+}5$ mmHg e a débito cardíaco de 4 L/min.

A Compensação nos Poucos Dias Subsequentes Aumenta Ainda Mais as Curvas de Débito Cardíaco e Retorno Venoso. Durante a semana seguinte, as curvas do débito cardíaco e do retorno venoso ficam ainda mais aumentadas, devido (1) a alguma recuperação do coração; e (2) à retenção renal de sal e de água, o que aumenta cada vez mais a pressão média de enchimento sistêmico — dessa vez para $^{+}12$ mmHg. As duas novas curvas agora se equilibram no ponto D. Dessa forma, o débito cardíaco retornou nesse ponto ao normal. A pressão atrial direita, entretanto, se -

elevou ainda mais para $^{+}6$ mmHg. Como o débito cardíaco agora está normalizado, o débito renal também é normal, de modo que novo estado de equilíbrio hídrico foi atingido. O sistema circulatório continuará a atuar no ponto D e permanecerá estável com débito cardíaco normal e pressão atrial direita elevada até que algum fator extrínseco adicional altere a curva do débito cardíaco ou a curva do retorno venoso.

Utilizando esse método para a análise, pode-se ver, de modo especial, a importância da retenção moderada de líquido e como ela leva eventualmente a novo estado estável da circulação na insuficiência cardíaca branda a moderada. Pode-se também ver a inter-relação entre a pressão média de enchimento sistêmico e o bombeamento cardíaco nos vários graus da insuficiência cardíaca.

Note que os eventos descritos na Figura 22-5 são os mesmos apresentados na Figura 22-1, embora de modo mais quantitativo.

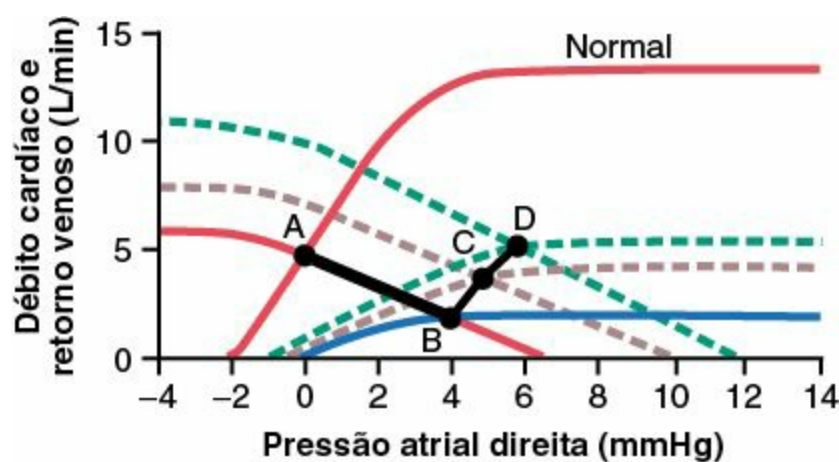



Figura 22-5. Alterações progressivas do débito e da pressão atrial direita durante estágios diferentes da insuficiência cardíaca.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca "Descompensada"

A curva do débito cardíaco em preto na Figura 22-6 é a mesma curva mostrada na Figura 22-2, curva bastante baixa, que já atingiu grau de recuperação tão grande quanto o que pode ser produzido por esse coração. Nessa figura, adicionamos as curvas do retorno venoso que ocorreram nos dias seguintes após a queda aguda da curva do débito cardíaco para esse baixo nível. No ponto A, a curva no momento zero cruza a curva do retorno venoso para dar débito cardíaco de cerca de 3 L/min. Todavia, a estimulação do sistema nervoso simpático, causada por este débito cardíaco baixo, aumenta a pressão média de enchimento sistêmico dentro de 30 segundos de 7 a 10,5 mmHg. Esse efeito desloca a curva do retorno venoso para cima e para a direita, de modo a produzir a curva designada como "compensação autônoma". Dessa forma, a nova curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco no ponto B. O débito cardíaco foi melhorado para o nível de 4 L/min, porém à custa de aumento adicional da pressão atrial direita que passa para 5 mmHg.

O débito cardíaco de 4 L/min é ainda muito baixo para que os rins funcionem normalmente. Por

consequência, o líquido continua a ser retido e a pressão média de enchimento sistêmico se eleva de 10,5 para quase 13 mmHg. Agora, a curva do retorno venoso passa a ser rotulada como "2º dia", cruzando a curva do débito cardíaco no ponto C. O débito cardíaco se eleva para 4,2 L/min, e a pressão atrial direita, para 7 mmHg.

Durante os dias seguintes, o débito cardíaco não aumenta o suficiente para restabelecer a função renal normal. A retenção de líquido continua, a pressão média de enchimento sistêmico continua a se elevar, a curva de retorno venoso persiste em seu deslocamento para a direita, e o ponto de equilíbrio das curvas do retorno venoso e do débito cardíaco também se desloca progressivamente para o ponto D, daí para o ponto E, e, por fim, para o ponto F. O processo de equilibração se situa na parte descendente da curva do débito cardíaco, de modo que a retenção adicional de líquido causa edema cardíaco mais grave e efeito mais prejudicial sobre o débito cardíaco. A condição se acelera até a ocorrência da morte.

Dessa forma, a "descompensação" resulta do fato de que a curva do débito cardíaco nunca se eleva até o nível crítico de 5 L/min, necessário para o restabelecimento da excreção renal normal de líquido requerida para produzir equilíbrio entre a ingestão e a excreção de líquido.

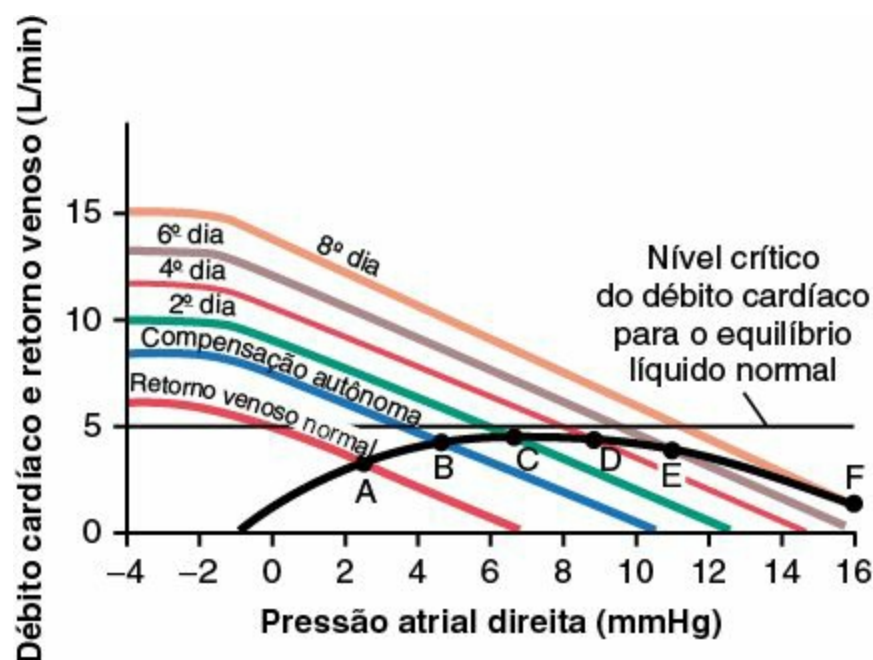



Figura 22-6. Análise gráfica de cardiopatia descompensada mostrando o deslocamento progressivo da curva do retorno venoso para a direita, como resultado da retenção continuada de líquido.

Tratamento da Cardiopatia Descompensada com Digitálicos. Vamos assumir que o estágio de descompensação já alcançou o ponto E na Figura 22-6 e prossigamos até o mesmo ponto E na Figura 22-7. Nesse ponto, são ministrados digitálicos para fortalecer o coração. Essa intervenção eleva a curva do débito cardíaco até o nível mostrado na Figura 22-7, mas não ocorre alteração imediata da curva do retorno venoso. Assim, a nova curva do débito cardíaco cruza a curva do retorno venoso no ponto G. O débito cardíaco é agora de 5,7 L/min, valor maior que o nível crítico

de 5 litros necessário para fazer com que os rins excretem quantidades normais de urina. Portanto, os rins passam a eliminar muito mais líquido que o normal, causando *diurese*, efeito terapêutico bem conhecido dos digitálicos.

A perda progressiva de líquido, por período de vários dias, reduz a pressão média de enchimento sistêmico de volta para 11,5 mmHg, e a nova curva do retorno venoso passa a ser a curva rotulada como "Vários dias depois". Essa curva cruza a curva do débito cardíaco do coração digitalizado no ponto H, com débito de 5 L/min e pressão atrial direita de 4,6 mmHg. Esse débito cardíaco é precisamente o necessário para o equilíbrio hídrico normal. Logo, não ocorrerá perda adicional de líquido nem ganho. Consequentemente, o sistema circulatório se estabiliza ou, em outras palavras, a descompensação da insuficiência cardíaca foi "compensada". Colocando isso de outro modo, a condição final da circulação no estado estável é definida pelo ponto de cruzamento de três curvas: a curva do débito cardíaco, a curva do retorno venoso e o nível crítico de equilíbrio hídrico normal. Os mecanismos compensatórios estabilizam automaticamente a circulação quando todas as três curvas se cruzam no mesmo ponto.

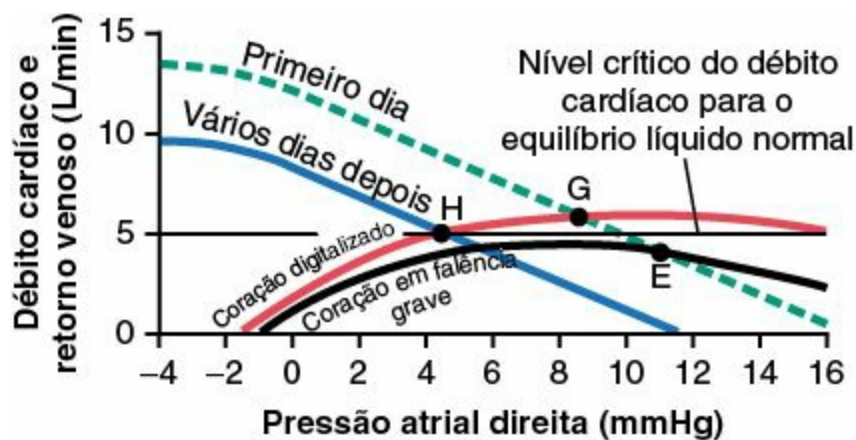



Figura 22-7. Tratamento da cardiopatia descompensada mostrando o efeito dos digitais na elevação da curva do débito cardíaco; isso, por seu turno, causa aumento do débito urinário e deslocamento progressivo da curva de retorno venoso para a esquerda.

Análise Gráfica da Insuficiência Cardíaca de Alto Débito

A Figura 22-8 permite a análise de dois tipos de insuficiência cardíaca de alto débito. Um desses tipos é causado por *fístula arteriovenosa*, que sobrecarrega o coração devido ao retorno venoso excessivo, apesar de a capacidade de bombeamento do coração não estar diminuída. O outro tipo é ocasionado pelo *beribéri*, no qual o retorno venoso está muito aumentado pela diminuição da resistência vascular sistêmica, porém, ao mesmo tempo, a capacidade de bombeamento do coração está diminuída.

Fístula Arteriovenosa. As curvas "normais" da Figura 22-8 caracterizam as curvas normais do débito cardíaco e do retorno venoso. Essas curvas se cruzam no ponto A, que define o débito

cardíaco normal de 5 L/min e a pressão atrial direita de 0 mmHg.

Vamos agora assumir que a resistência vascular sistêmica (a *resistência vascular periférica total*) fique muito diminuída devido à abertura de grande fístula arteriovenosa (abertura direta entre grande artéria e grande veia). A curva do retorno venoso gira para cima, resultando na curva rotulada como "fístula AV". Essa curva do retorno venoso cruza a curva do débito cardíaco normal no ponto B, com débito cardíaco de 12,5 L/min e pressão atrial direita de 3 mmHg. Dessa forma, o débito cardíaco passa a ficar muito elevado, com a pressão atrial direita ligeiramente aumentada, existindo leves sinais de congestão periférica. Se a pessoa tentar se exercitar, terá pouca reserva cardíaca, pois o coração já estará sendo utilizado, quase ao máximo, da sua capacidade em bombear o sangue extra pela fístula arteriovenosa. Essa condição se assemelha à condição de insuficiência, sendo referida como "insuficiência de alto débito", mas, na realidade, o coração é sobrecarregado pelo retorno venoso excessivo.

Beribéri. A Figura 22-8 mostra as alterações aproximadas das curvas do débito cardíaco e do retorno venoso causadas pelo *beribéri*. O nível diminuído da curva do débito cardíaco é provocado pelo enfraquecimento do coração pela avitaminose (principalmente falta de tiamina), que ocasiona a síndrome do beribéri. O enfraquecimento do coração reduz o fluxo sanguíneo para os rins. Por conseguinte, os rins retêm grande quantidade de líquido corporal, o que eleva, por sua vez, a pressão média de enchimento sistêmico (representada pelo ponto onde a curva do retorno venoso faz interseção com o nível zero do débito cardíaco) do valor normal de 7 mmHg até 11 mmHg. Isso desloca a curva do retorno venoso para a direita. Por fim, a curva do retorno venoso é deslocada para cima da curva normal, pois a avitaminose dilatou os vasos sanguíneos periféricos, como explicado noCapítulo 17.

As duas curvas azuis (curva do débito cardíaco e curva do retorno venoso) se cruzam no ponto C, que descreve a condição circulatória no beribéri com pressão atrial direita, neste exemplo de 9 mmHg, e débito cardíaco cerca de 65% acima do normal; esse alto débito cardíaco ocorre apesar do enfraquecimento do coração, como demonstrado pela diminuição do nível do platô da curva do débito cardíaco.

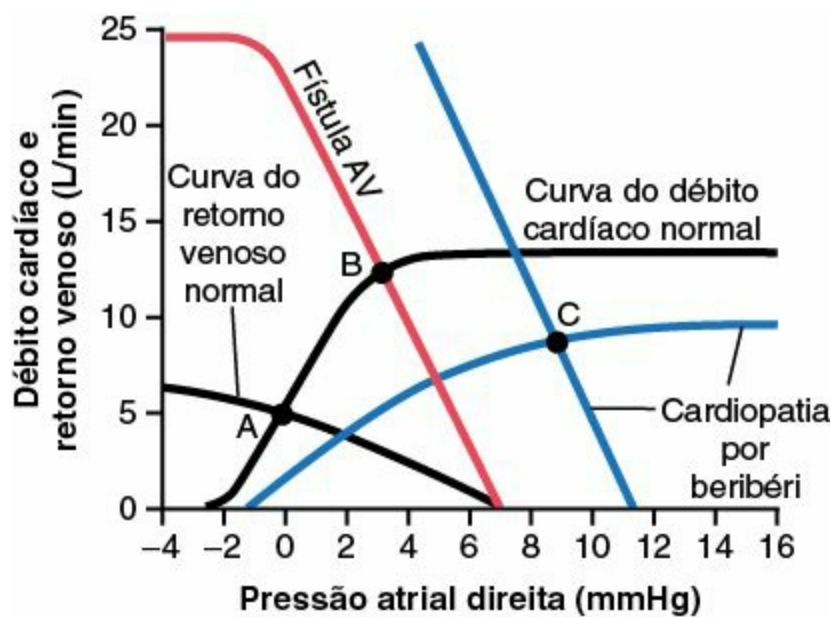



Figura 22-8. Análise gráfica de dois tipos de condições que podem causar insuficiência cardíaca de alto débito: (1) fístula arteriovenosa (AV) e (2) cardiopatia por beribéri.

Bibliografia

Andrew P: Diastolic heart failure demystified. Chest 124:744, 2003.

Bayeva M, Gheorghiade M, Ardehali H: Mitochondria as a therapeutic target in heart failure. J Am Coll Cardiol 61:599, 2013.

Bers DM: Altered cardiac myocyte Ca regulation in heart failure. Physiology (Bethesda) 21:380, 2006.

Braunwald E: Biomarkers in heart failure. N Engl J Med 358:2148, 2008.

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Cahill TJ, Ashrafian H, Watkins H: Genetic cardiomyopathies causing heart failure. Circ Res 113:660, 2013.

Despa S, Bers DM: Na^+ transport in the normal and failing heart—remember the balance. J Mol Cell Cardiol 61:2, 2013.

Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. Circ Res 113:709, 2013.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Kirk JA, Kass DA: Electromechanical dyssynchrony and resynchronization of the failing heart. Circ Res 113:765, 2013.

Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered Ca^{2+} handling in heart failure. Circ Res 113:690, 2013.

Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. Circ Res 113:739, 2013.

McNally EM, Golbus JR, Puckelwartz MJ: Genetic mutations and mechanisms in dilated cardiomyopathy. J Clin Invest 123:19, 2013.

Morita H, Seidman J, Seidman CE: Genetic causes of human heart failure. J Clin Invest 115:518, 2005.

Nickel A, Löffler J, Maack C: Myocardial energetics in heart failure. Basic Res Cardiol 108:358, 2013.

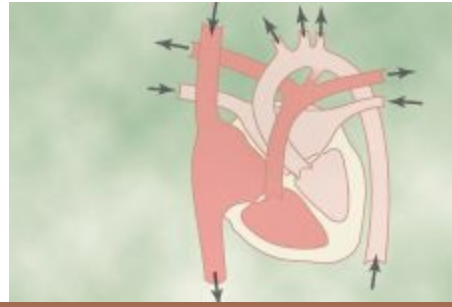
Reynolds HR, Hochman JS: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Roger VL: Epidemiology of heart failure. Circ Res 113:646, 2013.

Spinale FG, Zile MR: Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. Circ Res 113:725, 2013.

Spodick DH: Acute cardiac tamponade. N Engl J Med 349:684, 2003.

Willis MS, Patterson C: Proteotoxicity and cardiac dysfunction—Alzheimer’s disease of the heart? N Engl J Med 368:455, 2013.

Zile MR, Brutsaert DL: New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part I: diagnosis, prognosis, and measurements of diastolic function. Circulation 105:1387, 2002.

CAPÍTULO 23

Valvas e Bulhas Cardíacas; Defeitos Cardíacos Valvares e Congênitos

A função das valvas cardíacas foi discutida no Capítulo 9, onde se assinalou que o *fechamento* das valvas causa sons audíveis (bulhas). Normalmente, não ocorre som audível quando as valvas se abrem. Neste Capítulo, discutiremos primeiro os fatores que ocasionam as bulhas cardíacas em condições normais e anormais. Discutiremos depois as alterações que ocorrem globalmente no sistema circulatório, quando estão presentes defeitos cardíacos valvulares ou congênitos.

BULHAS CARDÍACAS

Bulhas Cardíacas Normais

Ao auscultar com estetoscópio o coração normal, ouve-se som descrito, em geral, como "lub, dub, lub, dub". O "lub" está associado ao fechamento das valvas atrioventriculares (AV), no início da sístole, e o "dub" está associado ao fechamento das valvas semilunares (aórtica e pulmonar), no final da sístole. O som "lub" é referido como *primeira bulha cardíaca*, e o "dub" é referido como *segunda bulha cardíaca,* porque considera-se que o ciclo normal de bombeamento do coração comece quando as valvas AV se fecham, no início da sístole ventricular.

A Primeira Bulha Cardíaca está Associada ao Encerramento das Valvas AV. A primeira explicação sobre as causas das bulhas cardíacas foi a de que o "encontro" dos folhetos valvares produz vibrações. Entretanto, demonstrou-se que esse encerramento das valvas causa pouco ou

nenhum som, pois o sangue entre os folhetos amortece o efeito desse choque e impede a produção significativa de som. Em vez disso, a causa desses sons é *a vibração das valvas retesadas imediatamente após o fechamento, junto com a vibração das paredes adjacentes do coração e dos grandes vasos em torno do coração*. Isto é, na geração da primeira bulha cardíaca, a contração dos ventrículos ocasiona, de início, o súbito refluxo do sangue contra as valvas AV (as valvas tricúspide e mitral), fazendo com que elas se fechem e curvem-se para os átrios até que as cordas tendíneas interrompam, de modo abrupto, essa protrusão retrógrada. O retesamento elástico das cordas tendíneas e das valvas faz com que o sangue refluído seja lançado novamente para o interior de cada respectivo ventrículo. Esse mecanismo faz com que o sangue e as paredes ventriculares, bem como as valvas retesadas vibrem provocando turbulência vibratória no sangue. As vibrações se propagam pelos tecidos adjacentes até a parede torácica, onde elas podem ser ouvidas como som por meio do estetoscópio.

A Segunda Bulha Cardíaca está Associada ao Encerramento das Valvas Pulmonar e Aórtica. A segunda bulha resulta do fechamento súbito das valvas semilunares (*i. e.*, as valvas aórticas e pulmonares) ao final da sístole. Quando as valvas semilunares se fecham, elas se curvam para trás, em direção aos ventrículos, e seu estiramento elástico repuxa o sangue para as artérias, causando curto período de reverberação do sangue para frente e para trás, entre as paredes das artérias e das valvas semilunares, assim como também entre essas valvas e as paredes ventriculares. As vibrações ocorrem nas paredes das artérias e, então, são transmitidas principalmente ao longo das artérias. Quando as vibrações dos vasos ou dos ventrículos entram em contato com uma "placa ressonante", como a parede torácica, produzem sons que podem ser auscultados.

Duração e Timbre da Primeira e da Segunda Bulhas Cardíacas. A duração de cada uma das bulhas cardíacas é pouco maior que 0,10 segundo — a primeira bulha, de cerca de 0,14 segundo, e a segunda, de cerca de 0,11 segundo. A razão da segunda bulha ser mais breve é que as valvas semilunares estão mais retesadas que as valvas AV, de modo que vibram por período de tempo mais curto que as valvas AV.

A frequência audível (timbre) da primeira e da segunda bulhas cardíacas, como mostrado na Figura 23-1, começa na menor frequência que o ouvido pode detectar, cerca de 40 ciclos/s e atinge em torno de 500 ciclos/s. Quando aparelhos eletrônicos especiais são utilizados para registrar esses sons, sem dúvida alguma, a maior proporção desses registros está em frequências e níveis sonoros abaixo do limiar audível, descendo até 3 a 4 ciclos/s e atingindo picos de aproximadamente 20 ciclos/s, como ilustrado pela área sombreada inferior na Figura 23-1. Por essa razão, grandes porções das bulhas cardíacas podem ser registradas eletronicamente nos fonocardiogramas, mesmo que não possam ser auscultadas.

A segunda bulha cardíaca tem normalmente frequência maior que a primeira por duas razões: (1) o retesamento das valvas semilunares, em comparação com o retesamento muito menor das valvas AV; e (2) o maior coeficiente elástico das paredes arteriais retesadas que constituem as principais câmaras vibratórias para a segunda bulha, em comparação às câmaras ventriculares menos elásticas e mais frouxas que formam o sistema vibratório para a primeira bulha cardíaca. O clínico utiliza essas diferenças para distinguir as características especiais das duas bulhas respectivas.

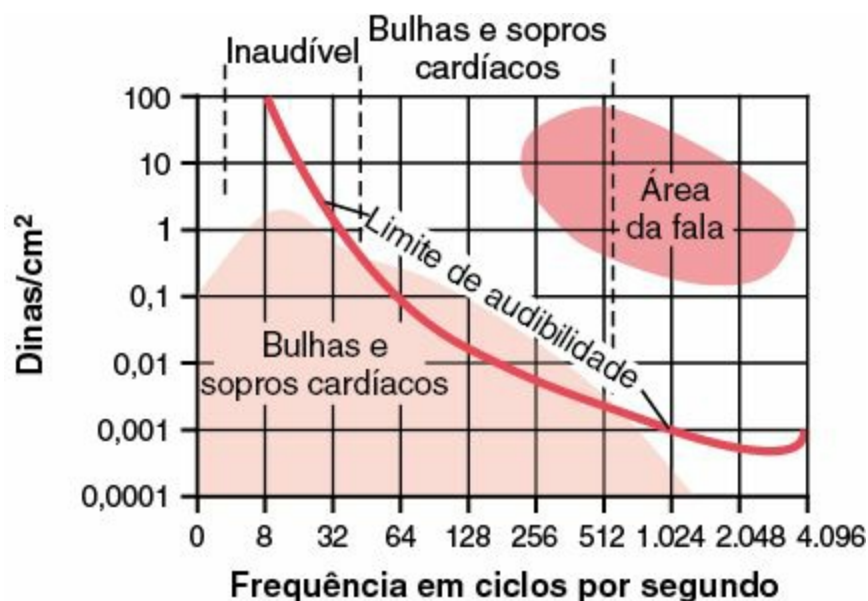



Figura 23-1. Amplitude das vibrações de frequências diferentes nas bulhas cardíacas e nos sopros cardíacos, com relação ao limite de audibilidade, mostrando que a amplitude dos sons que podem ser ouvidos se situa entre 40 e 520 ciclos/s. *(Modificada de Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd, ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)*

A Terceira Bulha Cardíaca é Produzida no Início do Terço Médio da Diástole. Ocasionalmente, uma terceira bulha cardíaca ressonante e fraca é ouvida no início do *terço médio da diástole*. Explicação lógica, porém não comprovada, desse som, é a oscilação do sangue para frente e para trás entre as paredes dos ventrículos, iniciada pelo influxo de sangue dos átrios. Isso é análogo à água saindo da torneira para um saco de papel; a água entra reverberando para frente e para trás entre as paredes do saco, causando sua vibração. Acredita-se que a razão de a terceira bulha não ocorrer até o terço médio da diástole seja o fato de que, na parte inicial da diástole, os ventrículos não estão cheios, o bastante, para criar a pequena quantidade de tensão elástica necessária à reverberação. A frequência desse som é, em geral, tão baixa que não se pode ouvir; contudo, ele pode, muitas vezes, ser registrado no fonocardiograma. Pode haver a terceira bulha normalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens, ainda que, na maioria das vezes, indique insuficiência cardíaca sistólica em adultos mais velhos.

Bulha de Contração Atrial (Quarta Bulha Cardíaca). Uma bulha cardíaca atrial pode, algumas vezes, ser registrada no fonocardiograma, porém ela quase nunca pode ser auscultada

devido às suas amplitudes e às frequências muito baixas — em geral, 20 ciclos/s ou menos. Esse som ocorre quando os átrios se contraem e, presumivelmente, é causado pelo influxo de sangue nos ventrículos que desencadeiam vibrações similares às da terceira bulha cardíaca. Em pessoas que obtêm benefícios da contração atrial para o enchimento ventricular, devido a uma diminuição da complacência da parede ventricular e a um aumento da resistência ao seu enchimento, é comum uma quarta bulha cardíaca. Por exemplo, muitas vezes é ouvida uma quarta bulha cardíaca em pacientes idosos com hipertrofia ventricular esquerda.

Áreas da Superfície Torácica para Ausculta das Bulhas Cardíacas Normais. O ato de escutar os sons do corpo, em geral por meio de estetoscópio, é denominado *ausculta*. A Figura 23-2 mostra as áreas da parede torácica onde os diferentes sons cardíacos valvulares podem ser mais bem distinguidos. Ainda que os sons de todas as valvas possam ser ouvidos em todas essas áreas, o cardiologista distingue os sons das diferentes valvas por meio de processo de eliminação. Isto é, ele movimenta o estetoscópio de uma área para outra, observando a altura dos sons em diferentes áreas, e diferencia, gradativamente, os componentes sonoros de cada valva.

As áreas para ausculta das diferentes bulhas cardíacas não se situam diretamente sobre as próprias valvas. A área aórtica se localiza acima, ao longo da aorta, devido à transmissão do som pela aorta, e a área pulmonar se situa também acima, ao longo da artéria pulmonar. A área tricúspide se localiza sobre o ventrículo direito, e a área mitral, sobre o ápice do ventrículo esquerdo, que é a porção cardíaca mais próxima da superfície do tórax; o coração está girado de modo que o restante do ventrículo esquerdo está mais posteriormente.

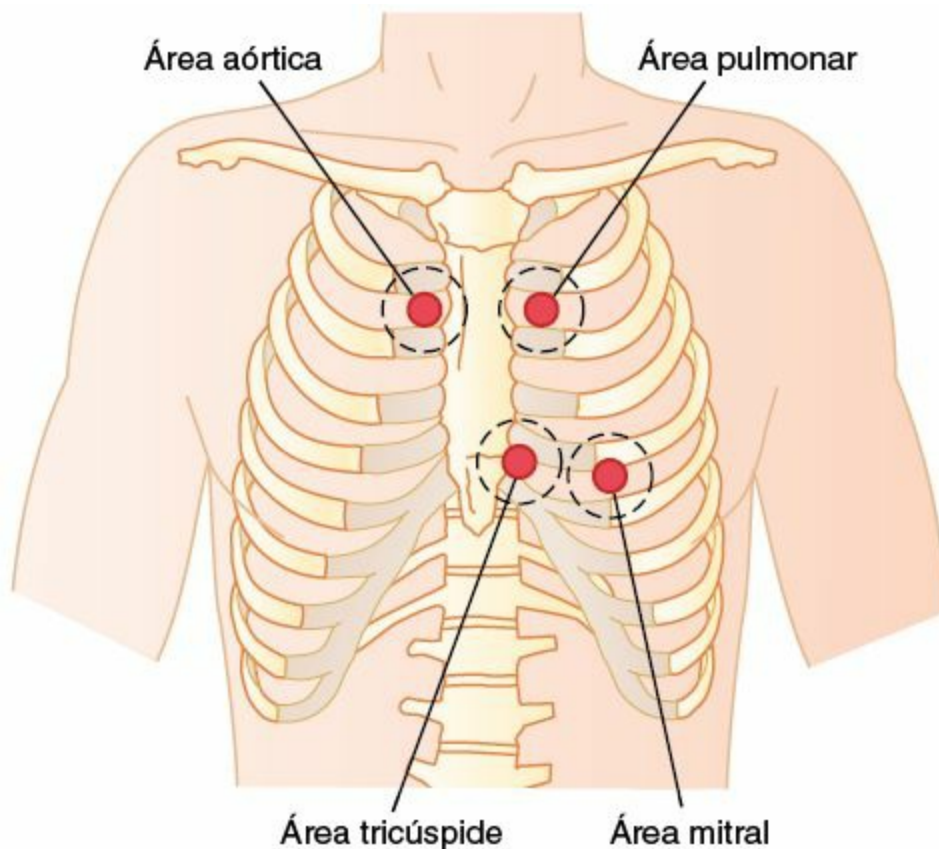



Figura 23-2. Áreas do tórax pelas quais o som de cada valva é mais bem ouvido.

Fonocardiograma. Se um microfone especialmente projetado para detectar sons de baixa frequência for colocado sobre o tórax, as bulhas cardíacas podem ser amplificadas e registradas por sistema de registro com alta velocidade. Esse registro é denominado *fonocardiograma*, e as bulhas cardíacas aparecem como ondas, conforme mostradas, esquematicamente, naFigura 23-3. O registro A é um exemplo de bulhas cardíacas normais, apresentando as vibrações da primeira, da segunda e da terceira bulhas cardíacas e até mesmo a bulha atrial bastante fraca. Note que, de modo específico, a terceira bulha e a bulha atrial são cada uma roncos muito baixos. A terceira bulha cardíaca pode ser registrada somente em um terço à metade de todas as pessoas, e a bulha atrial pode ser registrada em, talvez, um quarto de todas as pessoas.

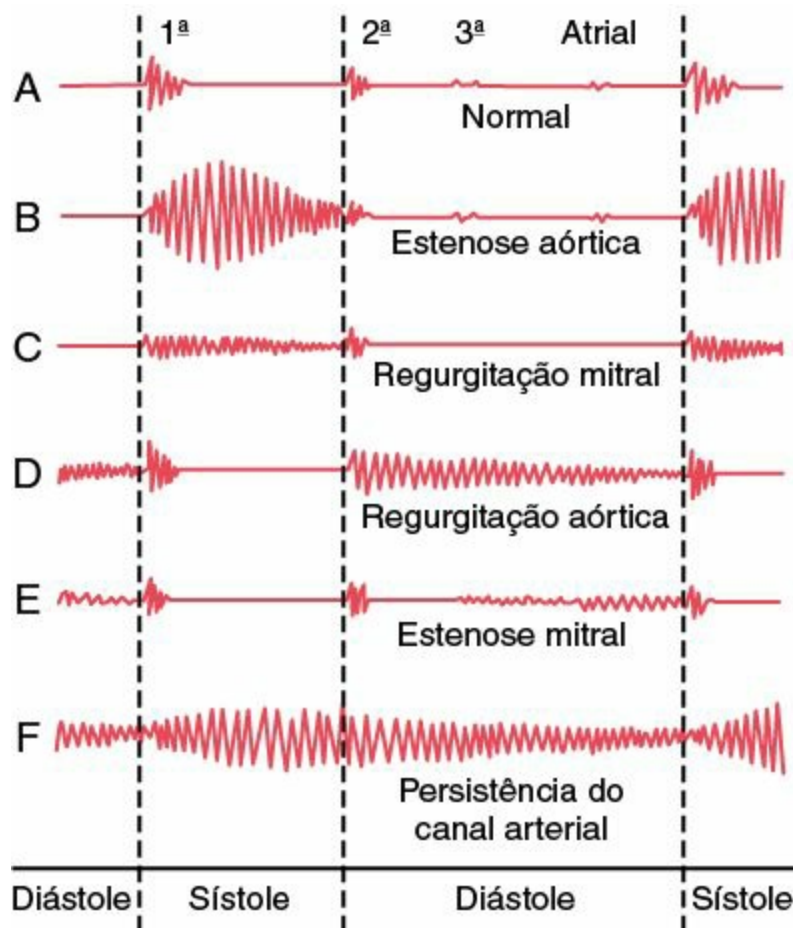



Figura 23-3. Fonocardiogramas de corações normais e anormais.

Lesões Valvulares

Lesões Valvulares Reumáticas

Sem dúvida alguma, o maior número de lesões valvulares resulta da *febre reumática.* A febre reumática é doença autoimune onde as valvas cardíacas têm probabilidade de ser lesadas ou destruídas. A doença geralmente é provocada pela toxina estreptocócica.

A sequência de eventos quase sempre começa por infecção estreptocócica preliminar, causada, de forma específica, por estreptococos hemolíticos do grupo A. Essas bactérias provocam, no início, faringite (dor de garganta), escarlatina ou infecção do ouvido médio. Entretanto, os estreptococos também liberam várias proteínas diferentes, contra as quais o sistema reticuloendotelial das pessoas produz *anticorpos*. Os anticorpos reagem, não apenas com a proteína estreptocócica, mas também com outros tecidos proteicos do corpo, causando, muitas vezes, grave lesão imunológica. Essas reações continuam a ocorrer enquanto os anticorpos persistirem no sangue — por 1 ano ou mais.

A febre reumática produz lesões especialmente em certas áreas suscetíveis como as valvas cardíacas. O grau de lesão valvar cardíaca está diretamente correlacionado à concentração e à persistência dos anticorpos. Os princípios da imunidade, que se relacionam a esse tipo de reação, são discutidos no Capítulo 35, sendo observado no Capítulo 32 que a nefrite glomerular aguda dos rins tem base imunológica semelhante.

Em pessoas com febre reumática, grandes lesões hemorrágicas, fibrinosas e bolhosas crescem ao longo das cordas inflamadas das valvas cardíacas. Como a valva mitral recebe mais trauma durante a ação valvular que qualquer outra valva, ela é a primeira a ser mais seriamente lesada, e a valva aórtica é a segunda a ser lesada com mais frequência. As valvas cardíacas direitas, isto é, as valvas tricúspide e pulmonar são afetadas, em geral, de forma muito menos grave, devido, provavelmente, aos estresses de baixa pressão que atuam sobre essas valvas por serem leves, em comparação aos estresses de alta pressão que atuam sobre as valvas cardíacas esquerdas.

Cicatrização das Valvas. As lesões da febre reumática aguda ocorrem, com frequência, simultaneamente em folhetos valvares adjacentes, de modo que as bordas desses folhetos ficam presas umas às outras. Dessa forma, em semanas, meses ou anos, as lesões se transformam em tecido cicatricial, fundindo, permanentemente, partes dos folhetos valvares adjacentes. Além disso, as bordas livres dos folhetos, que em condições normais são delgadas e livres para se mover, passam a ser, muitas vezes, massas sólidas e fibróticas.

A valva onde os folhetos aderem uns aos outros, de forma tão extensa que o sangue não consegue fluir normalmente através dela, é dita estar *estenosada*. Por outro lado, quando as margens valvares estão muito destruídas pelo tecido cicatricial, impedindo seu fechamento enquanto os ventrículos se contraem, ocorre *regurgitação* (refluxo) do sangue quando a valva deveria estar fechada. A estenose costuma não ocorrer sem a coexistência de pelo menos algum grau de regurgitamento e vice-versa.

Outras Causas das Lesões Valvulares. A estenose ou a falta de um ou mais folhetos de uma valva também acontece, ocasionalmente, como um *defeito congênito*. A ausência completa dos folhetos é rara; a *estenose congênita* é mais comum, como discutido adiante neste Capítulo.

Os Sopros Cardíacos são Causados por Lesões Valvulares

Como mostrado nos fonocardiogramas da Figura 23-3, muitas bulhas cardíacas anormais, conhecidas como "sopros cardíacos", ocorrem quando existem anormalidades das valvas, consoante as que se seguem.

Sopro Sistólico da Estenose Aórtica. Em pessoas com estenose aórtica, o sangue é ejetado do ventrículo esquerdo através de apenas uma pequena abertura fibrosa da valva aórtica. Devido à resistência à ejeção, algumas vezes a pressão sanguínea no ventrículo esquerdo se eleva para 300 mmHg, enquanto a pressão na aorta ainda está normal. Dessa forma, surge um efeito de esguicho *durante a sístole,* com o sangue jorrando com velocidade enorme pela pequena abertura da valva. Esse fenômeno provoca *grande turbulência* do sangue na raiz da aorta. O sangue turbulento, colidindo contra as paredes da aorta, provoca intensa vibração, e o sopro de grande amplitude (veja

registro B, Fig. 23-3) ocorre durante a sístole e é transmitido para toda a aorta torácica superior e mesmo para as grandes artérias do pescoço. Esse som é áspero e, em pessoas com estenose grave, pode ser tão alto a ponto de ser ouvido a vários centímetros de distância do paciente. Além disso, as vibrações sonoras podem, muitas vezes, ser sentidas com a mão na parte superior do tórax e na parte inferior do pescoço, fenômeno referido como “frêmito”.

Sopro Diastólico da Regurgitação Aórtica. Na regurgitação aórtica, não é ouvido algum som anormal durante a sístole, mas *durante a diástole* o sangue reflui da aorta sob alta pressão para o ventrículo esquerdo, produzindo sopro “semelhante ao vento”, com tom relativamente agudo de natureza sibilante, ouvido maximamente sobre o ventrículo esquerdo (veja registro D, Fig. 23-3). Esse sopro resulta da *turbulência* do sangue, jorrando de modo retrógrado para o sangue presente no ventrículo esquerdo diastólico, sob baixa pressão.

Sopro Sistólico da Regurgitação Mitral. Nas pessoas com regurgitação mitral, o sangue reflui pela valva mitral para o átrio esquerdo *durante a sístole*. Esse fluxo retrógrado também produz um som sibilante “semelhante ao vento” (veja registro C, Fig. 23-3), similar ao da regurgitação aórtica, mas que ocorre durante a sístole, em vez de na diástole. Ele é transmitido com mais intensidade para o átrio esquerdo. Todavia, o átrio esquerdo fica situado tão profundamente no tórax que é difícil escutar esse som de modo direto sobre o átrio. Consequentemente, o som da regurgitação mitral é transmitido para a parede torácica, principalmente pelo ventrículo esquerdo até o ápice do coração.

Sopro Diastólico da Estenose Mitral. Nas pessoas com estenose mitral, o sangue passa com dificuldade do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo através da valva mitral estenosada e, como a pressão no átrio esquerdo raramente se eleva acima de 30 mmHg, não se desenvolve grande diferencial de pressão que force o sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo. Por conseguinte, os sons anormais, ouvidos na estenose mitral (veja registro E, Fig. 23-3), são, em geral, fracos e de frequência muito baixa, de modo que a maioria do espectro sonoro está abaixo da extremidade de baixa frequência da audição humana.

Durante a parte inicial da diástole, o ventrículo esquerdo com valva mitral estenosada contém muito pouco sangue em seu interior e suas paredes estão tão frouxas que o sangue não reverbera de um lado para outro, entre as paredes do ventrículo. Por esse motivo, mesmo em pessoas com estonose mitral grave, é possível que nenhum sopro seja ouvido durante o primeiro terço da diástole. Dessa maneira, após seu enchimento parcial, o ventrículo é distendido em grau suficiente para que o sangue reverbere com aparecimento de sopro baixo e surdo.

Fonocardiogramas dos Sopros Valvulares. Os fonocardiogramas B, C, D e E da Figura 23-3 mostram, respectivamente, registros idealizados obtidos de pacientes com estenose aórtica,

regurgitação mitral, regurgitação aórtica e estenose mitral. É óbvio, por esses fonocardiogramas, que a lesão da estenose aórtica causa o sopro mais baixo, e a lesão da estenose mitral ocasiona o mais fraco. Os fonocardiogramas mostram como a intensidade dos sopros varia durante os diferentes trechos da sístole e da diástole, e a duração relativa de cada sopro também é evidente. Observe, em particular, que os sopros da estenose aórtica e da regurgitação mitral ocorrem apenas durante a sístole, enquanto os sopros da regurgitação aórtica e da estenose mitral ocorrem apenas durante a diástole. Se o leitor não compreender essa sincronia, é necessário fazer revisão adicional até entendê-la.

DINÂMICA CIRCULATÓRIA ANORMAL NAS VALVULOPATIAS

Dinâmica da Circulação na Estenose Aórtica e na Regurgitação Aórtica

Na *estenose aórtica*, o ventrículo esquerdo em contração falha em se esvaziar de modo adequado, enquanto na *regurgitação aórtica*, o sangue flui, retrogradamente, para o ventrículo, vindo da aorta após o ventrículo já ter bombeado o sangue para a aorta. Por conseguinte, em qualquer um dos casos, o *volume efetivo do débito sistólico* cardíaco fica reduzido.

Acontecem várias compensações importantes que podem diminuir a gravidade dos defeitos circulatórios. Algumas dessas compensações são discutidas nas seções seguintes.

Hipertrofia do Ventrículo Esquerdo. Tanto na estenose aórtica quanto na regurgitação aórtica, a musculatura ventricular esquerda se hipertrofia, devido ao aumento da carga do trabalho ventricular.

Na *regurgitação*, a câmara ventricular esquerda também aumenta para conter todo o sangue regurgitado da aorta. Algumas vezes, a massa muscular ventricular esquerda se eleva por quatro a cinco vezes, produzindo hipertrofia cardíaca esquerda.

Quando a valva aórtica estiver seriamente *estenosada*, o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo desenvolva pressão intraventricular de até 400 mmHg no pico sistólico.

Em pessoas com regurgitação aórtica grave, algumas vezes o músculo hipertrofiado permite que o ventrículo esquerdo bombeie volume de débito sistólico maior que 250 mL, embora até três quartos desse sangue retornem ao ventrículo durante a diástole; somente um quarto flui pela aorta para o corpo.

Aumento do Volume Sanguíneo. Outro efeito que ajuda a compensar a diminuição do bombeamento efetivo pelo ventrículo esquerdo é o aumento do volume de sangue. Esse volume aumentado é o resultado de (1) leve diminuição inicial na pressão arterial; mais (2) reflexos circulatórios periféricos induzidos por essa redução. Esses mecanismos, em conjunto, diminuem o débito renal de urina, fazendo com que o volume sanguíneo aumente e a pressão arterial média

retorne ao normal. Além disso, a massa eritrocítica eventualmente aumenta devido ao leve grau de hipóxia tecidual.

A elevação do volume sanguíneo tende a aumentar o retorno venoso para o coração. Isso, por sua vez, faz com que o ventrículo esquerdo bombeie com força adicional, necessária para superar a dinâmica do bombeamento anormal.

As Lesões Valvulares Aórticas Podem Estar Associadas A Um Fluxo Sanguíneo Coronariano Inadequado. Quando uma pessoa tem estenose da valva aórtica, o músculo ventricular precisa desenvolver uma tensão elevada para gerar uma alta pressão intraventricular, necessária para forçar o sangue através da válvula estenosada. Essa ação aumenta a carga de trabalho e o consumo de oxigênio do ventrículo, o que exige incremento do fluxo sanguíneo coronariano para fornecer esse oxigênio. Entretanto, a tensão elevada da parede ventricular provoca quedas acentuadas no fluxo coronariano durante a sístole, particularmente sobre os vasos subendocárdicos. A pressão diastólica intraventricular também é aumentada quando existe estenose da valva aórtica, e esse aumento da pressão pode provocar compressão das camadas internas do miocárdio e redução do fluxo sanguíneo coronariano. Assim, a estenose grave da valva aórtica provoca, muitas vezes, isquemia do miocárdio.

Com a regurgitação aórtica, a pressão diastólica intraventricular também aumenta, comprimindo, assim, a camada interna do miocárdio e reduzindo o fluxo coronariano. A pressão diastólica aórtica diminui durante a regurgitação aórtica, o que pode reduzir também o fluxo sanguíneo coronariano e provocar isquemia do miocárdio.

Falência Eventual do Ventrículo Esquerdo e Desenvolvimento de Edema Pulmonar. Nos estágios iniciais da estenose aórtica ou da regurgitação aórtica, a capacidade intrínseca do ventrículo esquerdo, de se adaptar a cargas cada vez maiores, impede anormalidades significativas da função circulatória no indivíduo em repouso, além do aumento do trabalho necessário do ventrículo esquerdo. Por conseguinte, graus consideráveis de estenose aórtica ou de regurgitação aórtica ocorrem, muitas vezes, antes que a pessoa saiba que tem cardiopatia grave (como pressão sistólica ventricular esquerda em repouso de até 200 mmHg, nas pessoas com estenose aórtica, ou volume do débito sistólico ventricular esquerdo de até o dobro do normal, nos casos de regurgitação aórtica).

Além do estágio crítico nessas lesões da valva aórtica, o ventrículo esquerdo não pode, finalmente, acompanhar a demanda do trabalho. Como consequência, o ventrículo esquerdo se dilata e o débito cardíaco começa a cair; ao mesmo tempo, o sangue se acumula no átrio esquerdo e nos pulmões acima do ventrículo esquerdo em falência. A pressão atrial esquerda se eleva progressivamente, e com pressões acima de 25 mmHg a 40 mmHg de pressão média atrial esquerda ocorre edema grave

nos pulmões, como discutido em detalhes no Capítulo 39.

Dinâmica da Estenose Mitral e da Regurgitação Mitral

Em pessoas com estenose mitral, o fluxo sanguíneo do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo é impedido e, nos casos de regurgitação mitral, muito do sangue que fluiu para o ventrículo esquerdo, durante a diástole, reflui para o átrio esquerdo na sístole, em vez de ser bombeado para a aorta. Portanto, quaisquer dessas condições reduzem o movimento efetivo de sangue do átrio esquerdo para o ventrículo esquerdo.

Edema Pulmonar na Valvulopatia Mitral. O acúmulo de sangue no átrio esquerdo provoca aumento progressivo da pressão atrial esquerda, o que resulta, eventualmente, no desenvolvimento de edema pulmonar grave. Na forma usual, não ocorre edema letal até que a pressão média atrial esquerda se eleve acima de 25 mmHg e, ocasionalmente, até 40 mmHg, porque a vasculatura linfática pulmonar aumenta muitas vezes e pode retirar líquido dos tecidos pulmonares com extrema rapidez.

Aumento do Átrio Esquerdo e Fibrilação Atrial. O aumento da pressão atrial esquerda na valvulopatia mitral causa aumento progressivo do átrio esquerdo, o que eleva a distância que o impulso elétrico excitatório cardíaco deve percorrer na parede atrial. Essa via pode ficar, eventualmente, tão longa que predispõe ao desenvolvimento de *movimentos circulares* do sinal excitatório, como discutido no Capítulo 13. Por conseguinte, nos estágios finais da valvulopatia mitral, especialmente na estenose mitral, em geral ocorre fibrilação atrial. Esse desenvolvimento reduz ainda mais a eficácia do bombeamento cardíaco, ocasionando debilidade cardíaca ainda maior.

Compensação na Valvulopatia Mitral Inicial. Como ocorre também na valvulopatia aórtica e em muitos tipos de cardiopatia congênita, o volume do sangue aumenta na valvulopatia mitral devido, principalmente, à diminuição da excreção de líquido e de sal pelos rins. Esse aumento do volume sanguíneo eleva o retorno venoso para o coração, ajudando, assim, a superar o efeito da debilidade cardíaca. Portanto, após compensação, o débito cardíaco pode cair apenas minimamente até os estágios finais da valvulopatia mitral, mesmo que a pressão atrial esquerda esteja aumentando.

Enquanto a pressão atrial esquerda aumenta, o sangue começa a se acumular nos pulmões, talvez, por toda a extensão de volta à artéria pulmonar. Além disso, o edema incipiente dos pulmões causa constrição arteriolar pulmonar. Esses dois efeitos juntos elevam a pressão arterial pulmonar sistólica e também a pressão ventricular direita, algumas vezes até 60 mmHg, que é mais que o dobro do valor normal. Por sua vez, esse aumento da pressão ocasiona hipertrofia do lado direito do coração, o que compensa, em parte, o aumento de sua carga de trabalho.

Dinâmica Circulatória durante o Exercício em Pacientes com Lesões Valvulares

Durante o exercício, grande quantidade de sangue venoso retorna ao coração vinda da circulação periférica. Por conseguinte, todas as anormalidades dinâmicas que ocorrem nos diferentes tipos de valvulopatia são bastante exacerbadas. Mesmo em pessoas com cardiopatia valvular leve, nas quais os sintomas podem ser irreconhecíveis no repouso, muitas vezes os sintomas graves aparecem durante o exercício intenso. Por exemplo, nos pacientes com lesões da válvula aórtica, o exercício pode causar insuficiência ventricular esquerda aguda, seguida de *edema pulmonar agudo*. Além disso, nos pacientes com doença mitral, o exercício pode provocar acúmulo acentuado de sangue nos pulmões, que pode levar à formação de edema pulmonar grave ou até mesmo letal dentro de 10 minutos.

Mesmo em alguns casos leves a moderados de valvulopatia, a *reserva cardíaca* do paciente diminui em proporção à gravidade da disfunção valvular. Isto é, o débito cardíaco não se eleva como deveria durante o exercício. Como resultado, os músculos do corpo se fatigam rapidamente devido ao pouco aumento do fluxo sanguíneo muscular.

DINÂMICA CIRCULATÓRIA ANORMAL NOS DEFEITOS CARDÍACOS CONGÊNITOS

Ocasionalmente, o coração ou seus vasos sanguíneos associados são malformados durante a vida fetal; o defeito é referido como *anomalia congênita*. Existem três tipos principais de anomalias congênitas do coração e de seus vasos associados: (1) *estenose* do canal do fluxo sanguíneo em algum ponto no coração ou em grande vaso estreitamente associado; (2) anomalia que permite que o sangue reflua do lado esquerdo do coração ou da aorta para o lado direito do coração ou para a artéria pulmonar, reduzindo desse modo o fluxo pela circulação sistêmica, referida como *derivação* (shunt) *esquerda-direita*; e (3) anomalia que permite ao sangue fluir diretamente do lado direito para o lado esquerdo do coração, reduzindo, assim, o fluxo pelos pulmões — referida como *derivação* (shunt) *direita-esquerda*.

Os efeitos das diferentes lesões estenóticas são facilmente compreendidos. Por exemplo, a *estenose congênita da valva aórtica* resulta nos mesmos efeitos dinâmicos que a estenose da valva aórtica causada por outras lesões valvulares, ou seja, hipertrofia cardíaca, isquemia do miocárdio, redução do débito cardíaco e uma tendência para desenvolver edema pulmonar grave.

Outro tipo de estenose congênita é a *coarctação da aorta*, que ocorre muitas vezes próxima ao nível do diafragma. Essa estenose faz com que a pressão arterial, na parte superior do corpo (acima do nível da coarctação), seja muito maior que a pressão na parte inferior do corpo, devido à grande resistência ao fluxo sanguíneo pela coarctação na parte inferior do corpo; parte do sangue deve fluir

em torno da coarctação por pequenas artérias colaterais, como discutido no Capítulo 19.

O Canal Arterial Aberto é uma Derivação Esquerda-Direita

Ao longo da vida fetal, os pulmões ficam colapsados, e a compressão elástica dos pulmões, que mantém os alvéolos colapsados, conserva a maior parte dos vasos sanguíneos pulmonares também colapsados. Assim, a resistência ao fluxo sanguíneo pelos pulmões é tão grande que a pressão arterial pulmonar é alta no feto. Além disso, devido à baixa resistência do fluxo sanguíneo da aorta pelos grandes vasos placentários, a pressão na aorta do feto é menor que a normal — na prática, menor que na artéria pulmonar. Esse fenômeno faz com que quase todo o sangue arterial pulmonar flua por uma artéria especial presente no feto que conecta a artéria pulmonar à aorta (Fig. 23-4), denominada *canal arterial*, criando, assim, uma via que não passa pelos pulmões. Esse mecanismo permite a recirculação imediata do sangue pelas artérias sistêmicas do feto, sem que o sangue passe pelos pulmões. Essa falta de fluxo sanguíneo pelos pulmões não é prejudicial ao feto, pois o sangue é oxigenado na placenta.

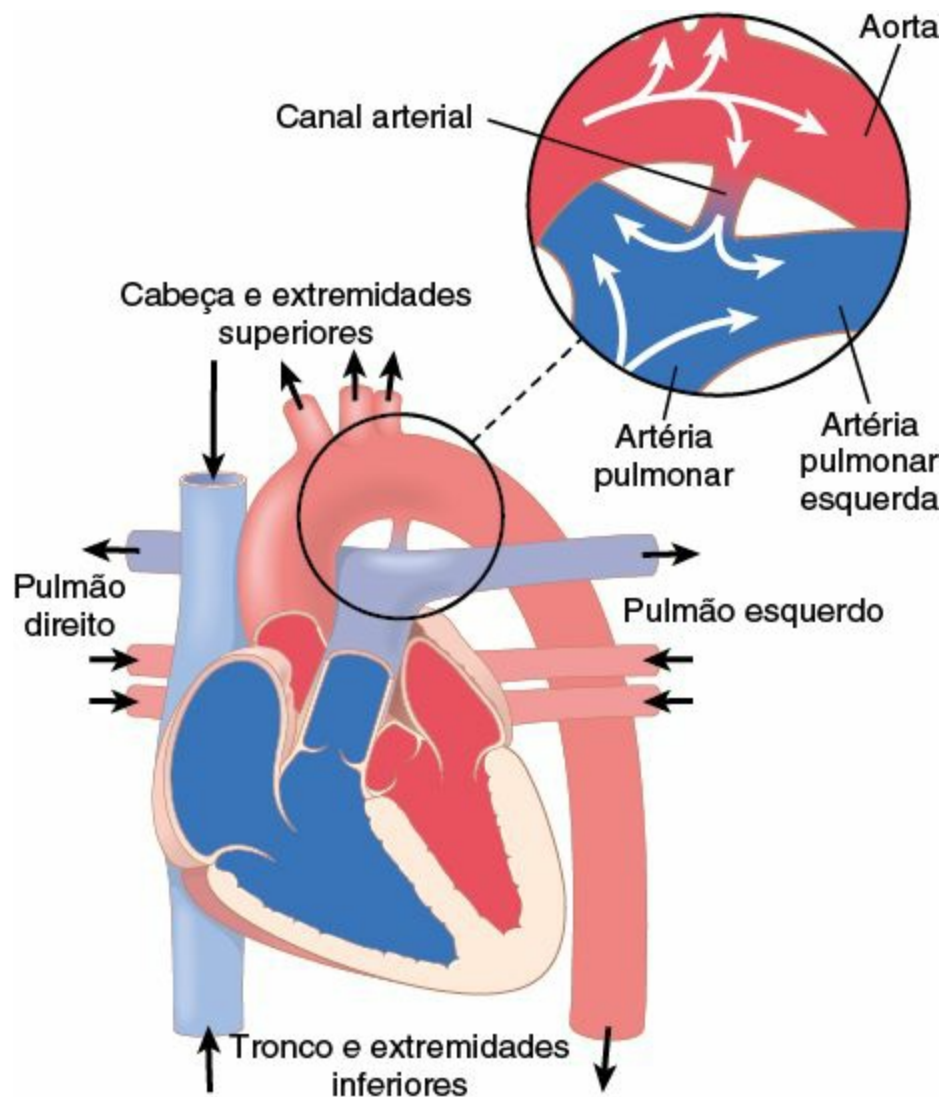



Figura 23-4. Persistência do canal arterial, mostrando, pela intensidade da cor azul, que o sangue venoso escuro se altera

no sangue oxigenado em diferentes pontos na circulação. O diagrama da direita mostra o fluxo retrógrado de sangue da aorta para a artéria pulmonar, e, depois, pelos pulmões, na segunda vez.

Fechamento do Canal Arterial após o Nascimento. Imediatamente após o nascimento, o lactente começa a respirar, os pulmões inflam; não apenas os alvéolos se enchem com ar, mas também a resistência ao fluxo sanguíneo pela árvore vascular pulmonar diminui de modo muito acentuado, permitindo que a pressão arterial pulmonar se eleve devido à interrupção repentina do fluxo sanguíneo da aorta pela placenta. Dessa forma, a pressão na artéria pulmonar cai, enquanto aumenta na aorta. Como resultado, o fluxo sanguíneo pelo canal arterial cessa de forma abrupta ao nascimento e, de fato, o sangue começa a refluir pelo canal arterial da aorta para a artéria pulmonar. Esse novo estado de refluxo do sangue faz com que o canal arterial seja ocluído em poucas horas a poucos dias na maioria dos lactentes, de modo que o fluxo sanguíneo pelo canal arterial não persiste. Acredita-se que o canal se feche, porque a concentração de oxigênio do sangue aórtico, que passa a fluir por ele, seja cerca de duas vezes maior que a do sangue que flui da artéria pulmonar para o canal arterial durante a vida fetal. Presumivelmente, o oxigênio provoca a contração do músculo na parede do canal arterial. Esse fenômeno é analisado também no Capítulo 84.

Infelizmente, em cerca de um em cada 5.500 neonatos, o canal arterial não se fecha, causando a condição referida como *persistência do canal arterial*, mostrada na Figura 23-4.

Dinâmica da Circulação com Persistência da Abertura do Canal Arterial

Durante os primeiros meses da vida do lactente, um canal arterial aberto muitas vezes não produz nenhuma anormalidade funcional grave. Entretanto, enquanto a criança cresce, há aumento progressivo do diferencial entre a alta pressão na aorta e a menor pressão na artéria pulmonar, com - elevação correspondente do refluxo de sangue da aorta para a artéria pulmonar. Além disso, a pressão sanguínea aórtica alta faz com que, em geral, o diâmetro do canal parcialmente aberto aumente com o tempo, tornando a condição cada vez pior.

Recirculação pelos Pulmões. Na criança de mais idade, com persistência do canal arterial, metade a dois terços do sangue aórtico refluem por esse canal para a artéria pulmonar, a seguir pelos pulmões e, por fim, voltando ao ventrículo esquerdo e aorta, passando pelos pulmões e pelo lado esquerdo do coração duas ou mais vezes a cada passada pela circulação sistêmica. As pessoas com essa condição clínica *não apresentam cianose, a não ser na fase mais avançada da vida, quando ocorre insuficiência cardíaca ou congestão pulmonar*. De fato, no início da vida, o sangue arterial é muitas vezes mais bem oxigenado que o normal, devido ao número adicional de passagens pelos pulmões.

Reservas Cardíaca e Respiratória Diminuídas. Os principais efeitos da persistência do canal

arterial sobre o paciente são as diminuições das reservas cardíaca e respiratória. O ventrículo esquerdo está bombeando aproximadamente duas ou mais vezes o débito cardíaco normal, e o máximo que ele pode bombear após hipertrofia cardíaca é cerca de quatro a sete vezes o normal. Por conseguinte, durante o exercício, o fluxo sanguíneo efetivo pelo restante do corpo nunca pode aumentar até os níveis necessários pela atividade vigorosa. Mesmo com o exercício moderadamente vigoroso, é provável que o indivíduo se sinta fraco, podendo até mesmo desmaiar por causa da insuficiência cardíaca momentânea.

As altas pressões nos vasos pulmonares, causadas pelo excesso de fluxo pelos pulmões, podem também levar à congestão pulmonar e ao edema pulmonar. Como resultado da carga excessiva sobre o coração e, de modo especial, devido à congestão pulmonar tornar-se progressivamente mais grave com a idade, a maioria dos pacientes com persistência do canal arterial não corrigida morre de cardiopatia entre os 20 e 40 anos de idade.

Bulhas Cardíacas: Sopro de Maquinário

No recém-nascido com persistência do canal arterial, ocasionalmente nenhum som cardíaco anormal é ouvido devido à quantidade do fluxo reverso de sangue pelo canal arterial poder ser insuficiente para causar sopro cardíaco. Porém, enquanto a criança cresce, alcançando a idade de 1 a 3 anos, um sopro sibilante e áspero começa a ser ouvido na área da artéria pulmonar do tórax, como mostrado no registro F da Figura 23-3. Esse som é muito mais intenso durante a sístole, quando a pressão aórtica é alta, e muito menos intenso durante a diástole, quando a pressão aórtica cai para níveis baixos, de modo que o sopro aumenta e diminui a cada batimento do coração, criando o denominado *sopro de maquinário*.

Tratamento Cirúrgico

O tratamento cirúrgico da persistência do canal arterial é simples; é preciso somente ligar o canal persistente ou dividi-lo e, a seguir, fechar as duas extremidades. Na prática, essa foi uma das primeiras cirurgias cardíacas realizadas com sucesso.

A Tetralogia de Fallot é uma Derivação Direita-Esquerda

A tetralogia de Fallot é mostrada na Figura 23-5; ela consiste na causa mais comum de “bebês azuis”. A maior parte do sangue não passa pelos pulmões, de modo que o sangue aórtico é, em sua maior parte, sangue venoso não oxigenado. Nessa condição, quatro anormalidades do coração ocorrem simultaneamente:

1. A aorta origina-se do ventrículo direito, em vez do esquerdo, ou se sobrepõe a orifício no septo,

como mostrado na Figura 23-5, recebendo sangue de ambos os ventrículos.

2. Como a artéria pulmonar é estenosada, passam quantidades de sangue muito inferiores às normais do ventrículo direito para os pulmões; em vez disso, a maior parte do sangue passa diretamente para a aorta, desviando-se, assim, dos pulmões.
3. O sangue do ventrículo esquerdo flui pelo orifício do septo ventricular para o ventrículo direito, e, a seguir, para a aorta ou então diretamente para a aorta sobreposta a esse orifício.
4. Como o lado direito do coração deve bombear grandes quantidades de sangue contra a alta pressão na aorta, sua musculatura é muito desenvolvida, causando aumento no ventrículo direito.

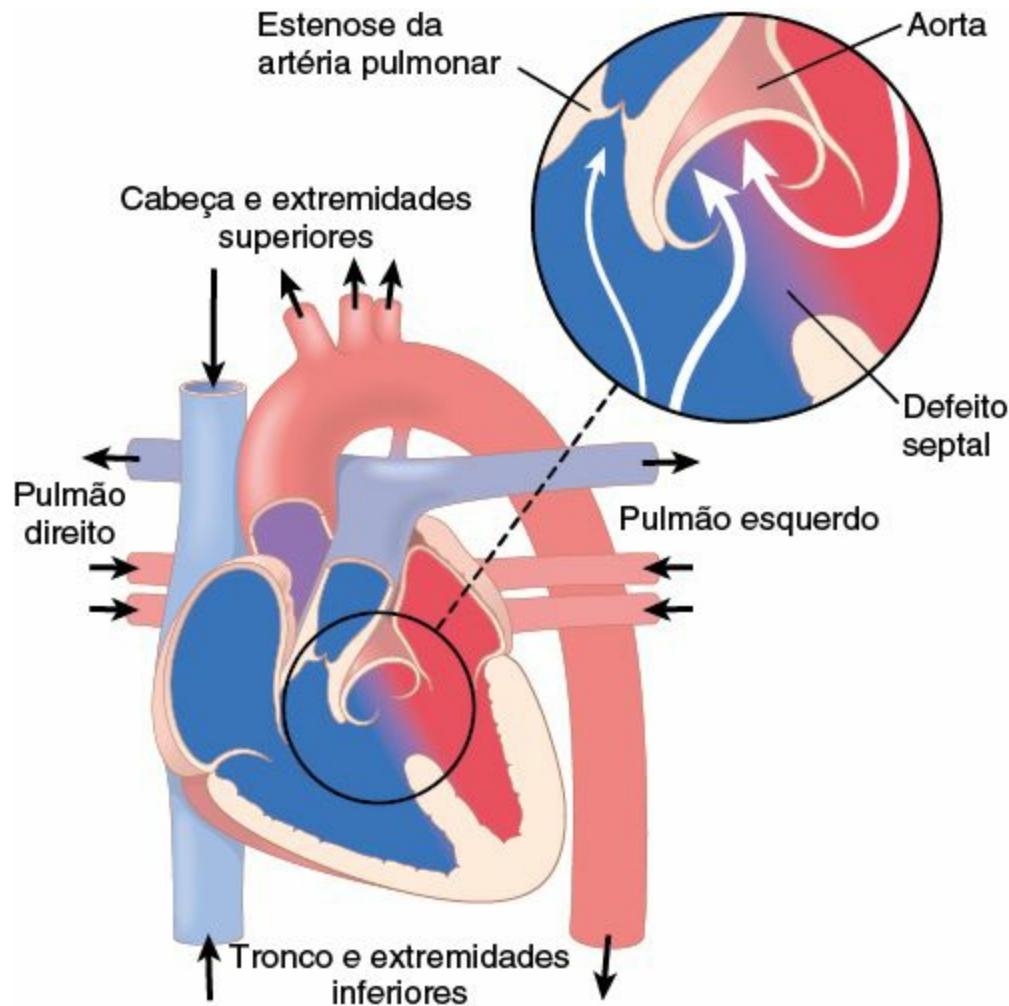



Figura 23-5. Tetralogia de Fallot mostrando, pela intensidade da cor azul, que a maior parte do sangue venoso escuro é desviada do ventrículo esquerdo para a aorta, sem passar pelos pulmões.

Dinâmica Circulatória Anormal. É prontamente aparente que a principal dificuldade fisiológica ocasionada pela tetralogia de Fallot é a derivação do sangue que passa pelos pulmões sem ser oxigenado. Até 75% do sangue venoso, que retorna ao coração, passam diretamente do ventrículo direito para a aorta sem ser oxigenado.

O diagnóstico da tetralogia de Fallot é baseado geralmente (1) no fato de que a pele do lactente está *cianótica* (azul); (2) na medida da alta pressão sistólica no ventrículo direito, registrada por meio de cateter; (3) em alterações características do perfil radiológico do coração, mostrando aumento do

ventrículo direito; e (4) em angiogramas (radiografias) mostrando fluxo sanguíneo anormal através do orifício do septo interventricular e na aorta sobreposta a ele, porém com fluxo bem menor pela artéria pulmonar estenosada.

Tratamento Cirúrgico. A tetralogia de Fallot pode usualmente ser tratada, com sucesso, pela cirurgia. A cirurgia comum é abrir a estenose pulmonar, fechar o defeito do septo e reconstruir a via de fluxo na aorta. Quando a cirurgia é bem-sucedida, a expectativa de vida média eleva de apenas 3 a 4 anos para 50 anos ou mais.

Causas das Anomalias Congênitas

As doenças cardíacas congênitas não são incomuns, ocorrendo em cerca de 8 a cada 1.000 nascidos vivos. Uma das causas mais comuns de defeitos cardíacos congênitos é a infecção viral na mãe, durante o primeiro trimestre de gravidez, quando o coração fetal está sendo formado. Os defeitos são particularmente propensos a se desenvolver quando a mãe expectante contrai rubéola.

Alguns defeitos congênitos do coração são hereditários, pois o mesmo defeito é observado em gêmeos idênticos, como também em gerações sucessivas. Os filhos de pacientes, tratados cirurgicamente para cardiopatias congênitas, têm cerca de 10 vezes mais probabilidade de apresentar cardiopatia congênita que outras crianças. Os defeitos congênitos do coração também são muitas vezes associados a outros defeitos congênitos do corpo da criança.

UTILIZAÇÃO DA CIRCULAÇÃO EXTRACORPORAL DURANTE CIRURGIA CARDÍACA

É quase impossível reparar defeitos intracardíacos por meios cirúrgicos, enquanto o coração ainda estiver bombeando. Por conseguinte, muitos tipos de *máquinas coração-pulmão* artificiais foram desenvolvidas para assumir o lugar do coração e dos pulmões durante o curso dessas cirurgias. Tal sistema é referido como *circulação extracorporal*. O sistema consiste, sobretudo, em uma bomba e aparelho de oxigenação. Quase todos os tipos de bomba, que não produzam hemólise do sangue, parecem ser apropriados.

Os métodos usados para oxigenar o sangue incluem (1) borbulhar oxigênio pelo sangue e remover as bolhas do sangue antes de introduzi-lo novamente no paciente; (2) fazer o sangue gotejar sobre as superfícies de folhas plásticas na presença de oxigênio; (3) passar o sangue sobre as superfícies de discos giratórios; ou (4) passar o sangue entre membranas delgadas ou por tubos delgados que sejam permeáveis ao oxigênio e ao dióxido de carbono.

Os diferentes sistemas defrontam-se com muitas dificuldades, incluindo a hemólise do sangue, o desenvolvimento de pequenos coágulos no sangue, a probabilidade de pequenas bolhas de oxigênio

ou pequenos êmbolos de agente antiespumante passando para as artérias do paciente, a necessidade de grande quantidade de sangue para preparar todo o sistema, a falha em trocar quantidades adequadas de oxigênio e a necessidade de utilizar heparina para impedir a coagulação do sangue no sistema extracorporal. A heparina também interfere com a hemostasia adequada durante o procedimento cirúrgico. Todavia, a despeito dessas dificuldades nas mãos de especialistas, os pacientes podem ser mantidos vivos em máquinas coração-pulmão artificiais por muitas horas, enquanto as operações são realizadas no interior do coração.

HIPERTROFIA CARDÍACA NAS CARDIOPATIAS VALVULARES E CONGÊNITAS

A hipertrofia do músculo cardíaco é um dos mecanismos mais importantes pelos quais o coração se adapta a cargas aumentadas de trabalho, sejam essas cargas causadas pelo aumento de pressão contra a qual o músculo cardíaco deve se contrair ou pelo aumento do débito cardíaco que deve ser bombeado. Alguns clínicos acreditam que a elevação da força de contração do músculo cardíaco cause a hipertrofia; outros acreditam que o aumento da intensidade metabólica do músculo seja o estímulo primário. Independentemente de quais desses esteja correto, pode-se calcular aproximadamente quanta hipertrofia ocorrerá em cada câmara cardíaca pela multiplicação do débito ventricular pela pressão, contra a qual o ventrículo deve trabalhar com ênfase na pressão. Dessa forma, ocorre hipertrofia na maior parte das valvulopatias e cardiopatias congênitas, fazendo com que algumas vezes o coração pese até 800 gramas, em vez do peso normal de 300 gramas.

Efeitos Prejudiciais dos Estágios Finais de Hipertrofia Cardíaca. Apesar de a causa mais comum da hipertrofia cardíaca ser a hipertensão, quase todas as formas de distúrbios cardíacos, incluindo distúrbio valvular e congênito, podem estimular o aumento do coração.

Hipertrofia cardíaca “fisiológica” é geralmente considerada como uma resposta compensatória do coração em aumentar a carga de trabalho e é habitualmente benéfica para a manutenção do débito cardíaco, em face de anormalidades que prejudiquem a eficácia do coração como uma bomba. Entretanto, graus extremos de hipertrofia podem levar à falência cardíaca. Uma das razões para isso é que a vasculatura coronariana tipicamente não aumenta na mesma extensão da elevação da massa de músculo cardíaco. A segunda razão é que a fibrose costuma se desenvolver no músculo, especialmente no músculo subendocárdico, onde o fluxo sanguíneo coronariano é pobre com o tecido fibroso substituindo fibras musculares em degeneração. Devido ao aumento desproporcional da massa muscular em relação ao fluxo sanguíneo coronariano, uma isquemia relativa pode se desenvolver à medida que a hipertrofia do músculo cardíaco e a insuficiência do fluxo sanguíneo coronariano podem suceder. A dor anginal é, então, um acompanhante frequente da hipertrofia

cardíaca, associada a distúrbios cardíacos valvulares e congênitos. O aumento do coração está associado também a um maior risco de arritmias, que, por sua vez, pode levar a um prejuízo adicional da função cardíaca e morte súbita devido à fibrilação.

Bibliografia

Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.

Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 52:319, 2008.

Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res 112(4):707, 2013.

Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS: Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. Circ Res 113:186, 2013.

Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F: Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. Circulation 128:854, 2013.

Lindman BR, Bonow RO, Otto CM: Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 113:223, 2013.

Manning WJ: Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA 310:1490, 2013.

Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X: Rheumatic heart disease. Lancet 379:953, 2012.

Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 381:242, 2013.

McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.

Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. Circulation 117:1228, 2008.

Schneider DJ: The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. Semin Perinatol 36:146, 2012.

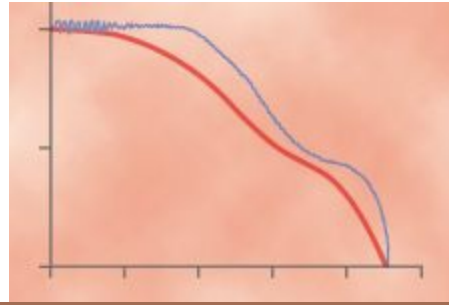
Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. Circulation 117:1090, 2008.

Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. Circulation 117:1340, 2008.

Towler DA: Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. Circ Res 113:198, 2013.

Yuan S, Zaidi S, Brueckner M: Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. Curr Opin Genet Dev 23:352, 2013.

Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagueh SF: Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 62:1922, 2013.

CAPÍTULO 24

Choque Circulatório e seu Tratamento

Choque circulatório significa fluxo sanguíneo inadequado generalizado pelo corpo, na extensão em que os tecidos corporais são danificados, especialmente em decorrência do suprimento deficiente de oxigênio e de outros nutrientes para as células teciduais. Mesmo o próprio sistema cardiovascular — a musculatura cardíaca, as paredes dos vasos sanguíneos, o sistema vasomotor e outros componentes da circulação — começa a se deteriorar, de modo que o choque, uma vez iniciado, está propenso a ficar progressivamente pior.

CAUSAS FISIOLÓGICAS DO CHOQUE

Choque Circulatório Causado pela Diminuição do Débito Cardíaco

O choque resulta, em geral, de débito cardíaco inadequado. Por conseguinte, qualquer condição que reduza o débito cardíaco muito abaixo do normal pode levar ao choque circulatório. Dois tipos de fatores podem reduzir de forma muito acentuada o débito cardíaco:

1. *Anormalidades cardíacas que diminuem a capacidade do coração de bombear sangue*. Entre essas anormalidades incluem-se, em particular, o infarto do miocárdio, mas também estados tóxicos do coração, disfunção grave das valvas cardíacas, arritmias cardíacas, além de outras condições. O choque circulatório, que resulta da capacidade diminuída de bombeamento cardíaco, é denominado *choque cardiogênico*. Essa condição é discutida em detalhes no Capítulo 22, onde é apontado que mais de 70% das pessoas que desenvolvem choque cardiogênico não sobrevivem.
2. *Fatores que diminuem o retorno venoso* também reduzem o débito cardíaco, porque o coração

não pode bombear sangue que não flua para ele. A causa mais comum da queda do retorno venoso é a *diminuição do volume sanguíneo*, porém o retorno venoso também pode ser reduzido como resultado da *diminuição do tônus vascular*, especialmente dos reservatórios de sangue venoso, ou *obstrução ao fluxo sanguíneo*, em algum ponto na circulação, de forma particular na via de retorno venoso ao coração.

Choque Circulatório sem Diminuição do Débito Cardíaco

Ocasionalmente, o débito cardíaco está normal ou até mesmo maior que o normal, ainda que a pessoa esteja em estado de choque circulatório. Essa condição pode resultar de (1) *metabolismo excessivo do corpo, de modo que mesmo o débito cardíaco normal seja inadequado;* ou (2) *padrões de perfusão tecidual anormal, de modo que a maior parte do débito cardíaco esteja passando por vasos sanguíneos que não os que suprem os tecidos locais com nutrientes*.

As causas específicas do choque são discutidas adiante, neste Capítulo. Por enquanto, é importante notar que todas elas levam à *distribuição inadequada de nutrientes para os tecidos e para os órgãos críticos, resultando, também, na inadequada remoção dos produtos de excreção celular desses tecidos e órgãos*.

O que Acontece com a Pressão Arterial no Choque Circulatório?

Na opinião de muitos clínicos, o nível da pressão arterial é a principal medida de adequação da função circulatória. Todavia, a pressão arterial pode, muitas vezes, ser seriamente ilusória. De vez em quando, a pessoa pode estar em choque e ainda apresentar pressão arterial quase normal, devido aos potentes reflexos nervosos que impedem a queda da pressão. Em outras vezes, a pressão arterial pode cair até a metade da normal, porém a pessoa ainda mantém perfusão tecidual normal e não está em choque.

Na maioria dos tipos de choque, especialmente no choque causado por perda grave de sangue, a pressão sanguínea arterial diminui ao mesmo tempo em que o débito cardíaco diminui, embora usualmente não o faça de modo tão intenso.

Deterioração Tecidual é o Resultado Final do Choque Circulatório

Uma vez que o choque circulatório atinja um estado crítico de gravidade, independentemente de sua causa inicial, *o próprio choque produz mais choque*. Isto é, o fluxo sanguíneo inadequado faz com que os tecidos corporais comecem a se deteriorar, incluindo o coração e o sistema circulatório. Essa deterioração provoca diminuição ainda maior do débito cardíaco, seguindo-se ciclo vicioso, com aumento progressivo do choque circulatório, perfusão tecidual menos adequada, mais choque, e

assim por diante, até a morte. É nesse estágio tardio do choque circulatório que estamos especialmente interessados, pois o tratamento fisiológico apropriado pode, muitas vezes, reverter o rápido declínio para a morte.

Estágios do Choque

Como as características do choque circulatório se modificam segundo os diferentes graus de gravidade, o choque é dividido, frequentemente, nos seguintes estágios principais:

1. *Estágio não progressivo* (algumas vezes denominado *estágio compensado*), no qual os mecanismos compensatórios da circulação normal causam, eventualmente, recuperação completa sem ajuda de terapia externa.
2. *Estágio progressivo*, no qual, sem terapia, o choque torna-se progressiva e continuamente pior até a morte.
3. *Estágio irreversível*, no qual o choque progrediu a tal grau que todas as formas de terapia conhecida são inadequadas para salvar a vida da pessoa, mesmo que no momento ela ainda esteja viva.

Agora vamos discutir os estágios do choque circulatório ocasionado pela diminuição do volume sanguíneo, que ilustram os princípios básicos. A seguir, vamos considerar as características especiais do choque iniciado por outras causas.

CHOQUE CAUSADO POR HIPOVOLEMIA — CHOQUE HEMORRÁGICO

Hipovolemia significa redução do volume sanguíneo. A hemorragia é a causa mais comum de choque hipovolêmico. A hemorragia *diminui a pressão de enchimento da circulação* e, como consequência, diminui o retorno venoso. Como resultado, o débito cardíaco cai abaixo do normal e pode sobrevir o choque.

Relação do Volume do Sangramento com o Débito Cardíaco e a Pressão Arterial

A Figura 24-1 mostra os efeitos aproximados sobre o débito cardíaco e a pressão arterial, da remoção do sangue do sistema circulatório por período de cerca de 30 minutos. Em torno de 10% do volume total do sangue podem ser removidos sem produzir algum efeito sobre a pressão arterial ou sobre o débito cardíaco, porém a maior perda de sangue diminui, em geral, primeiramente o débito cardíaco e, a seguir, a pressão arterial, ambos caindo a zero quando cerca de 40% a 45% do volume total de sangue tiverem sido removidos.

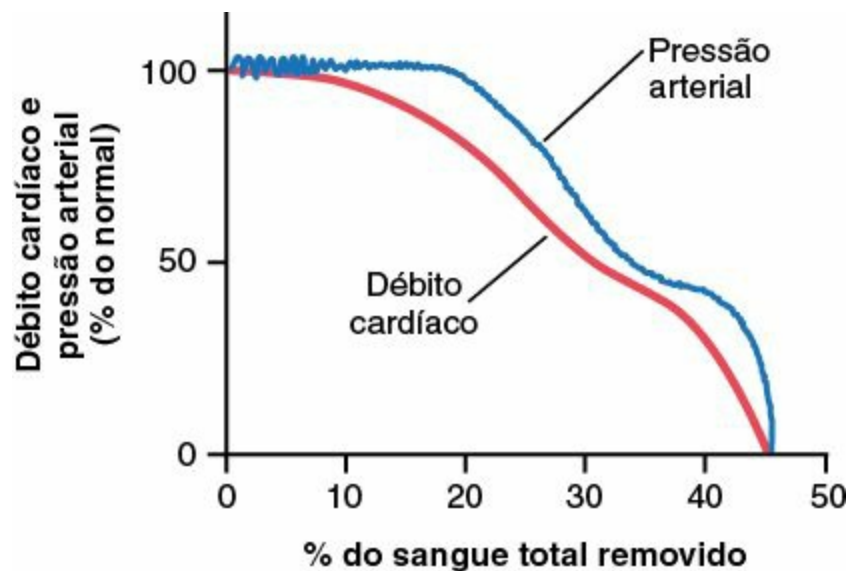



Figura 24-1. Efeito da hemorragia sobre o débito cardíaco e a pressão arterial.

Compensações pelos Reflexos Simpáticos no Choque — Seu Valor Especial para a Manutenção da Pressão Arterial. A diminuição da pressão arterial após hemorragia, que também reduz as pressões das artérias e nas veias pulmonares no tórax, desencadeia potentes reflexos simpáticos (iniciados, em grande parte, pelos barorreceptores arteriais e outros receptores de estiramento vasculares, como explicados no Capítulo 18). Esses reflexos estimulam o sistema vasoconstritor simpático na maioria dos tecidos do corpo, resultando em três efeitos importantes:

1. As arteríolas se contraem na maior parte da circulação sistêmica, aumentando, assim, a resistência periférica total.
2. As veias e os reservatórios venosos se contraem, ajudando, desse modo, a manter o retorno venoso adequado, apesar da diminuição do volume sanguíneo.
3. A atividade cardíaca aumenta acentuadamente, elevando a frequência cardíaca por vezes, do valor normal de 72 batimentos/min para até 160 a 180 batimentos/min.

Valor dos Reflexos Nervosos Simpáticos. Na ausência dos reflexos simpáticos, somente 15% a 20% do volume sanguíneo podem ser removidos, por período de 30 minutos antes que a pessoa morra; em contraposição, uma pessoa pode manter a perda de 30% a 40% do volume sanguíneo quando os reflexos estão intactos. Por conseguinte, os reflexos ampliam o volume da perda de sangue que pode ocorrer, sem ocasionar morte por período aproximado do dobro do tempo que é possível em sua ausência.

Maior Efeito dos Reflexos Nervosos Simpáticos em Manter a Pressão Arterial do que em Manter o Débito Cardíaco. Com referência de novo à Figura 24-1, observe que a pressão arterial é mantida em níveis normais ou quase normais na pessoa com hemorragia, por mais tempo que o débito cardíaco. A razão dessa diferença é que os reflexos simpáticos são gerados mais em função da manutenção da pressão arterial que do débito cardíaco. Eles aumentam a pressão arterial

principalmente pela elevação da resistência periférica total, que não tem efeito benéfico sobre o débito cardíaco; entretanto, a *constrição simpática das veias é importante para impedir a redução excessiva do retorno venoso e do débito cardíaco*, além do seu papel na manutenção da pressão arterial.

O segundo platô da curva de pressão arterial que ocorre aproximadamente em 50 mmHg, na Figura 24-1 é especialmente interessante. Esse segundo platô é decorrente da ativação da resposta isquêmica do sistema nervoso central, que provoca estimulação extrema do sistema nervoso simpático, quando o cérebro começa a apresentar falta de oxigênio ou acúmulo excessivo de dióxido de carbono, como discutido no Capítulo 18. Esse efeito da resposta isquêmica do sistema nervoso central pode ser designado como a "última trincheira" dos reflexos simpáticos, em sua tentativa de impedir a queda excessiva da pressão arterial.

Proteção do Fluxo Sanguíneo Coronariano e Cerebral pelos Reflexos. Valor especial da manutenção da pressão arterial normal, mesmo na presença de diminuição do débito cardíaco, é a proteção do fluxo sanguíneo pelas circulações coronariana e cerebral. A estimulação simpática não provoca constrição importante dos vasos cerebrais ou cardíacos. Além disso, nesses dois leitos vasculares, a autorregulação do fluxo sanguíneo é excelente, impedindo que reduções moderadas da pressão arterial possam diminuir, de modo significativo, seu fluxo sanguíneo. Assim, o fluxo sanguíneo pelo coração e pelo cérebro é mantido essencialmente em seus níveis normais, enquanto a pressão arterial não cair até abaixo de 70 mmHg, apesar do fluxo sanguíneo, em algumas outras áreas do corpo, poder estar diminuído para até um terço a um quarto do normal nesse momento, devido à vasoconstrição.

Choque Hemorrágico Progressivo e não Progressivo

A Figura 24-2 mostra experimento que exibe os efeitos dos diferentes graus de hemorragia aguda súbita, na evolução subsequente da pressão arterial. Os animais foram anestesiados e sangrados rapidamente até que suas pressões arteriais caíssem a diferentes níveis. Todos os animais, cujas pressões caíram de imediato para níveis não inferiores a 45 mmHg (grupos I, II e III), se recuperaram; isto ocorreu, com rapidez, com a pressão caindo pouco (grupo I), porém só aconteceu de forma lenta quando ela caiu para quase 45 mmHg (grupo III). Quando a pressão arterial foi abaixo de 45 mmHg (grupos IV, V e VI), todos os animais morreram, embora muitos deles ficassem entre a vida e a morte por várias horas, antes da deterioração do sistema circulatório para o estágio da morte.

Esse experimento demonstra que o sistema circulatório pode se recuperar enquanto o grau da hemorragia não for maior que certa quantidade crítica. A ultrapassagem desse limite crítico, mesmo pela perda de poucos mililitros de sangue, faz a diferença final entre a vida e a morte. Dessa

maneira, a hemorragia além de certo nível crítico faz com que o choque passe a ser *progressivo*. Isto é, *o próprio choque causa ainda mais choque*, e a condição passa a ser ciclo vicioso, que leva, finalmente, à deterioração da circulação e à morte.

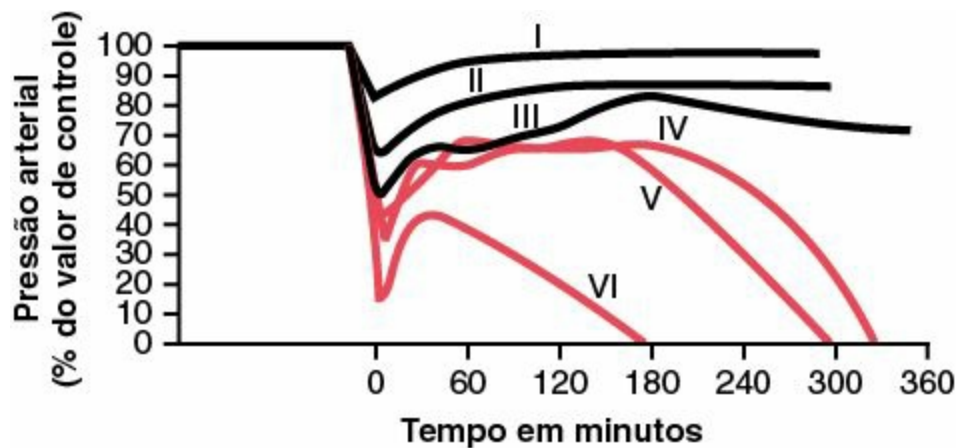



Figura 24-2. Evolução da pressão arterial em cães após diferentes graus de hemorragia aguda. Cada curva apresenta os resultados médios de seis cães.

Choque não Progressivo — Choque Compensado

Se o choque não for suficientemente intenso para causar sua própria progressão, a pessoa pode, talvez, se recuperar. Portanto, o choque com grau menos intenso é referido como *choque não progressivo* ou *choque compensado*, significando que os reflexos simpáticos e outros fatores provocam compensação suficiente para impedir a deterioração adicional da circulação.

Os fatores, que fazem com que a pessoa se recupere de graus moderados de choque, são todos os mecanismos de controle por *feedback* negativo da circulação, que tendem a normalizar o débito cardíaco e a pressão arterial. Eles incluem os seguintes:

1. *Reflexos barorreceptores* que provocam potente estimulação simpática da circulação.
2. *Resposta isquêmica do sistema nervoso central* que produz estimulação simpática ainda mais potente no corpo, porém não é ativada de modo significativo até que a pressão arterial caia abaixo de 50 mmHg.
3. *O relaxamento reverso por estresse do sistema circulatório* faz com que os vasos sanguíneos se contraiam em função da diminuição do volume sanguíneo, de modo que o volume sanguíneo disponível encha mais adequadamente a circulação.
4. *Aumento da secreção de renina pelos rins e formação de angiotensina II,* que resulta em constrição das arteríolas periféricas e também diminuição do débito de água e de sal pelos rins, ambos ajudando a impedir a progressão do choque.
5. *Elevação da secreção de vasopressina (hormônio antidiurético) pela glândula hipófise posterior,* que acarreta constrição das arteríolas e veias periféricas e aumenta, de modo acentuado, a retenção de líquido pelos rins.

6. *Aumento da secreção de epinefrina e norepinefrina pela medula adrenal*, que contrai as arteríolas e veias periféricas e eleva a frequência cardíaca.
7. *Mecanismos compensatórios que fazem com que o volume sanguíneo retorne ao normal,* incluindo absorção de grandes quantidades de líquido pelo trato intestinal, pelos capilares sanguíneos dos espaços intersticiais do corpo, conservação de água e de sal pelos rins, aumento da sede e aumento do apetite por sal, fazendo com que o indivíduo beba água e coma alimentos salgados se for capaz.

Os reflexos simpáticos e a elevação da secreção de catecolaminas pela medula adrenal fornecem rápida ajuda para trazer de volta a recuperação, pois eles se tornam maximamente ativados dentro de 30 segundos a alguns minutos após a hemorragia.

Os mecanismos da angiotensina e da vasopressina, bem como o relaxamento reverso por estresse, que causa contração dos vasos sanguíneos e dos reservatórios venosos, necessitam de 10 minutos a uma hora para responder de forma completa, porém participam, de modo muito ativo, do aumento da pressão arterial ou da pressão de enchimento circulatório e por meio deles elevam o retorno do sangue para o coração.

Finalmente, o reajuste do volume sanguíneo pela absorção de líquido dos espaços intersticiais e pelo trato intestinal, bem como a ingestão oral e a absorção de quantidades adicionais de água e de sal, pode necessitar de 1 a 48 horas, porém a recuperação ocorre com o tempo, desde que o choque não se torne grave o suficiente para entrar no estágio progressivo.

O "Choque Progressivo" é Causado por um Ciclo Vicioso de Deterioração Cardiovascular

A Figura 24-3 mostra alguns dos *feedbacks* positivos que também diminuem o débito cardíaco no choque, fazendo, assim, com que o choque passe a ser progressivo. Alguns dos mais importantes desses *feedbacks* são descritos nas seguintes seções:

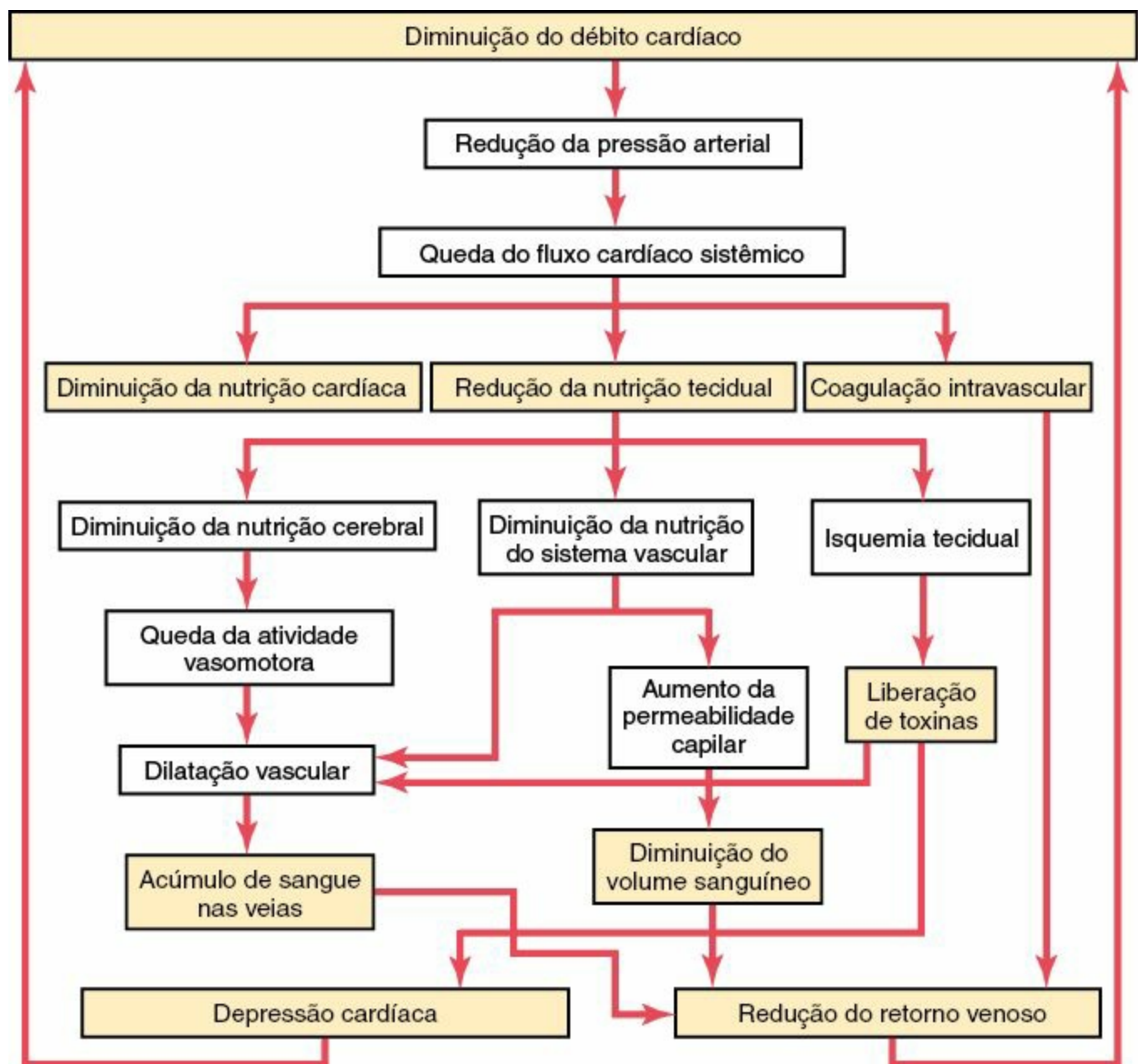



Figura 24-3. Diferentes tipos de *feedback* positivo que podem levar à progressão do choque.

Depressão Cardíaca. Quando a pressão arterial cai para um nível suficientemente baixo, *o fluxo sanguíneo coronariano diminui além do necessário para a nutrição adequada do miocárdio*. Isso enfraquece o músculo cardíaco e, por isso, reduz mais o débito cardíaco. Dessa forma, desenvolve-se ciclo de *feedback* positivo pelo qual o choque fica cada vez mais grave.

A Figura 24-4 mostra as curvas de débito cardíaco em estudos nos animais experimentais, demonstrando a deterioração progressiva do coração a tempos diferentes após o início do choque. Cão anestesiado foi sangrado até que sua pressão arterial caiu para 30 mmHg, passando a ser mantida nesse nível por sangramento adicional ou retransfusão de sangue quando necessário. Note, pela segunda curva na figura, que houve pouca deterioração do coração durante as primeiras 2 horas, porém em torno de 4 horas o coração tinha se deteriorado por cerca de 40%; então rapidamente durante a última hora do experimento (após 4 horas de baixa pressão sanguínea coronariana), o coração se deteriorou completamente.

Dessa forma, um dos aspectos importantes do choque progressivo, se de origem hemorrágica ou por outro meio, é a deterioração progressiva final do coração. Nos estágios iniciais do choque, ela desempenha papel muito pequeno na condição da pessoa, em parte porque a deterioração do coração não é grave durante a primeira hora do choque, mas principalmente pelo fato de o coração ter imensa capacidade de reserva, permitindo que ele bombeie normalmente 300% a 400% mais sangue que o requerido pelo corpo, para a adequada nutrição dos tecidos corporais. Entretanto, nos estágios finais do choque, a deterioração do coração é, provavelmente, o fator mais importante para a progressão letal final do choque.

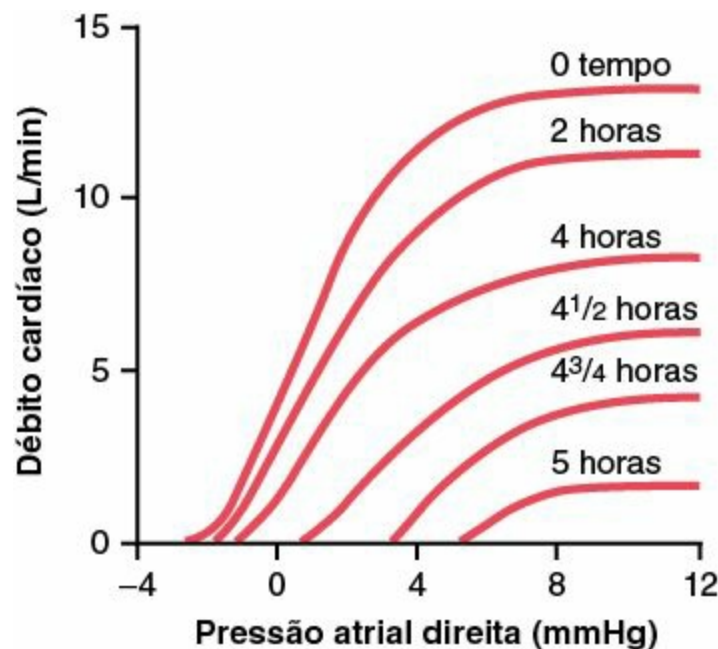



Figura 24-4. Curvas do débito cardíaco em momentos diferentes após o início do choque hemorrágico. *(Essas curvas são extrapoladas para o coração humano a partir dos dados obtidos dos experimentos em cães realizados pelo Dr. J. W. Crowell.)*

Insuficiência Vasomotora. Nos estágios iniciais do choque, vários reflexos circulatórios provocam intensa atividade do sistema nervoso simpático. Essa atividade ajuda a retardar a depressão do débito cardíaco e, em especial, a impedir a queda da pressão arterial. Todavia, chega-se a ponto em que a redução do fluxo sanguíneo para o centro vasomotor do cérebro deprime de tal forma esse centro que ele fica progressivamente menos ativo e, por fim, inativo de maneira total. Por exemplo, durante os primeiros 4 a 8 minutos a *interrupção completa da circulação para o cérebro* causa a mais intensa de todas as descargas simpáticas, porém ao final de 10 a 15 minutos, o centro vasomotor está tão deprimido que não pode ser demonstrada nenhuma evidência adicional de descarga simpática. Por sorte, o centro vasomotor, em geral, não falha nos estágios iniciais do choque se a pressão arterial permanecer acima de 30 mmHg.

Bloqueio de Vasos muito Pequenos por "Sangue Estagnado". Com o passar do tempo, ocorre bloqueio de muitos dos vasos sanguíneos bem pequenos do sistema circulatório e isto também

pode ocasionar choque progressivo. A causa inicial desse bloqueio é o fluxo moroso do sangue nos microvasos. Como o metabolismo tecidual continua, apesar do fluxo reduzido, grandes quantidades de ácidos carbônico e lático continuam a ser lançadas nos vasos sanguíneos locais e aumentam, de modo acentuado, a acidez local do sangue. Todo esse ácido e mais outros produtos da deterioração dos tecidos isquêmicos produzem a aglutinação do sangue local, resultando em minúsculos coágulos sanguíneos que levam à formação de tampas (*plugs*) muito pequenas nos vasos de pequeno calibre. Mesmo que não se formem tampas nos vasos, existe tendência aumentada das células sanguíneas de se aderirem umas às outras, tornando mais difícil que o sangue flua pela microvasculatura, o que dá origem ao termo *sangue estagnado*.

Aumento da Permeabilidade Capilar. Após muitas horas de hipóxia capilar e de falta de outros nutrientes, a permeabilidade dos capilares aumenta gradualmente, e grandes quantidades de líquido começam a transudar para os tecidos. Esse fenômeno diminui ainda mais o volume sanguíneo, com a consequente redução adicional do débito cardíaco, fazendo com que o choque fique ainda mais grave. A hipoxia capilar não causa aumento da permeabilidade capilar até os estágios avançados do choque prolongado.

Liberação de Toxinas pelo Tecido Isquêmico. Foi sugerido que o choque fizesse com que os tecidos liberassem substâncias tóxicas, como histamina, serotonina e enzimas teciduais, que causam deterioração adicional do sistema circulatório. Estudos experimentais demonstraram a importância de pelo menos uma toxina, a *endotoxina*, em alguns tipos de choque.

Depressão Cardíaca Ocasionada por Endotoxinas. A *endotoxina* é liberada pelas células mortas de bactérias gram-negativas nos intestinos. O fluxo sanguíneo diminuído para os intestinos provoca, muitas vezes, a formação e a absorção aumentadas dessa substância tóxica. A toxina circulante, a seguir, causa elevação do metabolismo celular, apesar da nutrição inadequada das células; isso tem efeito específico sobre o músculo cardíaco, produzindo *depressão cardíaca*. A endotoxina pode desempenhar o papel principal em alguns tipos de choque, especialmente no “choque séptico” discutido adiante neste Capítulo.

Deterioração Celular Generalizada. Enquanto o choque se agrava, ocorrem no corpo muitos sinais de deterioração celular generalizada. Órgão afetado de modo especial é o *fígado*, como mostrado na Figura 24-5. O fígado é afetado de forma especial, em grande parte devido à falta de nutrientes suficientes para sustentar o metabolismo normalmente elevado das células hepáticas, mas também em parte devido à extrema exposição das células hepáticas a qualquer toxina vascular ou outro fator metabólico anormal que ocorra no choque.

Entre os efeitos celulares lesivos conhecidos que ocorrem na maioria dos tecidos orgânicos, estão

os seguintes:

1. O transporte ativo de sódio e potássio através da membrana celular fica muito diminuído. Como resultado, sódio e cloreto se acumulam nas células, e o potássio é perdido pelas células. Além disso, as células começam a inchar.
2. A atividade mitocondrial nas células hepáticas, bem como em muitos outros tecidos do corpo, fica geralmente deprimida.
3. Os lisossomos das células em áreas dispersas do tecido começam a se romper, com liberação intracelular de *hidrolases*, que causam deterioração intracelular adicional.
4. O metabolismo celular dos nutrientes, como a glicose, é por vezes muito deprimido nos estágios avançados do choque. As ações de alguns hormônios são também deprimidas, incluindo depressão de quase 100% das ações da insulina.

Todos esses efeitos contribuem para a deterioração adicional de muitos órgãos do corpo, incluindo especialmente (1) o *fígado,* com depressão de suas muitas funções metabólicas e de desintoxicação; (2) os *pulmões*, com desenvolvimento eventual de edema pulmonar e pouca capacidade de oxigenar o sangue; e (3) o *coração*, por conseguinte, deprimindo ainda mais sua contratilidade.

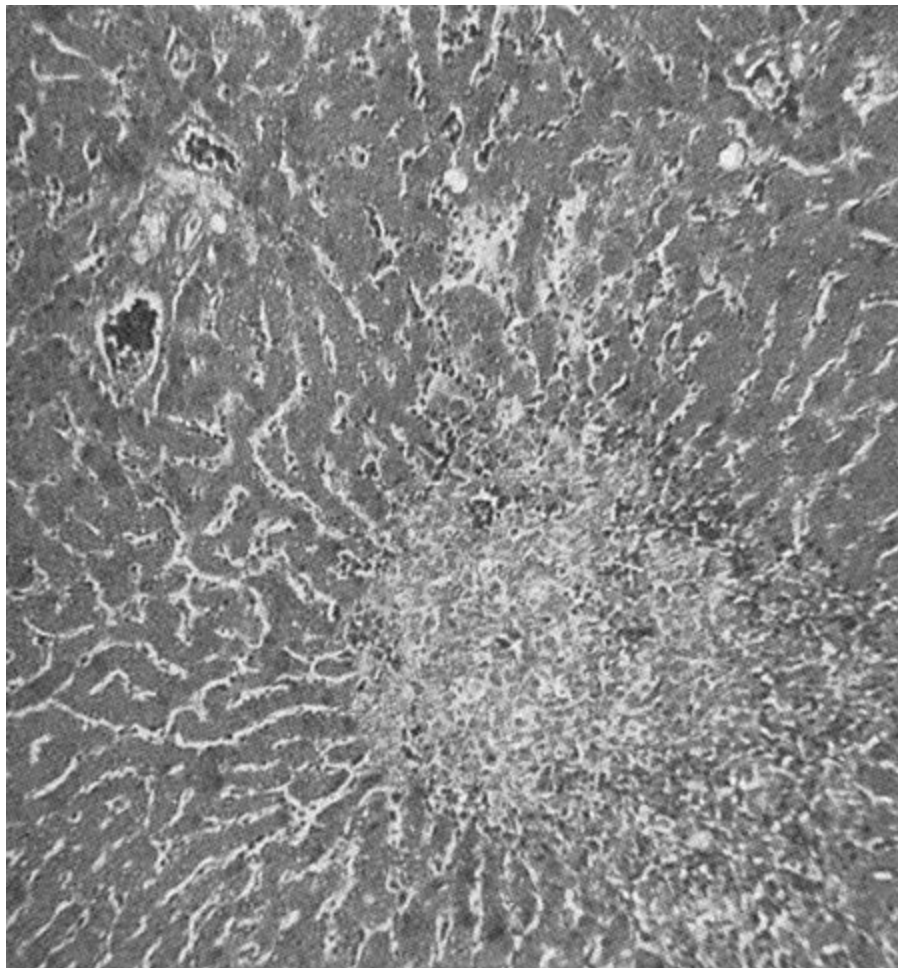



Figura 24-5. Necrose da porção central de lóbulo hepático durante o choque circulatório grave. *(Cortesia do Dr. J. W. Crowell.)*

Necrose Tecidual no Choque Grave — Ocorrem Áreas Focais de Necrose Provocada por Fluxos Sanguíneos Focais em Diferentes Órgãos. Nem todas as células do sangue são igualmente lesadas pelo choque, pois alguns tecidos têm melhor oferta sanguínea que outros. Por exemplo, as células adjacentes às extremidades arteriais recebem mais nutrientes que as adjacentes às extremidades venosas dos mesmos capilares. Logo, ocorre maior deficiência nutricional em torno das terminações venosas dos capilares do que em outro lugar. Por exemplo, a Figura 24-5 mostra a necrose no centro de um lóbulo hepático, a porção do lóbulo que é a última a ser exposta ao sangue enquanto passa pelos sinusoides hepáticos.

Lesões puntiformes similares ocorrem no músculo cardíaco, embora aí o padrão repetitivo definido como o que ocorre no fígado não possa ser demonstrado. Todavia, as lesões cardíacas têm papel importante na condução ao estágio irreversível final do choque. Lesões deteriorativas também ocorrem nos rins, especialmente no epitélio dos túbulos renais, levando à insuficiência renal e por vezes à morte urêmica alguns dias depois. A deterioração dos pulmões também acarreta, muitas vezes, angústia respiratória e morte após vários dias — o que é referido como *síndrome do pulmão de choque*.

Acidose no Choque. Os distúrbios metabólicos, que ocorrem nos tecidos em choque, podem levar à acidose sanguínea em todo o corpo. Isso resulta da má distribuição do oxigênio para os tecidos, que diminui de forma acentuada o metabolismo oxidativo dos produtos alimentícios. Quando isso acontece, as células obtêm a maior parte de sua energia pelo processo anaeróbico da glicólise, o que resulta em quantidades imensas de *ácido lático em excesso* no sangue. Além disso, o fluxo sanguíneo reduzido pelos tecidos impede a remoção normal do dióxido de carbono. O dióxido de carbono reage localmente nas células com a água, para formar altas concentrações de ácido carbônico intracelular; este, por seu turno, reage com várias substâncias químicas teciduais para formar muitas outras substâncias ácidas intracelulares. Desse modo, outro efeito deteriorante do choque consiste no desenvolvimento de acidose tecidual, tanto generalizada como local, levando à progressão adicional do choque.

Deterioração por Feedback Positivo dos Tecidos em Choque e o Ciclo Vicioso do Choque Progressivo. Todos os fatores já discutidos que podem levar à progressão adicional do choque são tipos de *feedback positivo*. Isto é, cada aumento de grau do choque causa aumento adicional do próprio choque.

Todavia, o *feedback* positivo não leva necessariamente ao ciclo vicioso. O desenvolvimento do ciclo vicioso depende da intensidade do *feedback* positivo. Nos graus brandos de choque, os mecanismos de *feedback* negativo da circulação — reflexos simpáticos, mecanismo de relaxamento reverso por estresse dos reservatórios de sangue, absorção de líquido pelo sangue dos espaços

intersticiais e outros — podem facilmente superar as influências do *feedback* positivo e, por conseguinte, levar à recuperação. Porém, em um choque grave, os mecanismos deteriorantes do *feedback* positivo ficam cada vez mais potentes, acarretando rápida deterioração da circulação, de modo tal que todos os sistemas de *feedback* negativo do controle da circulação atuando em conjunto não conseguem normalizar o débito cardíaco.

Considerando-se mais uma vez os princípios do *feedback* positivo e do ciclo vicioso, discutidos no Capítulo 1, pode-se compreender, de pronto, por que existe nível crítico de débito cardíaco acima do qual o indivíduo em choque se recupera e abaixo do qual o indivíduo entra em ciclo vicioso de deterioração circulatória que continua até a morte.

Choque Irreversível

Após o choque ter progredido até certo estágio, a transfusão ou qualquer outro tipo de terapia passa a ser incapaz de salvar a vida do indivíduo. Então, é dito que a pessoa está no *estágio irreversível do choque*. Ironicamente, mesmo nesse estágio irreversível, a terapia pode, em raras ocasiões, restabelecer a pressão arterial e até mesmo o débito cardíaco a seus valores normais ou próximos aos normais por curtos períodos, porém o sistema circulatório continua a se deteriorar, com a morte sobrevindo dentro de poucos minutos a algumas horas.

A Figura 24-6 demonstra esse efeito, exibindo que a transfusão durante esse estágio irreversível pode fazer com que, algumas vezes, o débito cardíaco (bem como a pressão arterial) retorne a próximo do normal. Todavia, o débito cardíaco logo começa a cair novamente, e as transfusões subsequentes têm cada vez menos efeito. Nesse ponto do quadro clínico, ocorreram múltiplas alterações deteriorativas nas células musculares do coração, que, não necessariamente, afetam a capacidade *imediata* do coração de bombear o sangue, mas por longos períodos deprimem essa capacidade o suficiente para levar à morte. Além de certo ponto, ocorreram extensa lesão tecidual, liberação de numerosas enzimas destrutivas nos líquidos corporais, desenvolvimento de acidose acentuada e de tantos outros fatores destrutivos em curso, que até mesmo o débito cardíaco normal por poucos minutos não pode reverter a deterioração continuada. Portanto, no choque grave, o indivíduo atinge, eventualmente estágio no qual ele morrerá mesmo que a utilização de terapia vigorosa ainda pudesse normalizar o débito cardíaco por curtos períodos de tempo.

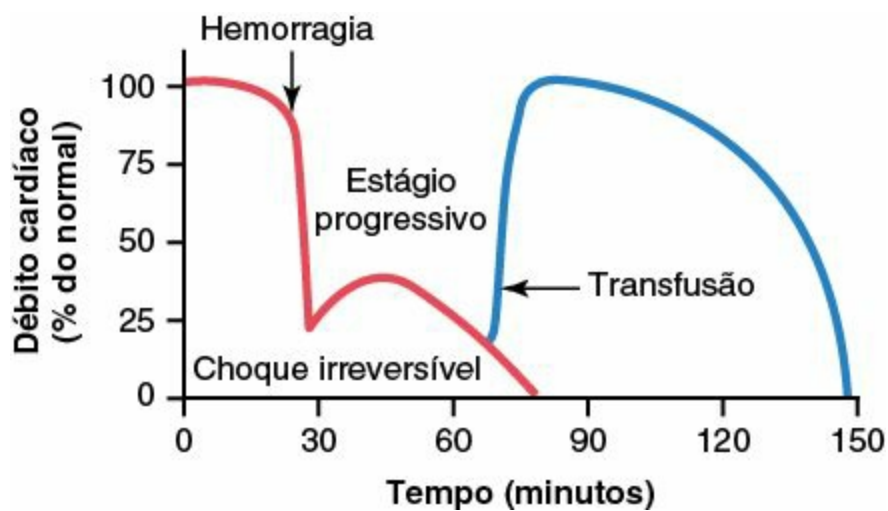



Figura 24-6. Incapacidade da transfusão para evitar a morte no choque irreversível.

Depleção das Reservas Celulares de Fosfato de Alta Energia no Choque Irreversível. As reservas de fosfato de alta energia nos tecidos corporais, em especial no fígado e no coração, são, de forma intensa, diminuídas nos casos de choque severo. Basicamente, todo o *fosfato de creatina* já foi degradado, e quase todo o *trifosfato de adenosina* é degradado a *difosfato de adenosina*, *monofosfato de adenosina* e, em sua maior parte, a *adenosina*. A seguir, muito dessa adenosina se difunde das células para o sangue circulante, onde é convertida em ácido úrico, substância que não pode entrar de novo nas células, para reconstituir o sistema do fosfato de adenosina. Nova adenosina pode ser sintetizada com intensidade de cerca de 2% da quantidade celular normal em uma hora, significando que, uma vez que os estoques de fosfato de alta energia nas células foram depletados, eles dificilmente podem ser repostos.

Assim, um dos resultados finais mais devastadores do choque, e talvez o mais significativo para o desenvolvimento do estado final de irreversibilidade, é a depleção celular desses componentes de alta energia.

Choque Hipovolêmico Causado pela Perda de Plasma

A perda de plasma pelo sistema circulatório, mesmo sem a perda de hemácias, pode, algumas vezes, ser grave o suficiente para reduzir, de forma acentuada, o volume total de sangue, ocasionando choque hipovolêmico típico, semelhante em quase todos os detalhes ao causado por hemorragia. A perda grave de plasma ocorre nas seguintes condições:

1. A *obstrução intestinal* pode provocar redução acentuada do volume plasmático. A distensão do intestino na obstrução intestinal bloqueia parcialmente o fluxo sanguíneo venoso nas paredes intestinais, aumentando a pressão capilar intestinal. Por seu turno, esse aumento de pressão faz com que o líquido extravase dos capilares para as paredes intestinais e também para o lúmen intestinal. Como a perda de líquido tem elevado conteúdo proteico, o resultado é a redução total da proteína plasmática, bem como a redução do volume plasmático.

2. *Queimaduras graves* ou outras condições desnudantes da pele provocam perda de plasma pelas áreas de pele desnuda, de modo que o volume plasmático fica muito reduzido.

O choque hipovolêmico resultante da perda de plasma tem quase as mesmas características do choque causado por hemorragia, exceto por fator complicador adicional: a viscosidade do sangue aumenta de forma muito acentuada, como resultado da elevação da concentração das hemácias no restante do sangue, e esse aumento da viscosidade exacerba a lentidão do fluxo sanguíneo.

A perda de líquido de todos os compartimentos líquidos do corpo é referida como *desidratação*; isso também pode reduzir o volume sanguíneo e causar choque hipovolêmico semelhante ao advindo de hemorragia. Algumas das causas desse tipo de choque são (1) sudorese excessiva, (2) perda hídrica na diarreia grave ou por vômitos, (3) excesso de perda de líquido pelos rins, (4) ingestão inadequada de líquido e de eletrólitos, ou (5) destruição dos córtices adrenais, com perda da secreção de aldosterona e consequente insuficiência renal para reabsorver sódio, cloreto e água, como ocorre na ausência do hormônio adrenocortical aldosterona.

Choque Hipovolêmico provocado por Trauma

Uma das causas mais comuns do choque circulatório é o traumatismo corporal. Com frequência, o choque resulta simplesmente da hemorragia ocasionada por esse trauma, mas também pode ocorrer mesmo sem hemorragia, pois a contusão extensa do corpo é capaz de produzir lesão suficiente dos capilares, permitindo a perda excessiva de plasma para os tecidos. Esse fenômeno provoca grande redução do volume plasmático, com choque hipovolêmico resultante.

Foram feitas muitas tentativas para implicar os fatores tóxicos liberados pelos tecidos traumatizados como uma das causas do choque após o trauma. Todavia, os experimentos de transfusão cruzada em animais normais falharam em evidenciar elementos tóxicos significativos.

Portanto, o choque traumático parece resultar na maior parte da hipovolemia, embora também possa existir grau moderado de choque neurogênico concomitante causado pela perda do tônus vasomotor, como discutido adiante.

CHOQUE NEUROGÊNICO — AUMENTO DA CAPACIDADE VASCULAR

O choque ocasionalmente ocorre sem ter havido qualquer redução do volume sanguíneo. Em vez disso, a *capacidade vascular* aumenta de modo tal que mesmo a quantidade normal de sangue é insuficiente para encher adequadamente o sistema circulatório. Uma das causas principais dessa condição é a *perda súbita do tônus vasomotor* por todo o corpo, resultando, de modo especial, na dilatação maciça das veias. A condição resultante é referida como *choque neurogênico*.

O papel da capacidade vascular na regulação da função circulatória foi discutido no Capítulo 15,

onde se indicou que tanto o aumento na capacidade vascular quanto a diminuição do volume sanguíneo *reduzem a pressão média de enchimento sistólico*, diminuindo o retorno venoso para o coração. A queda do retorno venoso causada por dilatação vascular é denominada *acúmulo venoso* do sangue.

Causas do Choque Neurogênico. Alguns fatores neurogênicos capazes de produzir perda do tônus vasomotor incluem o seguinte:

1. A *anestesia geral profunda* muitas vezes deprime o centro vasomotor o suficiente para causar paralisia vasomotora, com choque neurogênico resultante.
2. A *anestesia espinal*, especialmente quando se estende por todo o trecho acima da medula espinal, bloqueia a descarga nervosa simpática do sistema nervoso e pode ser causa potente de choque neurogênico.
3. A *lesão cerebral* é muitas vezes a causa da paralisia vasomotora. Muitos pacientes com concussão ou contusão das regiões basais do cérebro desenvolvem choque neurogênico profundo. Dessa forma, mesmo a isquemia cerebral por poucos minutos quase sempre provoca extrema estimulação vasomotora e um aumento da pressão arterial, e a isquemia prolongada (não durando mais que 5 a 10 minutos) pode causar o efeito contrário — inativação total dos neurônios vasomotores no tronco encefálico, com consequente desenvolvimento de choque neurogênico grave.

CHOQUE ANAFILÁTICO E CHOQUE HISTAMÍNICO

A *anafilaxia* é a condição alérgica na qual o débito cardíaco e a pressão arterial muitas vezes diminuem drasticamente. Essa reação é discutida no Capítulo 5. Ela resulta em grande parte da reação antígeno-anticorpo que ocorre rapidamente após um antígeno, a que a pessoa é sensível, entrar na circulação. Um dos efeitos principais é fazer com que os *basófilos* no sangue e os *mastócitos* nos tecidos pericapilares liberem *histamina* ou *substância semelhante à histamina*. A histamina produz (1) aumento da capacidade vascular devido à dilatação venosa, causando dessa forma diminuição acentuada do retorno venoso; (2) dilatação das arteríolas, resultando em grande redução da pressão arterial; e (3) grande aumento da permeabilidade capilar, com rápida perda de líquido e de proteína para os espaços teciduais. O resultado é grande redução do retorno venoso e algumas vezes choque tão grave que a pessoa pode morrer em minutos.

A injeção intravenosa de grandes quantidades de histamina causa “choque histamínico” que tem características quase idênticas às do choque anafilático.

CHOQUE SÉPTICO

A condição que em outros tempos era conhecida pelo nome popular de “envenenamento do sangue”, agora é chamada *choque séptico* pela maioria dos clínicos. Isso se refere à infecção bacteriana amplamente disseminada para muitas áreas do corpo, sendo essa infecção transmitida pelo sangue de um tecido para outro causando lesões extensas. Existem muitas variedades de choque séptico, devido aos muitos tipos de infecções bacterianas capazes de causá-lo e porque as infecções nas diferentes partes do corpo produzem efeitos diferentes. A maior parte dos casos de choque séptico é ocasionada por bactérias gram-positivas, seguidas pelas bactérias gram-negativas produtoras de endotoxinas.

O choque séptico é extremamente importante para o clínico, porque entre os demais choques, que não o cardiogênico, o choque séptico é a causa mais frequente de morte relacionada a choque nos hospitais modernos.

Algumas das causas típicas de choque séptico incluem as seguintes:

1. Peritonite ocasionada por infecção disseminada do útero e das trompas de Falópio, resultando, algumas vezes, de aborto instrumental, realizado sob condições não estéreis.
2. Peritonite resultante de ruptura do sistema gastrointestinal causada, por vezes, por doença gastrointestinal e, ocasionalmente, por ferimentos.
3. Infecção corporal generalizada resultante da disseminação de infecção cutânea, como a infecção estreptocócica ou estafilocócica.
4. Infecção gangrenosa generalizada resultante, especificamente, de gangrena gasosa bacilífera, disseminando-se primeiro pelos tecidos periféricos e, por fim, pela via hematogênica para os órgãos internos, em especial o fígado.
5. Disseminação de infecção para o sangue dos rins ou do trato urinário, causada muitas vezes por bacilos colônicos.

Características Especiais do Choque Séptico. Devido aos múltiplos tipos de choque séptico, é difícil categorizar essa condição. Algumas das causas típicas do choque séptico incluem as seguintes:

1. Febre alta.
2. Vasodilatação muitas vezes acentuada em todo o corpo, especialmente nos tecidos infectados.
3. Débito cardíaco elevado em talvez metade dos pacientes, ocasionado por dilatação arteriolar nos tecidos infectados e alta intensidade metabólica e vasodilatação em outros pontos do corpo, resultante da estimulação pela toxina bacteriana do metabolismo celular e da alta temperatura corporal.
4. Estagnação do sangue causada pela aglutinação das hemácias.
5. Desenvolvimento de microcoágulos de sangue em áreas dispersas do corpo, condição referida como *coagulação intravascular disseminada*; além disso, essa condição faz com que os fatores da coagulação do sangue sejam depletados, de modo que ocorra hemorragia em muitos tecidos,

especialmente na parede do intestino do trato digestivo.

Nos estágios iniciais do choque séptico, o paciente geralmente não tem sinais de colapso circulatório, mas apenas sinais de infecção bacteriana. Conforme a infecção se agrava, o sistema circulatório costuma ser envolvido devido à extensão direta da infecção ou, secundariamente, como resultado das toxinas bacterianas, com a resultante perda de plasma para os tecidos infectados através das paredes em deterioração dos capilares sanguíneos. Por fim, chega-se a ponto em que a deterioração circulatória passa a ser progressiva do mesmo modo como ocorre em todos os outros tipos de choque. Os estágios finais do choque séptico não são muito diferentes dos estágios finais do choque hemorrágico, mesmo que os fatores desencadeantes sejam acentuadamente diferentes nas duas condições.

FISIOLOGIA DO TRATAMENTO DO CHOQUE

Terapia de Reposição

Transfusão de Sangue e de Plasma. Se uma pessoa está em choque causado por hemorragia, a melhor terapia possível é usualmente a transfusão de sangue total. Se o choque for causado por perda plasmática, a melhor terapia é a administração de plasma. Quando a desidratação for a causa, a administração de solução eletrolítica apropriada pode corrigir o choque.

Nem sempre sangue total está disponível, como nas condições do campo de batalha. Em geral, o plasma pode substituir adequadamente o sangue total por aumentar o volume sanguíneo e restaurar a hemodinâmica normal. O plasma não pode restaurar o hematócrito normal, mas o corpo humano pode, muitas vezes, suportar a diminuição do hematócrito até cerca da metade do normal antes que ocorram consequências graves, se o débito cardíaco estiver adequado. Portanto, em condições de emergência, é razoável utilizar o plasma em lugar de sangue total no tratamento do choque hemorrágico ou de muitos outros tipos de choque hipovolêmico.

Algumas vezes o plasma não está disponível. Para esses casos, desenvolveram-se vários *substitutos do plasma* que desempenham quase exatamente as mesmas funções hemodinâmicas que o plasma. Um desses substitutos é a solução de dextrana.

Solução de Dextrana como Substituto do Plasma. O principal requisito para um substituto de plasma verdadeiramente eficaz é que ele permaneça no sistema circulatório — ou seja, que não seja filtrado através dos poros capilares para os espaços teciduais. Além disso, a solução deve ser atóxica e precisa conter eletrólitos apropriados para impedir transtornos eletrolíticos do líquido extracelular do corpo ao ser administrada.

Para permanecer na circulação, o substituto do plasma deve conter alguma substância que tenha tamanho molecular suficientemente grande para exercer pressão coloidosmótica. Uma substância

desenvolvida para esse propósito é a *dextrana*, grande polímero polissacarídeo de glicose. Certas bactérias secretam dextrana como subproduto de seu crescimento, e a dextrana comercial pode ser fabricada utilizando-se método de cultura bacteriana. Ao variar as condições de crescimento da bactéria, o peso molecular da dextrana pode ser controlado até o valor desejado. As dextranas com dimensões moleculares apropriadas não passam através dos poros capilares e, portanto, podem substituir as proteínas plasmáticas como agentes coloidosmóticos.

Poucas reações tóxicas foram observadas com a utilização da dextrana purificada para produzir pressão coloidosmótica; assim, as soluções contendo essa substância têm sido utilizadas como um substituto do plasma nas terapias de reposição de líquido.

Tratamento do Choque Neurogênico e Anafilático com Fármacos Simpatomiméticos

Fármaco simpatomimético é a substância que imita a estimulação simpática. Esses fármacos incluem *norepinefrina, epinefrina* e grande número de substâncias de ação prolongada que têm os mesmos efeitos da epinefrina e da norepinefrina.

Em dois tipos de choque, os fármacos simpatomiméticos provaram ser especialmente benéficos. O primeiro é o *choque neurogênico*, no qual o sistema nervoso simpático está seriamente deprimido. A administração de substância simpatomimética substitui a atividade simpática diminuída e pode, muitas vezes, restaurar a função circulatória de modo completo.

O segundo tipo de choque para o qual as substâncias simpatomiméticas têm valor é o *choque anafilático*, no qual o excesso de histamina tem papel proeminente. As substâncias simpatomiméticas têm efeito vasoconstritor que se opõe ao efeito vasodilatador da histamina. Assim, a epinefrina, a norepinefrina ou outra substância simpatomimética são muitas vezes utilizadas para salvar vidas.

Os fármacos simpatomiméticos não demonstraram ser de muito valor no choque hemorrágico. A razão é que nesse tipo de choque o sistema nervoso simpático já está quase sempre maximamente ativado pelos reflexos circulatórios; tanto a norepinefrina como a epinefrina já estão circulantes no sangue em tão alta concentração que os fármacos simpatomiméticos praticamente não exercem nenhum efeito benéfico adicional.

Outras Terapias

Tratamento pela Posição Baixa da Cabeça. Quando a pressão cai de modo muito acentuado na maioria dos tipos de choque, especialmente nos choques hemorrágico e neurogênico, a colocação do paciente com a cabeça a pelo menos 30 cm mais baixa que os pés ajuda muito na promoção do retorno venoso, aumentando também o débito cardíaco. Essa posição baixa da cabeça é o primeiro

passo essencial no tratamento de muitos tipos de choque.

Oxigenoterapia. Como o principal efeito deletério dos diversos tipos de choque é a baixa distribuição de oxigênio aos tecidos, a administração de oxigênio ao paciente pode ser benéfica em alguns casos. Todavia, essa medida é, com frequência, menos benéfica do que se esperaria, pois o problema em muitos tipos de choque não é a oxigenação inadequada do sangue pelos pulmões, mas o transporte inadequado do sangue após ser oxigenado.

Tratamento com Glicocorticoides. Os glucocorticoides, hormônios do córtex da suprarrenal que controlam o metabolismo da glicose, são administrados, comumente, aos pacientes em choque grave por várias razões: (1) experimentos têm mostrado empiricamente que os glicocorticoides aumentam muitas vezes a força do coração nos estágios avançados do choque; (2) os glicocorticoides estabilizam os lisossomos nas células teciduais e, por isso, impedem a liberação de enzimas lisossômicas no citoplasma das células, impedindo, desse modo, a deterioração dessa fonte; (3) os glicocorticoides poderiam ajudar no metabolismo da glicose pelas células com lesões graves.

PARADA CIRCULATÓRIA

Condição intimamente aliada ao choque circulatório é a parada circulatória, na qual o fluxo sanguíneo é interrompido. Essa condição pode ocorrer, por exemplo, como resultado de *parada cardíaca* ou de *fibrilação ventricular*.

A fibrilação ventricular pode, na maioria das vezes, ser interrompida por forte eletrochoque no coração, cujos princípios básicos são descritos no Capítulo 13.

No caso da parada cardíaca completa, por vezes pode ser restabelecido o ritmo cardíaco normal por aplicação imediata de procedimentos de ressuscitação cardiopulmonar, enquanto ao mesmo tempo os pulmões do paciente recebem quantidades adequadas de oxigênio ventilatório.

Efeito da Parada Circulatória sobre o Cérebro

Problema especial na parada circulatória é impedir a ocorrência de efeitos prejudiciais no cérebro em consequência da parada. Em geral, mais que 5 a 8 minutos da parada circulatória total podem causar, pelo menos algum grau de dano cerebral permanente, em mais da metade dos pacientes. A parada circulatória, por mais de 10 a 15 minutos, quase sempre destrói, de modo permanente, quantidades significativas do poder mental.

Por muitos anos, pensou-se que esse efeito prejudicial sobre o cérebro fosse causado pela hipóxia cerebral aguda que ocorre durante a parada circulatória. Todavia, experimentos têm mostrado que, se coágulos de sangue são impedidos de ocorrer nos vasos sanguíneos do cérebro, isso também

impedirá a maior parte da deterioração inicial do cérebro durante a parada circulatória. Por exemplo, nos experimentos animais realizados, todo o sangue foi removido dos vasos sanguíneos desses animais no início da parada circulatória, e depois ao final dessa parada foi recolocado, de modo que nenhum coágulo de sangue intravascular pudesse ocorrer. Nesses experimentos, o cérebro foi capaz de suportar até 30 minutos de parada circulatória sem a ocorrência de lesão cerebral permanente. Além disso, a administração de heparina ou de estreptocinase (para impedir a coagulação sanguínea) antes da parada cardíaca mostrou aumentar a sobrevida do cérebro por até duas a quatro vezes que a usual.

Bibliografia

Angus DC, van der Poll T: Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 369:840, 2013.

Annane D, Sebille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. JAMA 288:862, 2002.

Burry LD, Wax RS: Role of corticosteroids in septic shock. Ann Pharmacother 38:464, 2004.

Crowell JW, Smith EE: Oxygen deficit and irreversible hemorrhagic shock. Am J Physiol 206:313, 1964.

Galli SJ, Tsai M, Piliponsky AM: The development of allergic inflammation. Nature 454:445, 2008.

Goodnough LT, Shander A: Evolution in alternatives to blood transfusion. Hematol J 4:87, 2003.

Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.

Huet O, Chin-Dusting JP: Septic shock: desperately seeking treatment. Clin Sci (Lond) 126:31, 2014.

Kar B, Basra SS, Shah NR, Loyalka P: Percutaneous circulatory support in cardiogenic shock: interventional bridge to recovery. Circulation 125:1809, 2012.

Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R: Hypovolemic shock resuscitation. Surg Clin North Am 92:1403, 2012.

Lam SW, Bauer SR, Guzman JA: Septic shock: the initial moments and beyond. Cleve Clin J Med 80:175, 2013.

Lieberman PL: Recognition and first-line treatment of anaphylaxis. Am J Med 127(1 Suppl):S6, 2014.

McNeer RR, Varon AJ: Pitfalls of hemodynamic monitoring in patients with trauma. Anesthesiol Clin 31:179, 2013.

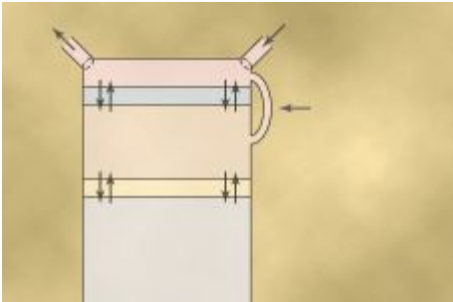
Myburgh JA, Mythen MG: Resuscitation fluids. N Engl J Med 369:1243, 2013.

Neligan PJ, Baranov D: Trauma and aggressive homeostasis management. Anesthesiol Clin 31:21, 2013.

Reynolds HR, Hochman J: Cardiogenic shock: current concepts and improving outcomes. Circulation 117:686, 2008.

Rushing GD, Britt LD: Reperfusion injury after hemorrhage: a collective review. Ann Surg 247:929, 2008.

Toh CH, Dennis M: Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope. BMJ 327:974, 2003.

Wilson M, Davis DP, Coimbra R: Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Emerg Med 24:413, 2003.

UNIDADE V

Os Líquidos Corporais e os Rins

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 25

Os Compartimentos dos Líquidos Corporais: Líquidos Extra e Intracelulares; e Edema

A manutenção de volume relativamente constante e de composição estável dos líquidos corporais é essencial para a homeostasia. Alguns dos mais comuns e importantes problemas na medicina clínica ocorrem em função de anormalidades no sistema de controle, que mantém a homeostasia relativa dos líquidos corporais. Neste Capítulo e nos Capítulos seguintes a respeito dos rins, discutiremos a regulação geral do volume do líquido corporal, constituintes do líquido extracelular, equilíbrio ácido-base e o controle da troca de líquidos entre os compartimentos extra e intracelulares.

ENTRADA E SAÍDA DE LÍQUIDOS SÃO BALANCEADAS NAS CONDIÇÕES ESTACIONÁRIAS

A manutenção de volume relativamente constante dos líquidos corporais é extraordinária, pois existe troca constante de líquidos e solutos com o meio externo, bem como entre diferentes compartimentos do corpo. Por exemplo, a entrada de líquidos no corpo é muito variável e deve ser cuidadosamente combinada com a saída de água, para evitar que o volume de líquido do corpo aumente ou diminua.

Entrada Diária de Água

A água é adicionada ao corpo por duas fontes principais: (1) ela é ingerida na forma de líquidos ou pela água nos alimentos, o que ao todo soma um total de 2.100 mL/dia de água adicionada aos

líquidos corporais; e (2) ela é sintetizada pelo corpo por oxidação de carboidratos, adicionando em torno de 200 mL/dia. Esses mecanismos proporcionam entrada total de água de cerca de 2.300 mL/dia (Tabela 25-1). Entretanto, a entrada de água é muito variável entre as diferentes pessoas e na mesma pessoa em diferentes ocasiões, dependendo do clima, do hábito e do nível de atividade física.

Tabela 25-1 Quantidade Diária de Ganho e Perda de Água (mL/dia)

	Normal	Exercício Pesado/Prolongado
Ganho		
Ingestão de líquidos	2.100	?
Do metabolismo	200	200
Total ganho	2.300	?
Perdas		
Insensível — pele	350	350
Insensível — pulmões	350	650
Suor	100	5.000
Fezes	100	100
Urina	1.400	500
Total perdido	2.300	6.600

Perda Diária de Água do Corpo

Perda Insensível de Água. Algumas formas de perda de água não podem ser precisamente reguladas. Por exemplo, os seres humanos experimentam uma perda constante de água por evaporação no trato respiratório e por difusão através da pele, o que ao todo corresponde a algo em torno de 700 mL/dia de perda de água nas condições normais. Isso é conhecido como *perda insensível de água,* porque conscientemente não a percebemos, mesmo que ocorra de forma contínua em todo ser humano vivo.

Essa perda insensível de água através da pele ocorre independentemente da sudorese e está presente mesmo em pessoas que nascem sem as glândulas sudoríparas; a média de perda de água pela difusão através da pele está em torno de 300 a 400 mL/dia. Essa perda é minimizada pela camada cornificada cheia de colesterol da pele, que forma barreira contra a perda excessiva por difusão. Quando a camada cornificada não está presente, como ocorre nos casos de extensas queimaduras, a intensidade dessa evaporação pode aumentar por até 10 vezes, para 3 a 5 L/dia. Por essa razão, as pessoas com queimadura devem receber grande quantidade de líquidos preferencialmente por via intravenosa, para contrabalançar a perda de líquido.

A perda insensível de líquido pelo trato respiratório varia em torno de 300 a 400 mL/dia. Quando o

ar entra no trato respiratório, fica saturado por umidade, com pressão de vapor de aproximadamente 47 mmHg, antes de ser expelido. Em razão de a pressão do vapor do ar inspirado ser geralmente menor do que 47 mmHg, a água é continuamente perdida pelos pulmões durante a respiração. Em climas mais frios, a pressão do vapor atmosférico diminui até quase 0, causando perda de água ainda maior pelos pulmões com a redução da temperatura. Esse processo explica a sensação de ressecamento nas vias respiratórias durante o frio.

Perda de Líquido no Suor. A quantidade de água perdida através do suor é muito variável, dependendo de atividade física e da temperatura ambiente. A quantidade de suor normalmente é de 100 mL/dia, mas em climas muito quentes ou durante exercícios pesados, a perda de água no suor geralmente aumenta para 1 a 2 L/hora. Essa perda de líquido pode rapidamente depletar os líquidos corporais, caso o ganho de líquidos também não seja aumentado por meio da ativação do mecanismo da sede, que é discutido no Capítulo 29.

Perda de Água nas Fezes. Normalmente, apenas pequena quantidade de água (100 mL/dia) é perdida nas fezes. Essa perda pode aumentar para vários litros por dia em pessoas com diarreia grave. Por essa razão, a diarreia grave pode ameaçar a vida, caso não seja tratada em poucos dias.

Perda de Água pelos Rins. Outra via pela qual o corpo perde água é pela urina excretada pelos rins. Múltiplos mecanismos controlam a intensidade da excreção urinária. De fato, o meio mais importante pelo qual o corpo mantém o equilíbrio entre o ganho e a perda de água, bem como o equilíbrio entre o ganho e a perda de eletrólitos, é pelo controle da intensidade com que os rins excretam essas substâncias. Por exemplo, o volume da urina pode ser tão baixo quanto 0,5 L/dia, em pessoa desidratada, como tão alto quanto 20 L/dia em pessoa que vem ingerindo grande quantidade de água.

O ganho de eletrólitos pelo corpo também é bastante variável. Isso ocorre com o sódio, o cloreto e o potássio. Em algumas pessoas, o ganho de sódio pode ser tão baixo quanto 20 mEq/dia, enquanto em outras a entrada de sódio pode ser muito alta (p. ex., 300 a 500 mEq/dia). Os rins deverão ajustar precisamente a intensidade da excreção de água e eletrólitos com a entrada dessas substâncias, bem como compensar a perda excessiva de líquidos e eletrólitos que ocorrem em determinadas doenças. Nos Capítulos 26 a 31, discutimos os mecanismos pelos quais os rins realizam essa função.

COMPARTIMENTOS DE LÍQUIDOS CORPORAIS

O líquido corporal total está distribuído principalmente em dois compartimentos: o *líquido extracelular* e o *líquido intracelular* (Fig. 25-1). O líquido extracelular é dividido em *líquido intersticial* e *plasma* sanguíneo.

Existe outro compartimento menor de líquido, conhecido como *líquido transcelular*. Esse compartimento inclui o líquido dos espaços sinoviais, peritoneais, pericárdicos, intraoculares e o líquido cefalorraquidiano; esse líquido geralmente é considerado tipo especializado de líquido extracelular, embora em alguns casos sua composição seja notadamente diferente dos líquidos intersticial ou plasmático. Todos os líquidos transcelulares juntos constituem cerca de 1 a 2 litros.

Em homem adulto, com peso de 70 quilos, a quantidade total de água fica em torno de 60% do seu peso corporal, algo de aproximadamente 42 litros. Esse percentual depende da idade, sexo e porcentagem de gordura corporal. Com o envelhecimento, o percentual total de água do corpo diminui gradualmente. Essa redução se deve, em parte, ao fato de que o envelhecimento geralmente está associado ao aumento no percentual de tecido adiposo do corpo, que diminui, proporcionalmente, o percentual de água.

Devido a que as mulheres têm maior percentual de gordura corporal que os homens, sua água corporal total é em média de 50% do peso corporal. Em crianças prematuras ou recém-nascidos, a água corporal varia de 70% a 75% do peso corporal. Por conseguinte, ao se discutir o compartimento "médio" dos líquidos corporais, deve-se ter em mente que existem variações, dependentes da idade, do gênero e da porcentagem de gordura corporal.

Em muitos países, o peso corporal médio (e a massa gorda) se elevou rapidamente durante os últimos 30 anos. Na atualidade, estima-se que o peso corporal médio dos homens com mais de 20 anos nos Estados Unidos seja de aproximadamente 86,4 kg, e 74,1 kg para as mulheres. Assim, em consequência dos dados expostos, seria necessário ajustar para um homem de 70 kg "médio" neste Capítulo (e noutros) quando se consideram os compartimentos de líquidos corporais na maioria das pessoas.

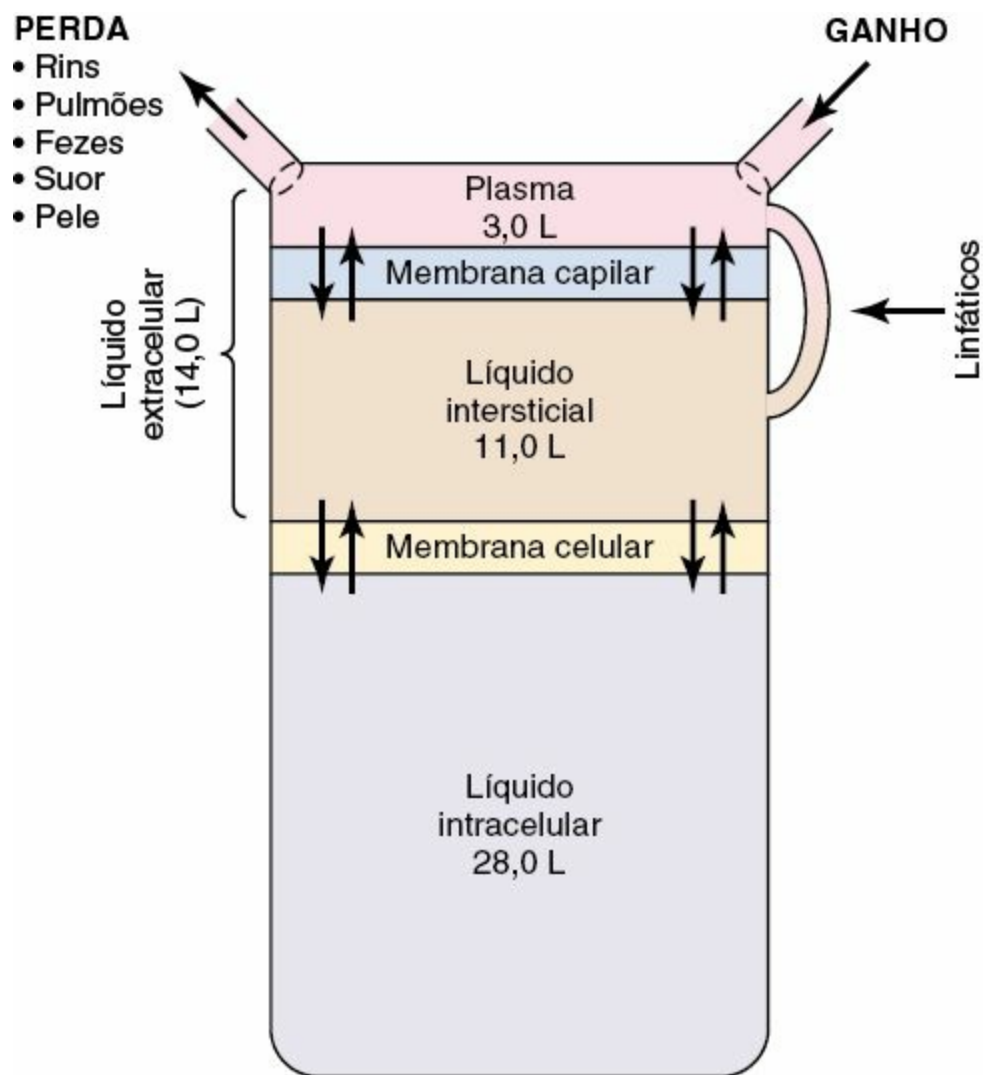



Figura 25-1. Resumo da regulação dos volumes de líquidos corporais, incluindo os compartimentos principais de líquido do corpo e as membranas que separam esses compartimentos. Os valores mostrados são referentes a um homem adulto, padrão com peso corporal de 70 quilos.

Compartimento líquido Intracelular

Em torno de 28 a 42 litros de líquido do corpo estão dentro dos 100 trilhões de células e são coletivamente designados como *líquido intracelular*. Dessa maneira, o líquido intracelular constitui cerca de 40% do total do peso corporal em pessoa "média".

O líquido de cada célula contém sua composição individual de diferentes substâncias, porém as concentrações dessas substâncias são similares de uma célula para outra. Na verdade, a composição dos líquidos celulares é muito similar mesmo em diferentes animais, desde o mais primitivo micro-organismo até os humanos. Por essa razão, o líquido intracelular — conjunto de todas as diferentes células — é considerado como um grande compartimento de líquido.

Compartimento líquido Extracelular

Todos os líquidos por fora das células são coletivamente designados como *líquidos extracelulares*. Juntos, esses líquidos constituem em torno de 20% do peso corporal, cerca de 14 litros no homem

adulto com 70 quilos. Os dois maiores compartimentos do líquido extracelular são o *líquido intersticial*, que corresponde a mais de três quartos (11 litros) do líquido extracelular, e o *plasma*, responsável por quase um quarto do líquido extracelular, algo em torno de 3 litros. O plasma é a parte não celular do sangue; ele troca continuamente substâncias com o líquido intersticial através dos poros das membranas capilares. Esses poros são altamente permeáveis a quase todos os solutos do líquido extracelular, com exceção das proteínas. Portanto, os líquidos extracelulares estão constantemente em contato, de forma que o plasma e os líquidos intersticiais têm aproximadamente a mesma composição, exceto pelas proteínas em alta concentração no plasma.

Volume Sanguíneo

O sangue contém tanto o líquido extracelular (o líquido do plasma) como o líquido intracelular (o líquido nas hemácias). Entretanto, o sangue é considerado compartimento líquido em separado, por ter sua própria câmara, o sistema circulatório. O volume sanguíneo é particularmente importante no controle da dinâmica cardiovascular.

O volume sanguíneo médio no adulto representa em torno de 7% do peso corporal, aproximadamente 5 litros. Cerca de 60% do sangue é plasma e 40% são hemácias, porém esse percentual pode variar, consideravelmente, em diferentes pessoas dependendo de sexo, peso e outros fatores.

Hematócrito (Volume das Hemácias Empacotadas). O hematócrito é a fração do sangue representada pelas hemácias, determinada pela centrifugação do sangue num "tubo para hematócrito" até que as células fiquem compactadas no fundo do tubo. Como a centrífuga não compacta completamente todas as hemácias, cerca de 3% a 4% do plasma permanecem entre as células, e o verdadeiro hematócrito é apenas aproximadamente 96% do hematócrito medido.

Em homens, o hematócrito medido está normalmente em torno de 0,40, e nas mulheres, cerca de 0,36. Em pessoas com *anemia* grave, o hematócrito pode cair até 0,10, valor que põe risco à vida. Ao contrário, naquelas pessoas com condições nas quais existe excesso na produção de hemácias, produz-se uma *policitemia*. Nessas pessoas o valor do hematócrito pode aumentar para até 0,65.

CONSTITUINTES DOS LÍQUIDOS EXTRACELULAR E INTRACELULAR

Comparações da composição do líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, com o líquido intracelular são mostradas nas **Figuras** 25-2 e 25-3 e na Tabela 25-2.

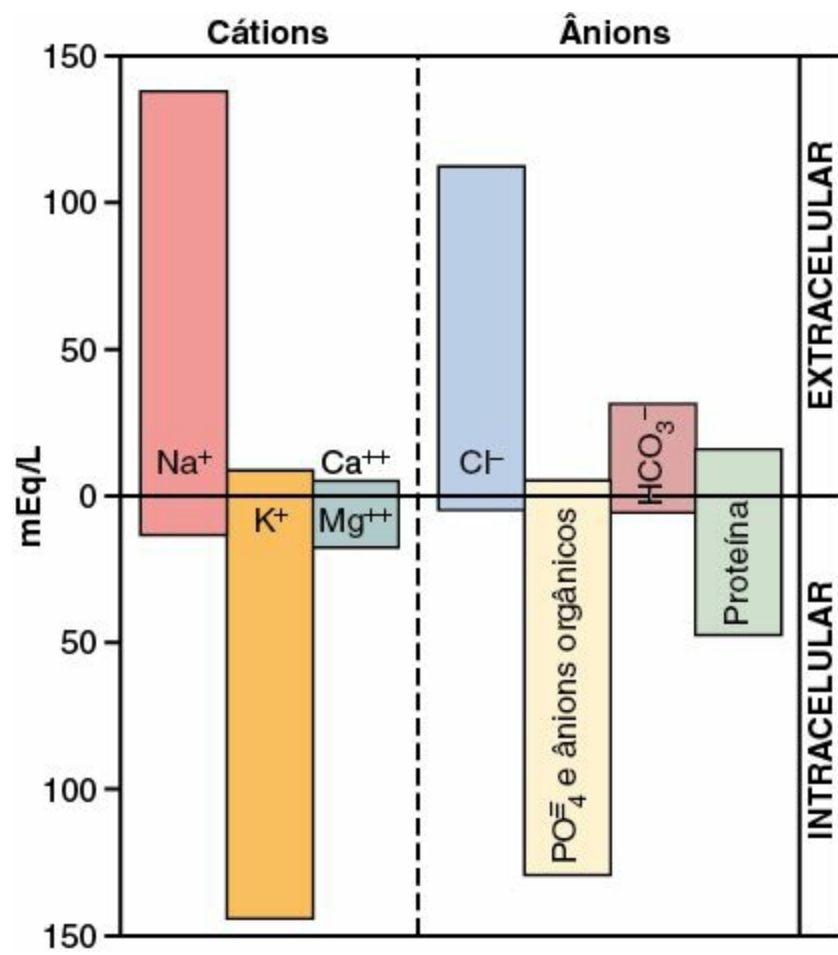



Figura 25-2. Principais cátions e ânions dos líquidos intra e extracelulares. As concentrações de Ca^{++} e Mg^{++} representam a soma desses dois íons. As concentrações mostradas representam o total de íons livres e íons complexados.

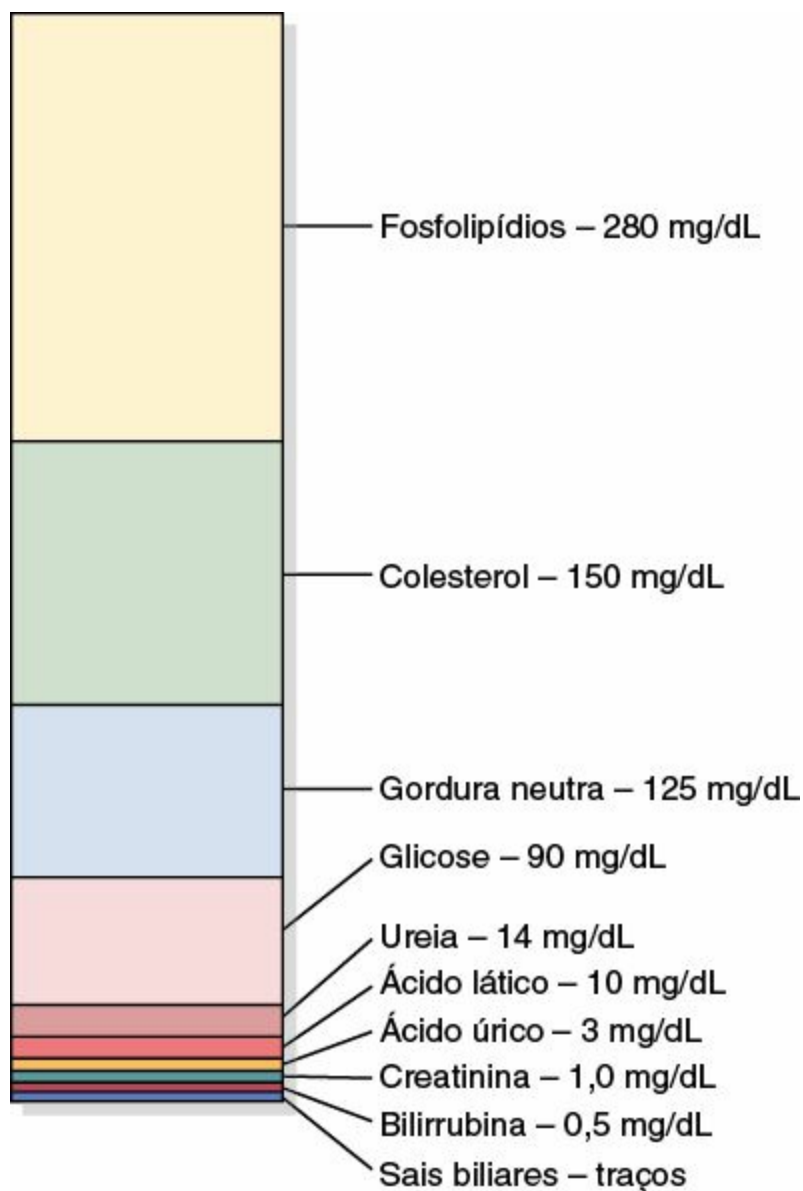



Figura 25-3. Não eletrólitos do plasma.

Tabela 25-2 Substâncias Osmolares nos Líquidos Intra e Extracelulares

	Plasma (mOsm/L H2O)	Intersticial (mOsm/L H2O)	Intracelular (mOsm/L H2O)
Na^+	142	139	14
K^+	4,2	4,0	140
Ca^{++}	1,3	1,2	0
Mg^{++}	0,8	0,7	20
Cl^-	106	108	4
HCO_3^-	24	28,3	10
HPO_4^-, $H_2PO_4^-$	2	2	11
SO_4^-	0,5	0,5	1
Fosfocreatina			45
Carnosina			14
Aminoácidos	2	2	8

Creatina	0,2	0,2	9
Lactato	1,2	1,2	1,5
Adenosina trifosfato			5
Hexose monofosfato			3,7
Glicose	5,6	5,6	
Proteína	1,2	0,2	4
Ureia	4	4	4
Outras	4,8	3,9	10
Total mOsm/L	299,8	300,8	301,2
Atividade osmolar corrigida (mOsm/L)	282,0	281,0	281,0
Pressão osmótica total a 37°C (mmHg)	5.441	5.423	5.423

As Composições Iônicas do Plasma e do Líquido Intersticial São Similares

O plasma e o líquido intersticial são separados apenas pela membrana capilar altamente permeável a íons, assim, suas composições iônicas são similares. A diferença mais importante, entre esses dois compartimentos, é a maior concentração de proteínas no plasma; em função dos capilares terem baixa permeabilidade às proteínas plasmáticas, somente pequena quantidade de proteína vaza para o espaço intersticial na maioria dos tecidos.

Em virtude do *efeito Donnan*, a concentração dos íons positivamente carregados (cátions) é pouco maior (em torno de 2%) no plasma do que no líquido intersticial. As proteínas do plasma têm carga negativa real no pH fisiológico. Em situação hipotética inicial, os cátions (íons carregados positivamente) estão presentes em igual concentração em ambos os lados da membrana, e os ânions (íons carregados negativamente) estão mais concentrados no interstício que no plasma, já que as proteínas dispõem de parte da carga negativa real. Por conseguinte, tendem a se ligar a cátions, como o sódio e o potássio, mantendo, assim, quantidades maiores desses íons no plasma, junto com as proteínas plasmáticas. Inversamente, os íons com carga negativa (ânions) tendem a manter concentrações pouco maiores no líquido intersticial que no plasma, visto que as cargas negativas das proteínas plasmáticas tendem a repelir os ânions com carga negativa. Por razões práticas, entretanto, as concentrações dos íons no líquido intersticial e no plasma são consideradas iguais.

Ainda referente à Figura 25-2, pode-se notar que o líquido extracelular, incluindo o plasma e o líquido intersticial, contém grandes quantidades de íons sódio e cloreto, quantidade razoavelmente grande de íons bicarbonato, mas somente pequena quantidade de íons potássio, cálcio, magnésio, fosfato e ácidos orgânicos.

A composição do líquido extracelular é cuidadosamente regulada por muitos mecanismos, mas, em especial, pelos rins, conforme discutido adiante. Essa regulação permite que as células permaneçam

continuamente banhadas por líquido que contém a concentração apropriada de eletrólitos e nutrientes para o funcionamento celular ideal.

Constituintes do líquido Intracelular

O líquido intracelular é separado do líquido extracelular pela membrana celular que é muito permeável à água, mas não é permeável à grande maioria dos eletrólitos existentes no corpo.

Em contraste com o líquido extracelular, o líquido intracelular contém somente pequena quantidade dos íons sódio e cloreto e quantidades ainda muito menores de íons cálcio. Entretanto, o líquido intracelular tem grande quantidade de íons potássio e fosfato, além de considerável quantidade de íons magnésio e sulfato, que existem normalmente em baixas concentrações no líquido extracelular. As células também têm grande quantidade de proteínas, quase quatro vezes mais do que no plasma.

MEDIDA DOS VOLUMES LÍQUIDOS NOS DIFERENTES COMPARTIMENTOS LÍQUIDO DO CORPO — O PRINCÍPIO INDICADOR-DILUIÇÃO

O volume de líquido em compartimento do corpo pode ser medido colocando-se substância indicadora nesse compartimento. Permitindo-se que o indicador se disperse igualmente por todo o líquido do compartimento, pode-se analisar, então, a diluição do indicador. A Figura 25-4 mostra o método “indicador-diluição”, que tem como objetivo a medida do volume do compartimento líquido. Esse método se baseia no princípio de conservação das massas, o que significa que a massa total de substância, após a dispersão no compartimento líquido, será a mesma massa total injetada no compartimento.

No exemplo mostrado na Figura 25-4, pequena quantidade de corante ou outra substância contida na seringa é injetada na câmara, e a substância se dispersa igualmente por todo o líquido da câmara. Amostra do líquido é retirada e a concentração é analisada química, fotoeletricamente, ou por outros métodos. Caso nenhuma das substâncias vaze para fora do compartimento, a massa total da substância no compartimento (Volume B × Concentração B) será igual à massa total injetada (Volume A × Concentração A). Por meio de simples reorganização da equação, pode-se calcular o volume desconhecido da câmara B.

$$\text{Volume B} = \frac{\text{Volume A} \times \text{Concentração A}}{\text{Concentração B}}$$

Observe que tudo que se precisa para esse cálculo é (1) a quantidade total do indicador injetado na câmara (o numerador da equação); e (2) a concentração do líquido na câmara após a substância ter se dispersado (o denominador).

Por exemplo, se 1 mililitro de solução contendo 10 mg/mL de corante for dispersado na câmara B e a concentração final nessa câmara for de 0,01 miligrama por mililitro de líquido, o volume desconhecido da câmara pode ser calculado da seguinte forma:

$$\text{Volume B} = \frac{1 \text{ mL} \times 10 \text{ mg/mL}}{0{,}01 \text{ mg/mL}} = 1.000 \text{ mL}$$

Esse método pode ser usado para medir o volume de praticamente qualquer compartimento do corpo desde que (1) o indicador se disperse igualmente por todo o compartimento; (2) o indicador só se disperse pelo compartimento de interesse; e (3) o indicador não seja metabolizado ou excretado. Se o indicador é metabolizado ou excretado, deve ser realizada uma correção relacionada à perda do indicador no corpo. Várias substâncias podem ser usadas para medir o volume de cada um dos diferentes líquidos do corpo.

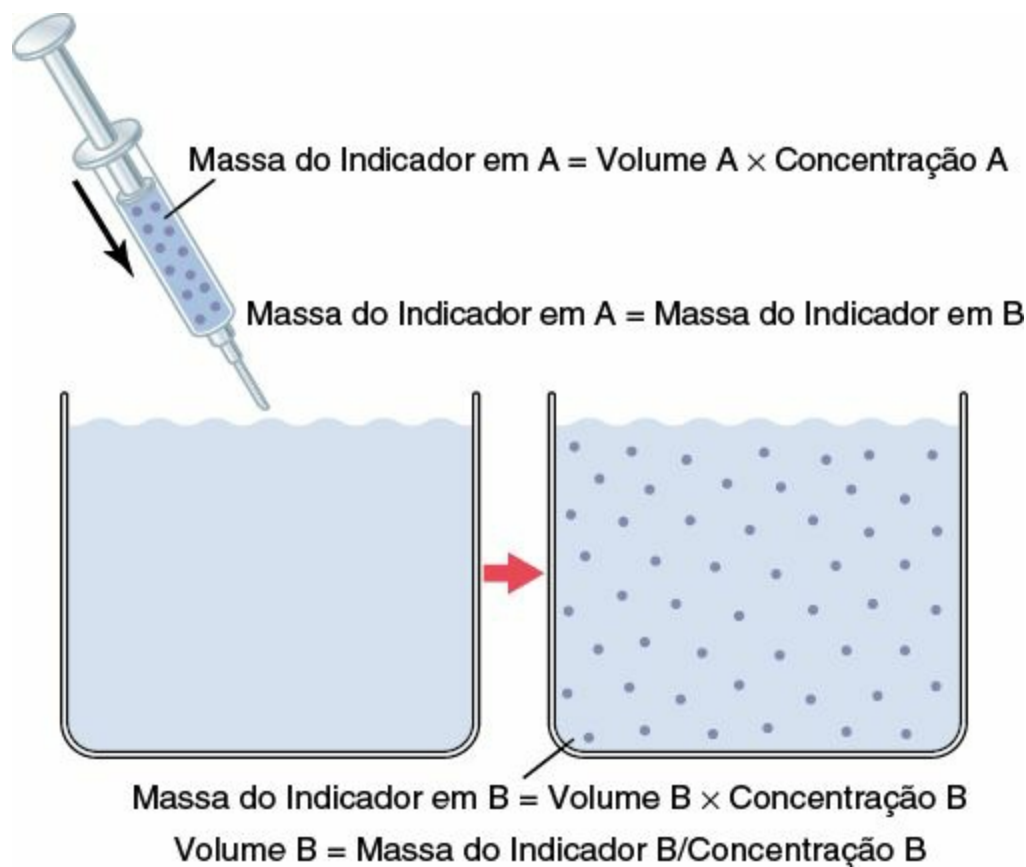



Figura 25-4. Método indicador-diluição para se medir o volume dos líquidos.

DETERMINAÇÃO DOS VOLUMES DOS COMPARTIMENTOS LÍQUIDOS ESPECÍFICOS DO CORPO

Medida da Água Total do Corpo. A água radioativa (trítio, ^3H_2O) ou a água pesada (deutério, ^2H_2O) podem ser utilizadas para medir a quantidade total de água do corpo. Essas formas de água se misturam à água total do corpo poucas horas após terem sido injetadas no sangue, e o princípio da

diluição pode ser usado para calcular a quantidade total de água no corpo (Tabela 25-3). Outra substância, utilizada para medir o volume total de água no corpo, é a *antipirina*, altamente lipossolúvel e pode rapidamente se difundir pelas membranas celulares e distribuir-se, uniformemente, pelos compartimentos intra e extracelulares.

Tabela 25-3 Medida dos Volumes dos Líquidos Corporais

Volume	Indicadores
Água corporal total	$^{3}H_2O$, $^{2}H_2O$, antipirina
Líquido extracelular	^{22}Na, ^{125}I-iotalamato, tiossulfato, inulina
Líquido intracelular	(Calculado como água corporal total – Volume de líquido extracelular)
Volume plasmático	^{125}I-albumina, corante azul de Evans (T-1824)
Volume sanguíneo	Eritrócitos marcados com ^{51}Cr, ou calculado da seguinte maneira: Volume plasmático/(1 – hematócrito)
Líquido intersticial	(Calculado da seguinte maneira: Volume do líquido extracelular − Volume plasmático)

Medida do Volume Líquido Extracelular. O volume do líquido extracelular pode ser estimado usando-se qualquer uma das muitas substâncias que se dispersam no plasma e no líquido intersticial, porém que não seja permeável pela membrana celular. Elas incluem sódio radioativo, cloreto radioativo, iotalamato radioativo, íon tiossulfato e inulina. Quando qualquer uma dessas substâncias é injetada no sangue, ocorre sua dispersão por quase completamente todo o líquido extracelular, em período de 30 a 60 minutos. Algumas dessas substâncias, entretanto, podem se difundir pelas células, em pequenas quantidades, por exemplo, o sódio radioativo. Por essa razão, fala-se frequentemente do *espaço do sódio* ou do *espaço da inulina*, em vez de chamar medida do volume extracelular real.

Cálculo do Volume Intracelular. O volume intracelular não pode ser medido diretamente. Porém, pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume intracelular} = \text{Água total do corpo} - \text{Volume extracelular}$$

Medida do Volume do Plasma. Para medir o volume do plasma, a substância a ser usada não deve prontamente permear através das membranas capilares, mas sim permanecer no sistema vascular após a injeção. Uma das substâncias mais comumente utilizadas para medir o volume do plasma é a albumina sérica marcada com o iodo radioativo (^{125}I-albumina). Ainda, corantes que rapidamente se ligam às proteínas do plasma, por exemplo, o *corante azul de Evans* (também conhecido por *T-1824*), podem ser usados para medir o volume do plasma.

Cálculo do Volume de Líquido Intersticial. O volume de líquido intersticial não pode ser

medido diretamente, mas pode ser calculado da seguinte maneira:

$$\text{Volume de líquido intersticial} = \text{Volume do líquido extracelular} - \text{Volume do plasma}$$

Medida do Volume Sanguíneo. Caso o volume do plasma tenha sido medido pelos métodos descritos antes, o volume sanguíneo também pode ser calculado sabendo-se o valor do *hematócrito* (a fração do volume sanguíneo total composto por células), usando-se a seguinte equação:

$$\text{Volume sanguíneo total} = \frac{\text{Volume plasmático}}{1 - \text{hematócrito}}$$

Por exemplo, se o volume do plasma é de 3 litros e o hematócrito é 0,40, o volume total sanguíneo poderia ser calculado da seguinte maneira

$$\frac{3 \text{ litros}}{1 - 0{,}4} = 5 \text{ litros}$$

Outra maneira de medir o volume sanguíneo é injetando hemácias marcadas com material radioativo na circulação. Após a dispersão das hemácias em toda a circulação, a radioatividade de amostra do sangue pode ser medida, e o volume total de sangue pode ser calculado usando-se o princípio indicador-diluição. Uma substância frequentemente utilizada para marcar as hemácias é o cromo radioativo (^{51}Cr), que se liga fortemente às hemácias.

REGULAÇÃO DA TROCA DE LÍQUIDOS E EQUILÍBRIO OSMÓTICO ENTRE OS LÍQUIDOS INTRA E EXTRACELULARES

Problema frequente no tratamento de pacientes seriamente doentes é a manutenção da composição adequada em um ou ambos os compartimentos intra e extracelulares. Como discutido no Capítulo 16 e mais adiante neste Capítulo, as quantidades relativas de líquido extracelular, distribuídas entre o plasma e os espaços intersticiais, são determinadas principalmente pelo equilíbrio das forças hidrostáticas e coloidosmóticas, através das membranas capilares.

A distribuição dos líquidos entre os compartimentos intra e extracelulares, em contraste, é determinada, sobretudo, pelo efeito osmótico de solutos menores — especialmente sódio, cloreto e outros eletrólitos — agindo através da membrana celular. A razão para isso é que as membranas celulares são muito permeáveis à água, mas relativamente impermeáveis a íons menores que a água, tais como sódio e cloreto. Portanto, a água se move rapidamente através da membrana celular e o líquido intracelular permanece isotônico em relação ao líquido extracelular.

Na próxima seção, discutiremos as inter-relações entre os volumes dos líquidos intra e extracelulares e os fatores osmóticos que podem causar movimento de líquidos entre esses dois

compartimentos.

Princípios Básicos da Osmose e da Pressão Osmótica

O princípio básico da osmose e da pressão osmótica foi apresentado no Capítulo 4. Portanto, iremos revisar aqui somente os aspectos mais importantes desses princípios, conforme se apliquem à regulação do volume.

Devido às membranas celulares serem relativamente impermeáveis para a maioria dos solutos, mas muito permeáveis à água (*i. e.*, são seletivamente permeáveis), sempre que existir maior concentração de soluto de um lado da membrana celular a água se difunde pela membrana em direção ao lado de maior concentração de soluto. Dessa maneira, se o soluto, por exemplo, o cloreto de sódio for adicionado ao líquido extracelular, rapidamente ocorrerá difusão de água através da membrana celular, da célula para o líquido extracelular, até que a concentração de água em ambos os lados da membrana se igualem. Inversamente, se o soluto como o cloreto de sódio for removido do líquido extracelular ocorrerá difusão de água do líquido extracelular através das membranas celulares e para as células. A intensidade da difusão da água é conhecida como *intensidade da osmose*.

Osmolalidade e Osmolaridade. A concentração osmolar de uma solução é chamada *osmolalidade* quando a concentração é expressa em *osmóis por quilograma de água*; já essa concentração expressa em *osmóis por litro de solução* é conhecida por *osmolaridade*. Em soluções diluídas, por exemplo, os líquidos corporais, esses dois termos podem ser utilizados quase como sinônimos, porque suas diferenças são muito pequenas. Na maioria dos casos, é mais fácil de se expressar a quantidade de líquidos corporais em litros de líquido do que em quilogramas de água. Portanto, a maioria dos cálculos usados clinicamente e os cálculos expressos nos próximos Capítulos são baseados muito mais na osmolaridade que na osmolalidade.

Cálculo da Osmolaridade e Pressão Osmótica de uma Solução. Utilizando-se a lei de van't Hoff, pode-se calcular a pressão osmótica potencial de uma solução, assumindo que a membrana celular é impermeável ao soluto.

Por exemplo, a pressão osmótica de solução de cloreto de sódio a 0,9% é calculada da seguinte forma: solução de cloreto de sódio a 0,9% significa que existe 0,9 grama de cloreto de sódio por 100 mililitros de solução, ou 9 g/L. Em razão do peso molecular do cloreto de sódio ser 58,5 g/mol, a molaridade da solução é 9 g/L divididos por 58,5 g/mol, ou algo em torno de 0,154 mol/L. Devido a cada molécula de cloreto de sódio ser igual a 2 osmóis, a osmolaridade da solução é 0,154 × 2, ou 0,308 Osm/L. Portanto, a osmolaridade dessa solução é 308 mOsm/L. A pressão osmótica potencial dessa solução seria 308 mOsm/L × 19,3 mmHg/mOsm/L, ou 5.944 mmHg.

Esse cálculo é somente aproximado, porque os íons cloreto e sódio não se comportam de modo totalmente independente na solução, por causa da atração interiônica existente entre eles. Podem-se corrigir esses desvios existentes ao se utilizar a lei de van't Hoff e o fator de correção conhecido por *coeficiente osmótico*. Para o cloreto de sódio, o coeficiente osmótico é em torno de 0,93. Logo, a osmolaridade real de uma solução de cloreto de sódio a 0,9% é 308 × 0,93, ou cerca de 286 mOsm/L. Por questões práticas, os coeficientes osmóticos de diferentes solutos são algumas vezes ignorados ao se determinar a osmolaridade e a pressão osmótica de soluções fisiológicas.

Osmolaridade dos Líquidos Corporais. Retornando à Tabela 25-2, observe a osmolaridade aproximada de várias substâncias osmoticamente ativas no plasma, no líquido intersticial e no líquido intracelular. Observe que quase 80% da osmolaridade total do líquido intersticial e do plasma são devidos aos íons sódio e cloreto, enquanto para o líquido intracelular quase a metade da osmolaridade é devida aos íons potássio, e o restante é dividido entre as muitas outras substâncias intracelulares.

Como mostra a Tabela 25-2, a osmolaridade total de cada um dos três compartimentos fica em torno de 300 mOms/L, sendo a osmolaridade do plasma em torno de 1 mOsm/L maior que nos líquidos intersticial e intracelular. Essa pequena diferença entre a osmolaridade do plasma e do líquido intersticial é causada pelos efeitos osmóticos das proteínas do plasma, que mantêm pressão osmótica nos capilares cerca de 20 mmHg maior do que nos espaços intersticiais adjacentes, como discutido no Capítulo 16.

Atividade Osmolar Corrigida dos Líquidos Corporais. Na parte inferior da Tabela 25-2 são mostradas as *atividades osmolares corrigidas* do plasma, do líquido intersticial e do líquido intracelular. A razão para essas correções é que os cátions e os ânions na solução exercem atração interiônica que pode causar discreta redução na "atividade osmótica" da substância dissolvida.

O Equilíbrio Osmótico É Mantido Entre os líquidos Intra e Extracelulares

Altas pressões osmóticas podem ser desenvolvidas através da membrana celular, com alterações relativamente pequenas da concentração de solutos do líquido extracelular. Como discutido antes, para cada miliosmol no gradiente de concentração de *soluto impermeante* na membrana, 19,3 mmHg de pressão osmótica são aplicados à membrana celular. Caso a membrana celular seja exposta à água pura e a osmolaridade do líquido intracelular seja de 282 mOsm/L, a pressão osmótica potencial, que pode se desenvolver de um lado a outro da membrana celular, é maior que 5.400 mmHg. Isto demonstra a enorme força que pode mover a água através da membrana celular quando os líquidos intra e extracelulares não estão em equilíbrio osmótico. Como resultado dessas forças, alterações relativamente pequenas na concentração de solutos impermeantes do líquido extracelular podem

causar grandes alterações no volume da célula.

Líquidos Isotônicos, Hipotônicos e Hipertônicos. O efeito de diferentes concentrações de solutos impermeantes do líquido extracelular sobre o volume das células é mostrado na Figura 25-5. Se a célula for colocada em solução de solutos impermeantes com osmolaridade de 282 mOsm/L, a célula não terá seu volume alterado, pois as concentrações de água, nos líquidos intra e extracelulares, são iguais e os solutos não podem entrar ou sair da célula. Tal solução é dita *isotônica* por não alterar o volume das células. Exemplos de soluções isotônicas incluem a solução de cloreto de sódio a 0,9% ou a solução de glicose a 5%. Essas soluções são importantes na medicina clínica por poderem ser infundidas no sangue sem risco de perturbar o equilíbrio osmótico entre os líquidos intra e extracelulares.

Se a célula for colocada em solução *hipotônica*, com concentração de solutos impermeantes (< 282 mOsm/L), a água se difundirá do líquido extracelular para a célula, causando inchamento; a água continuará a se difundir pela célula diluindo o líquido intracelular até que este se torne isotônico em relação ao extracelular. Caso o inchamento da célula ultrapasse a capacidade de distensão da membrana, esta se rompe. Soluções de cloreto de sódio com concentração menor do que 0,9% são hipotônicas.

Se a célula for colocada em solução *hipertônica*, com concentração maior de solutos impermeantes que o líquido intracelular, água sairá da célula para o líquido extracelular, concentrando o líquido intracelular e diluindo o líquido extracelular. Nesse caso, a célula encolherá até que a osmolaridade do líquido intracelular se iguale à do meio extracelular. As soluções de cloreto de sódio maiores do que 0,9% são hipertônicas.

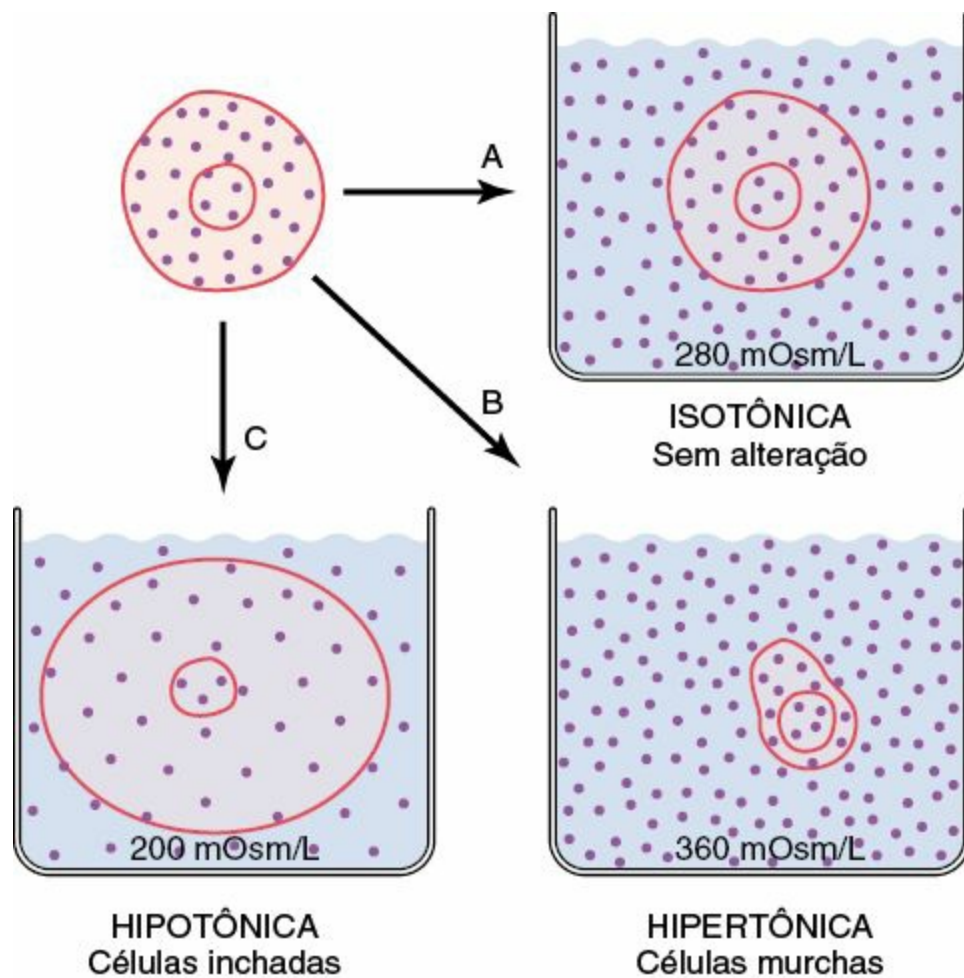



Figura 25-5. Efeitos de soluções isotônica (*A*), hipertônica (*B*) e hipotônica (*C*) sobre o volume das células.

Líquidos Isosmóticos, Hiperosmóticos e Hipo-osmóticos. Os termos *isotônico*, *hipotônico* e *hipertônico* referem-se às soluções que causarão alterações do volume celular. A tonicidade de uma solução depende de sua concentração de solutos impermeantes. Entretanto, alguns solutos podem permear a membrana celular. Soluções com a mesma osmolaridade que a célula são ditas *isosmóticas*, independentemente do soluto poder penetrar na membrana celular.

Os termos *hiperosmótico* e *hipo-osmótico* referem-se às soluções com maior e menor osmolaridade, respectivamente, em relação à do líquido extracelular normal, se os solutos não forem permeantes. Soluções com substâncias muito permeantes, como a ureia, podem causar alterações transitórias no volume dos líquidos intra e extracelulares, porém, dado tempo suficiente, as concentrações das duas substâncias finalmente se igualam nos dois compartimentos e apresentam pouco efeito sobre o volume intracelular, sob condições de estado estável.

O Equilíbrio Osmótico Entre os Líquidos Intra e Extracelulares É Rapidamente Atingido. A transferência de líquido, através da membrana celular, ocorre tão rapidamente que qualquer diferença de osmolaridade entre esses dois compartimentos é em geral corrigida em segundos ou, no máximo, em minutos. Esse movimento rápido da água, através da membrana, não significa que o equilíbrio completo seja atingido entre os compartimentos intra e extracelulares de

todo o corpo neste curto período. Isto porque o líquido geralmente entra no corpo pelo tubo digestivo e deve ser transportado pelo sangue para todos os tecidos antes que o equilíbrio osmótico completo possa ocorrer. Em geral, são necessários cerca de 30 minutos para que seja alcançado o equilíbrio osmótico em todo o corpo depois de se ingerir água.

VOLUME E OSMOLALIDADE DOS LÍQUIDOS EXTRA E INTRACELULARES EM ESTADOS ANORMAIS

Alguns fatores que podem causar alteração considerável nos volumes dos líquidos extra e intracelulares são o excesso da ingestão ou a retenção renal de água, a desidratação, a infusão intravenosa de diferentes tipos de soluções, a perda de grandes quantidades de líquido pelo trato gastrointestinal e a perda de quantidades anormais de líquidos através do suor ou dos rins.

Podem-se calcular as alterações nos volumes dos líquidos intra e extracelulares e o tipo de terapia que deve ser instituída se os seguintes princípios básicos forem considerados:

1. *A água se move rapidamente de um lado ao outro da membrana celular*; portanto, as osmolaridades dos líquidos intra e extracelulares permanecem exatamente iguais entre si, exceto por poucos minutos após alterações da osmolaridade de um dos compartimentos.
2. *As membranas celulares são quase completamente impermeáveis a muitos solutos*, como sódio e cloro; portanto, o número de osmóis do líquido extracelular e intracelular geralmente permanece constante salvo casos em que solutos são adicionados ou retirados do compartimento extracelular.

Considerando esses princípios básicos, podemos analisar os efeitos de diferentes condições dos volumes e das osmolaridades dos líquidos intra e extracelulares.

Efeito da Adição de Solução Salina ao líquido Extracelular

Se a solução salina *isotônica* for adicionada ao compartimento de líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular não se altera; portanto, não ocorre osmose através das membranas celulares. O único efeito é o aumento no volume do líquido extracelular (Fig. 25-6A). O sódio e o cloreto se mantêm basicamente no líquido extracelular, porque a membrana celular se comporta como se ela fosse praticamente impermeável ao cloreto de sódio.

Se a solução *hipertônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade extracelular aumenta e causa osmose de água das células para o compartimento extracelular (Fig. 25-6B). Ainda, quase todo o cloreto de sódio adicionado permanece no compartimento extracelular, e a difusão de líquido das células para o espaço extracelular para alcançar o equilíbrio osmótico. O efeito real é aumento no volume extracelular (maior do que o volume de líquido adicionado), redução no volume intracelular, e aumento na osmolaridade de ambos os compartimentos.

Se a solução *hipotônica* é adicionada ao líquido extracelular, a osmolaridade do líquido extracelular diminui e parte da água extracelular se difunde por osmose para as células, até que os compartimentos intra e extracelulares tenham a mesma osmolaridade (Fig. 25-6C). Ambos os volumes, intracelular e extracelular, aumentam quando se adiciona líquido hipotônico, embora o volume intracelular aumente em maior grau.

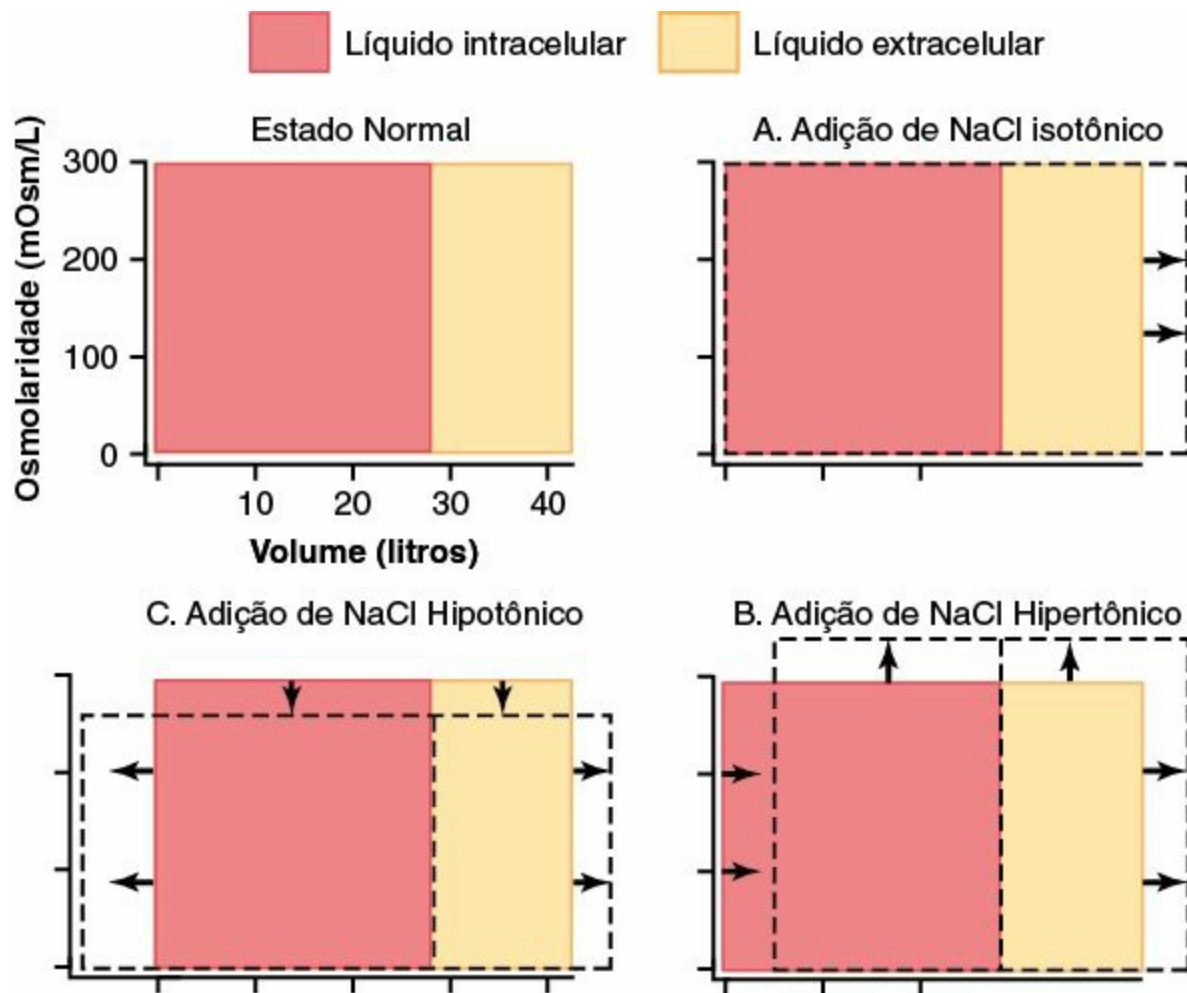



Figura 25-6. Efeito da adição de soluções isotônicas, hipertônicas e hipotônicas ao líquido extracelular após o equilíbrio osmótico ser atingido. O estado normal é indicado pelas linhas contínuas, e as alterações do normal são mostradas pelas linhas tracejadas. O volume dos líquidos dos compartimentos intra e extracelulares é mostrado na abscissa de cada diagrama, e as osmolaridades desses compartimentos são mostradas nas ordenadas.

Cálculo de Deslocamento de Líquido e das Osmolaridades após Infusão de Solução Salina Hipertônica. Podemos calcular os efeitos sequenciais da infusão de soluções diferentes nos volumes dos líquidos extra e intracelulares e nas suas osmolaridades. Por exemplo, se 2 litros de solução hipertônica de cloreto de sódio a 3,0% forem infundidos em paciente de 70 quilos, cuja osmolaridade inicial do plasma é de 280 mOsm/L, qual poderia ser o volume dos líquidos extra e intracelulares e as respectivas osmolaridades após o equilíbrio osmótico ser atingido?

O primeiro passo é calcular as condições iniciais, incluindo o volume, a concentração e o total de miliosmóis em cada compartimento. Assumindo-se que o volume do líquido extracelular é 20% do peso corporal e o volume do líquido intracelular é de 40% do peso corporal, os seguintes volumes e

concentrações podem ser calculados.

Passo 1. Condições Iniciais

	Volume (Litros)	Concentração (mOsm/L)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	14	280	3.920
Líquido intracelular	28	280	7.840
Total de líquido corporal	42	280	11.760

Calcula-se então o total de miliosmóis adicionados ao líquido extracelular em 2 litros de cloreto de sódio a 3,0%. Solução a 3,0% significa que existem 3,0 g/100 mL, ou 30 gramas de cloreto de sódio por litro. Como o peso molecular do cloreto de sódio é 58,5 g/mol, essa solução tem cerca de 0,5128 mol de cloreto de sódio por litro de solução. Para 2 litros de solução, tem-se 1,0256 mol de cloreto de sódio. Em 1 mol de cloreto de sódio temos quase 2 osmóis (o cloreto de sódio tem duas partículas osmoticamente ativas por mol), portanto, o efeito real da adição de 2 litros dessa solução é a adição de 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio ao líquido extracelular.

No Passo 2, calcularemos o efeito instantâneo de se adicionar 2.051 miliosmóis de cloreto de sódio em volume de 2 litros ao líquido extracelular. Não ocorrerá nenhuma alteração da concentração ou no volume do *líquido intracelular*, e não ocorrerá equilíbrio osmótico. O *líquido extracelular*, entretanto, terá quantidade adicional de 2.051 miliosmóis no soluto total, perfazendo o total de 5.791 miliosmóis. Como agora o compartimento extracelular tem 16 litros de volume, a concentração pode ser calculada pela divisão 5.791 miliosmóis por 16 litros, o que aumenta a concentração de miliosmóis para 373 mOsm/L. Dessa maneira, os novos valores são os seguintes.

Passo 2. Efeito Instantâneo de Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0%

	Volume (Litros)	Concentração (mOsm/L)	Total (mOsm)
Líquido extracelular	16	373	5.971
Líquido intracelular	28	280	7.840
Total de líquido corporal	44	Sem equilíbrio	13.811

No terceiro passo, calculamos os volumes e as concentrações que ocorreriam após o equilíbrio osmótico ser atingido em poucos minutos. Nesse caso, as concentrações, nos compartimentos dos líquidos intra e extracelulares são iguais e podem ser calculadas pela divisão do total de miliosmóis do corpo, 13.811, pelo volume total, que agora é de 44 litros. Esse cálculo resulta em concentração de 313,9 mOsm/L. Portanto, todos os compartimentos de líquido corporal terão essa mesma concentração após o equilíbrio osmótico. Assumindo-se que soluto ou água não tenham sido perdidos

pelo corpo e que não houve movimento de cloreto de sódio, para fora ou para dentro das células, pode-se, então, calcular o volume dos compartimentos intra e extracelulares. O volume do fluido intracelular é calculado dividindo-se o total de miliosmóis no líquido intracelular (7.840) pela concentração (313,9 mOsm/L), resultando em volume de 24,98 litros. O volume de líquido extracelular é calculado mediante divisão do total de miliosmóis no líquido extracelular (5.971) pela concentração (313,9 mOsm/L), o que resulta em volume de 19,02 litros. Novamente, esses cálculos são baseados na hipótese de que o cloreto de sódio adicionado ao líquido extracelular permanece nesse compartimento, não se movendo para dentro das células.

Passo 3. Efeito da Adição de 2 Litros de Cloreto de Sódio a 3,0% após o Equilíbrio Osmótico

	Volume (Litros)	**Concentração (mOsm/L)**	**Total (mOsm)**
Líquido extracelular	19,02	313,9	5.971
Líquido intracelular	24,98	313,9	7.840
Total de líquido corporal	44,0	313,9	13.811

Assim, pode-se perceber que a adição de 2 litros de solução hipertônica de cloreto de sódio causa aumento por mais de 5 litros no volume do líquido extracelular, enquanto diminui o volume do líquido intracelular por mais de 3 litros.

Esse método para se calcular as alterações nos volume dos líquidos intra e extracelulares e nas osmolaridades pode ser aplicado praticamente a qualquer problema clínico de regulação no volume dos líquidos. O leitor deve conhecer bastante tais cálculos, porque a compreensão dos aspectos matemáticos do equilíbrio osmótico entre os compartimentos dos líquidos intra e extracelulares é fundamental para o entendimento de quase todas as anormalidades dos líquidos corporais e seus tratamentos.

GLICOSE E OUTRAS SOLUÇÕES ADMINISTRADAS COM OBJETIVO NUTRICIONAL

Muitos tipos de soluções são administrados por via intravenosa para proporcionar nutrição a pessoas que não podem ingerir quantidades adequadas de nutrientes. As soluções de glicose são muito utilizadas, e as soluções de aminoácidos e de gordura homogeneizada são utilizadas em menor escala. Quando essas soluções são administradas, suas concentrações de substâncias osmoticamente ativas são, em geral, ajustadas aproximadamente à isotonicidade, ou são infundidas de forma lenta para que não perturbem consideravelmente o equilíbrio osmótico dos líquidos corporais. Depois que a glicose ou outros nutrientes são metabolizados, excesso de água ainda permanece, em particular, se for ingerido líquido adicional. Nas condições normais, os rins excretam isso na forma de urina muito

diluída. O resultado final, portanto, é a adição de apenas nutrientes ao corpo.

Frequentemente, para tratar a desidratação é utilizada uma solução de glicose a 5%, que é quase isosmótica. Como a solução é isosmótica, pode ser infundida por via intravenosa sem provocar inchamento das hemácias, como ocorreria com uma infusão de água pura. Uma vez que a glicose em solução é rapidamente transportada para as células e metabolizada, a infusão de uma solução de glicose a 5% reduz a osmolaridade do líquido extracelular e, em consequência, ajuda a corrigir o aumento na osmolaridade do líquido extracelular associada à desidratação.

ANORMALIDADES CLÍNICAS DA REGULAÇÃO DO VOLUME DE LÍQUIDOS: HIPO E HIPERNATREMIA

Uma medida disponível ao médico para avaliação do *status* dos líquidos do paciente é a concentração de sódio no plasma. A osmolaridade do plasma não é medida rotineiramente, mas, em razão do sódio e de seus ânions associados (principalmente o cloreto) contabilizarem mais de 90% do soluto do líquido extracelular, a concentração de sódio no plasma é indicador razoável da osmolaridade do plasma sob várias condições. Quando a concentração de sódio no plasma é reduzida por mais do que alguns miliequivalentes abaixo do normal (cerca de 142 mEq/L), o indivíduo tem *hiponatremia*. Quando a concentração de sódio no plasma está alta, acima do normal, o indivíduo tem *hipernatremia*.

Causas de Hiponatremia: Excesso de Água ou Perda de Sódio

A redução da concentração plasmática de sódio pode resultar da perda de cloreto de sódio do líquido extracelular ou de adição excessiva de água ao líquido extracelular (Tabela 25-4). A perda primária de cloreto de sódio geralmente resulta em *hiponatremia–desidratação* e é associada à redução do volume do líquido extracelular. As condições que podem causar hiponatremia, pela perda do cloreto de sódio, incluem a *diarreia* e o *vômito*. *O uso excessivo de diuréticos* que inibem a reabsorção de sódio nos túbulos renais e certos tipos de doenças renais, em que ocorre excreção excessiva de sódio, pode causar graus moderados de hiponatremia. Por fim, a *doença de Addison*, que causa a diminuição da secreção de aldosterona e, assim, diminui a reabsorção tubular renal de sódio, pode ocasionar grau moderado de hiponatremia.

A hiponatremia também pode ser associada à retenção excessiva de água, que dilui o sódio do líquido extracelular, condição referida como *hiponatremia–hiperidratação*. Por exemplo, a *secreção excessiva de hormônio antidiurético*, que faz com que os túbulos renais reabsorvam mais água, pode levar a hiponatremia e hiperidratação.

Tabela 25-4 Anormalidades na Regulação do Volume dos Líquidos Corporais: Hipo e Hipernatremia

Anormalidade	Causa	Concentração Plasmática de Na^+	Volume de Líquido Extracelular	Volume de Líquido intracelular
Desidratação-hiponatremia	Insuficiência adrenal; uso abusivo de diuréticos	↓	↓	↑
Hiperidratação-hiponatremia	Excesso de ADH (SIADH); tumor broncogênico	↓	↑	↑
Desidratação-hipernatremia	Diabetes insípido; sudorese excessiva	↑	↓	↓
Hiperidratação-hipernatremia	Síndrome de Cushing; aldosteronismo primário	↑	↑	↓

ADH, hormônio antidiurético; SIADH, síndrome da secreção inapropriada de ADH.

Consequências da Hiponatremia: Inchaço Celular

Variações rápidas no volume celular, como resultado de hiponatremia, podem apresentar efeitos intensos nos tecidos e na função dos órgãos, especialmente no cérebro. A redução rápida no sódio plasmático, por exemplo, pode causar edema das células cerebrais e sintomas neurológicos que incluem dor de cabeça, náusea, letargia e desorientação. Se a concentração plasmática de sódio cair rapidamente para abaixo de 115 a 120 mmol/L, o inchaço celular pode acarretar convulsões, coma, dano cerebral permanente e morte. Devido à rigidez do crânio, o cérebro não pode aumentar seu volume por mais de 10% sem que seja forçado o pescoço (*herniação*), que pode levar a lesão cerebral permanente e morte.

Quando a hiponatremia se desenvolve lentamente por diversos dias, o cérebro e outros tecidos respondem transportando sódio, cloreto, potássio e solutos orgânicos, tais como glutamato, das células para o compartimento extracelular. Essa resposta atenua o fluxo osmótico de água para a célula e o inchaço dos tecidos (Fig. 25-7).

O transporte de solutos pelas células, durante o desenvolvimento lento de hiponatremia, no entanto, pode fazer com que o cérebro fique mais vulnerável se a hiponatremia for corrigida muito rapidamente. Quando soluções hipertônicas são adicionadas muito rapidamente para corrigir a hiponatremia, essa intervenção pode ultrapassar a capacidade do cérebro de recuperar a perda de solutos das células e pode provocar lesão osmótica dos neurônios, associada à *dismienilização*, perda da bainha de mielina dos nervos. Essa dismienilização dos neurônios, mediada por osmose, pode ser evitada pela limitação da correção da hiponatremia crônica, para menos de 10 a 12 mmol/L em 24 horas e para menos de 18 mmol/L em 48 horas. Essa lenta correção permite ao cérebro a recuperação dos osmoles perdidos, que ocorreu como resultado da adaptação à hiponatremia crônica.

Hiponatremia é a causa mais comum de distúrbios eletrolíticos encontrados na prática clínica e pode acontecer acima de 15% a 25% dos pacientes hospitalizados.

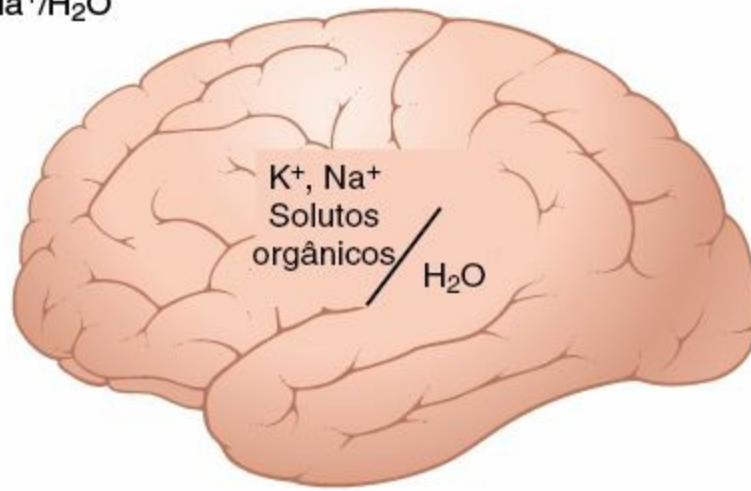
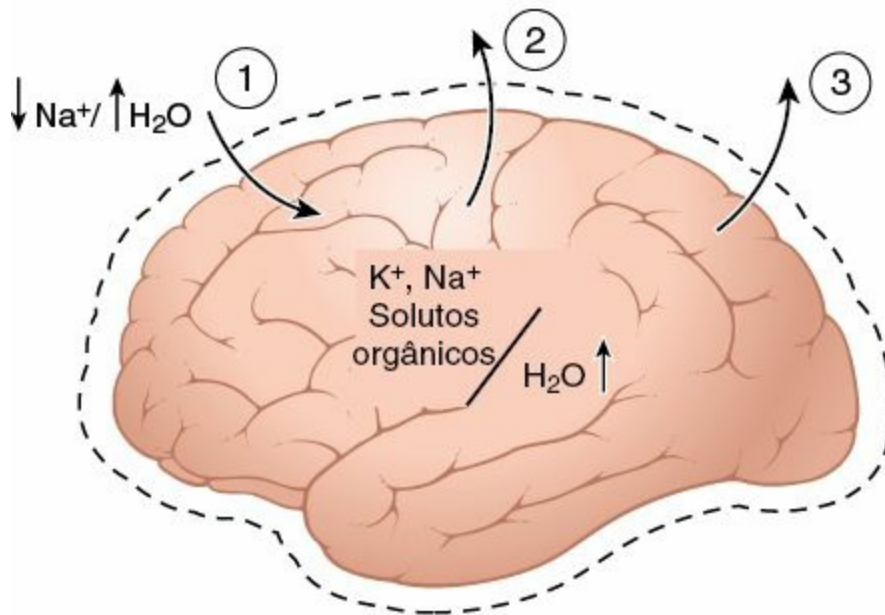
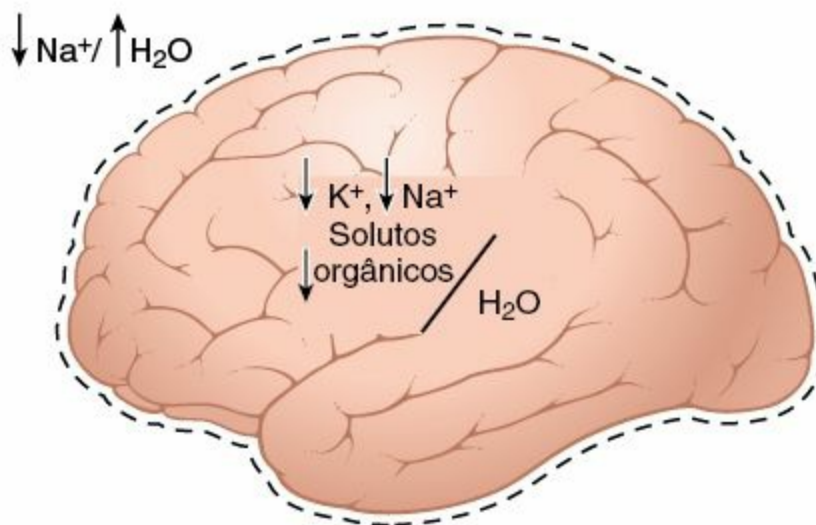



Figura 25-7. Regulação do volume da célula cerebral durante hiponatremia. Durante hiponatremia, causada pela perda de Na^+ ou excesso de H_2O, ocorre difusão de H_2O para as células (*1*) e inchaço do tecido cerebral (indicado pelas *linhas tracejadas*). Esse processo estimula o transporte de Na^+, K^+ e solutos orgânicos para fora da célula (*2*), que, então,

ocasiona difusão de água para fora das células (*3*). Com hiponatremia crônica, o inchaço cerebral é atenuado pelo transporte de solutos das células.

Causas de Hipernatremia: Perda de Água ou Excesso de Sódio

O aumento da concentração de sódio no plasma, que causa também elevação da osmolaridade, pode ser devido tanto à perda de água do líquido extracelular, concentrando íons sódio, ou a excesso de sódio no líquido extracelular. A perda primária de água do líquido extracelular resulta em *hipernatremia e desidratação*. Essa condição pode decorrer de deficiência da secreção do hormônio antidiurético que é necessário para que os rins conservem a água no corpo. Como resultado dos baixos níveis de hormônio antidiurético, os rins excretam grandes quantidades de urina diluída (distúrbio conhecido como *diabetes insípido "central"*), ocasionando desidratação e aumento da concentração do cloreto de sódio no líquido extracelular. Em certos tipos de doenças renais, os rins não respondem ao hormônio antidiurético, acarretando também o tipo de *diabetes insípido nefrogênico*. A causa mais comum da hipernatremia, associada à redução do volume do líquido extracelular, é a simples *desidratação* gerada pelo menor ganho que a perda de água pelo corpo, o que pode ocorrer com o suor durante exercícios pesados e prolongados.

A hipernatremia pode também ocorrer como resultado da adição excessiva de cloreto de sódio ao líquido extracelular. Isso geralmente resulta em *hipernatremia-hiperidratação*, porque o excesso de cloreto de sódio extracelular costuma estar associado a, no mínimo, algum grau de retenção de água pelos rins. Por exemplo, a *secreção excessiva de aldosterona, que retém sódio*, pode causar discreto grau de hipernatremia e hiperidratação. A razão, pela qual a hipernatremia não é tão grave, é que a retenção de sódio causada pelo aumento da secreção de aldosterona estimula também a secreção de hormônio antidiurético e faz com que os rins reabsorvam grandes quantidades de água.

Portanto, depois de observadas as anormalidades da concentração de sódio plasmática e, antes de se instituir terapia adequada, devemos considerar a causa do distúrbio na concentração plasmática de sódio: se perda ou ganho primário de sódio, ou perda ou ganho primário de água.

Consequências da Hipernatremia: Murchamento Celular

Hipernatremia é muito menos comum do que a hiponatremia, e sintomas graves geralmente ocorrem apenas com o aumento rápido e muito alto da concentração plasmática de sódio para valores acima de 158 a 160 mmol/L. A razão para esse fenômeno é que a hipernatremia promove sede intensa e estimula a secreção de hormônio antidiurético, que protege contra grande aumento de sódio no plasma e no líquido extracelular, como discutido no Capítulo 29. Porém, a hipernatremia grave pode se dar em pacientes com lesões hipotalâmicas que comprometem seu sentido de sede, em crianças que podem não ter acesso imediato a água, ou pacientes idosos com estado mental alterado, ou em

pessoas com diabetes insípido.

Correção da hipernatremia pode ser alcançada pela administração de cloreto de sódio hipo-osmótico ou soluções de dextrose. No entanto, é prudente corrigir a hipernatremia lentamente em pacientes que já tiveram aumentos crônicos da concentração plasmática de sódio. O motivo para isso é que a hipernatremia também ativa mecanismos de defesa que protegem a célula de alterações do volume. Esses mecanismos de defesa são opostos aos que ocorrem na hiponatremia e consistem em mecanismos que aumentem a concentração intracelular de sódio e de outros solutos.

EDEMA: EXCESSO DE LÍQUIDO NOS TECIDOS

O edema refere-se à presença de excesso de líquido nos tecidos do corpo. Na maioria das vezes, o edema ocorre no compartimento de líquido extracelular, mas também pode envolver o líquido intracelular.

Edema Intracelular

Três condições são especialmente propensas a causar edema intracelular: (1) hiponatremia, como mostrado antes; (2) depressão dos sistemas metabólicos dos tecidos; e (3) falta de nutrição adequada para as células. Por exemplo, quando o fluxo sanguíneo para um determinado tecido é reduzido, a distribuição de oxigênio e de nutrientes também é reduzida. Caso o fluxo sanguíneo fique muito baixo para manter o metabolismo normal do tecido, as bombas iônicas da membrana celular têm sua atividade diminuída. Quando as bombas tornam-se menos ativas, os íons sódio que normalmente vazam para o interior da célula não são bombeados a contento para o meio extracelular, e o excesso de íons sódio no meio intracelular causa osmose para a célula. Algumas vezes, esse processo pode aumentar o volume intracelular de determinada área do tecido — até mesmo em toda a perna isquêmica, por exemplo, — por duas a três vezes o tamanho normal. Quando há esse aumento no volume intracelular, é geralmente prelúdio da morte do tecido.

O edema intracelular pode também decorrer de processo inflamatório nos tecidos. A inflamação, na maioria das vezes, a permeabilidade da membrana celular, permitindo, assim, que o sódio e outros íons se difundam para o interior da célula, com subsequente osmose para essas células.

Edema Extracelular

O edema no líquido extracelular ocorre quando se acumula um excesso de líquido nos espaços extracelulares. Geralmente, existem duas causas para o edema extracelular: (1) vazamento anormal de líquido plasmático para os espaços intersticiais através dos capilares; e (2) falha do sistema linfático de retornar líquido do interstício para o sangue, muitas vezes chamada *linfedema*. A causa

clinicamente mais comum para o acúmulo de líquido no espaço intersticial é a filtração excessiva do líquido capilar.

Fatores que Podem Aumentar a Filtração Capilar

Para entender as causas da filtração capilar excessiva, é interessante revisar os determinantes da filtração capilar, já discutidos noCapítulo 16. Matematicamente, a intensidade da filtração capilar pode ser expressa como:

$$\text{Filtração} = K_f \times (P_c - P_{if} - p_c + p_{if}),$$

onde K_f é o coeficiente de filtração capilar (o produto da permeabilidade pela superfície capilar), P_c é a pressão hidrostática dos capilares, P_{if} é a pressão hidrostática do líquido intersticial, p_c é a pressão coloidosmótica do plasma capilar e p_{if} é a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. A partir dessa equação, pode-se observar *que qualquer uma dessas alterações pode aumentar a velocidade da filtração capilar*:

- Aumento do coeficiente de filtração capilar.
- Elevação da pressão hidrostática capilar.
- Redução da pressão coloidosmótica do plasma.

Linfedema — Falência de Vasos Linfáticos em Retornar Líquido e Proteína para o Sangue

Quando a função dos vasos linfáticos é muito comprometida devido ao bloqueio ou perda dos vasos linfáticos, o edema pode se tornar especialmente severo por conta das proteínas plasmáticas que vazam para o interstício e não tem outra via para serem removidas. O aumento da concentração proteica eleva a pressão coloidosmótica do líquido intersticial, que atrai ainda mais líquido dos capilares.

O bloqueio do fluxo linfático pode ser especialmente severo com infecções dos linfonodos, tais como os que ocorrem na infecção por *filaria nematodes (Wuchereria bancrofti)*, que são vermes microscópicos filiformes. Os vermes adultos vivem no sistema linfático humano e espalham-se de pessoa para outra pelos mosquitos. Indivíduos com infecção por filária podem apresentar linfedema grave e *elefantíase* e, em homens, inchaço do escroto, denominado *hidrocele*. A filariose linfática afeta mais de 120 milhões de pessoas, em 80 países, ao redor dos trópicos e subtrópicos da Ásia, África, Pacífico Ocidental, e partes do Caribe e da América do Sul.

Também pode ocorrer linfedema em pessoas que tem certos tipos de câncer ou após cirurgia, onde os vasos linfáticos são removidos ou obstruídos. Por exemplo, grande número de vasos linfáticos é

removido durante mastectomia completa, impedindo a remoção de líquidos das áreas da mama e dos braços e causando edema dos espaços teciduais. Alguns vasos linfáticos, eventualmente, se regeneram após esse tipo de cirurgia, de forma que o edema intersticial, em geral, é temporário.

Resumo das Causas de Edema Extracelular

Grande número de condições pode causar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais pelos vazamentos anormais do líquido dos capilares ou pela incapacidade dos linfáticos de retornar o líquido do interstício de volta para a circulação. Encontra-se, a seguir, lista parcial das condições que podem causar edema extracelular, por esses dois tipos de anormalidades:

I. Aumento da pressão capilar

A. Retenção excessiva de sal e água pelos rins.

1. Insuficiência aguda ou crônica dos rins.

2. Excesso de mineralocorticoides.

B. Pressão venosa alta e constrição venosa.

1. Insuficiência cardíaca.

2. Obstrução venosa.

3. Bombeamento venoso insuficiente.

(a) Paralisia nos músculos.

(b) Imobilização de partes do corpo.

(c) Insuficiência das válvulas venosas.

C. Redução da resistência arteriolar.

1. Aquecimento excessivo do corpo.

2. Insuficiência do sistema nervoso simpático.

3. Fármacos vasodilatadores.

II. Redução das proteínas plasmáticas

A. Perda de proteína pela urina (síndrome nefrótica).

B. Perda de proteína de áreas desnudadas da pele.

1. Queimaduras.

2. Ferimentos.

C. Insuficiência da síntese proteica.

1. Doença hepática (p. ex., cirrose).

2. Desnutrição proteica ou calórica grave.

III. Aumento da permeabilidade capilar

A. Reações imunes que causem liberação de histamina ou outros produtos imunes.

B. Toxinas.

C. Infecções bacterianas.
D. Deficiência de vitaminas, especialmente de vitamina C.
E. Isquemia prolongada.
F. Queimaduras.

IV. Bloqueio do retorno linfático
A. Câncer.
B. Infecções (p. ex., nematódeo da filária).
C. Cirurgia.
D. Ausência congênita ou anormalidades dos vasos linfáticos.

Edema Ocasionado por Insuficiência Cardíaca. Uma das mais graves e comuns causas de edema é a insuficiência cardíaca. Nessa doença, o coração bombeia o sangue das veias para as artérias de modo deficiente, o que aumenta a pressão venosa e a pressão capilar, causando elevação da filtração capilar. Além disso, a pressão arterial tende a cair, acarretando redução da filtração e, consequentemente, da excreção de sal e água pelos rins, o que resulta em mais edema. Adicionalmente, o fluxo sanguíneo para os rins fica reduzido nas pessoas com insuficiência cardíaca e essa queda do fluxo sanguíneo estimula a secreção de renina, que leva a aumento da formação da angiotensina II e da secreção de aldosterona que causam retenção adicional de sal e água pelos rins. Assim, nas pessoas com insuficiência cardíaca não tratada, todos esses fatores em conjunto ocasionam grave e generalizado edema extracelular.

Em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda, porém sem alterações significativas do lado direito, o sangue é normalmente bombeado para os pulmões pelo lado direito do coração, mas não flui facilmente das veias pulmonares de volta ao coração pelo lado esquerdo por causa da insuficiência esquerda. Por conseguinte, toda a pressão vascular pulmonar, incluindo a capilar, aumenta muito acima do normal, ocasionando edema pulmonar grave. Quando não tratado, o acúmulo de líquido nos pulmões pode rapidamente progredir, levando à morte do indivíduo em poucas horas.

Edema Causado pela Redução na Excreção Renal de Sal e Água. A maior parte do cloreto de sódio adicionado ao sangue permanece no compartimento extracelular, e somente pequena quantidade entra nas células. Portanto, nas doenças renais que comprometem a excreção urinária de sal e água, grande parte do cloreto de sódio e da água é retida no líquido extracelular. A maior parte do sal e da água vaza do sangue para os espaços intersticiais, e pequena parte permanece no sangue. O efeito principal é causar (1) grande aumento do volume do líquido intersticial (edema extracelular); e (2) hipertensão, devido ao aumento do volume sanguíneo, conforme explicado no Capítulo 19. Como exemplo, crianças que desenvolvem glomerulonefrite aguda, em que os glomérulos renais são lesados pela inflamação e, assim, não filtram quantidades adequadas de

líquido, também desenvolvem edema grave no líquido extracelular; juntamente com o edema, em geral se desenvolve uma hipertensão grave.

Edema Causado pela Redução das Proteínas Plasmáticas. A insuficiência na produção de quantidades normais de proteínas ou o vazamento dessas proteínas do plasma para o interstício, provocam uma diminuição da pressão coloidosmotica do plasma. Isso leva ao aumento da filtração capilar através do corpo e a edema extracelular.

A perda de proteínas pela urina é uma das principais causas de redução da concentração plasmática de proteínas. Isso acontece em certos tipos de doenças renais, condição conhecida como *síndrome nefrótica*. Muitos tipos de doenças renais podem danificar as membranas dos glomérulos renais, fazendo com que as membranas fiquem permeáveis às proteínas do plasma e, em geral, permitindo que grandes quantidades dessas proteínas passem para a urina. Quando essa perda excede a capacidade do corpo em sintetizar proteínas, ocorre a redução da concentração de proteínas plasmáticas, podendo provocar edema generalizado grave quando a concentração de proteína cai abaixo de 2,5 g/100 mL de plasma.

A *cirrose do fígado* é outra condição que causa a redução da concentração das proteínas do plasma. A cirrose é o desenvolvimento de grandes quantidades de tecido fibroso entre as células parenquimatosas do fígado. Isso resulta na produção insuficiente de proteínas do plasma, ocasionando redução da pressão coloidosmótica do plasma e edema generalizado.

A fibrose do fígado (cirrose) algumas vezes comprime os vasos de drenagem do sistema porta hepático, visto que eles passam pelo fígado antes de drenar na circulação geral. O bloqueio dessa veia porta, que drena o sangue do intestino, aumenta a pressão hidrostática capilar gastrointestinal e também a filtração de líquido do plasma para áreas intra-abdominais. Os efeitos combinados da redução da concentração de proteínas plasmáticas e da alta pressão no sistema porta hepático e nos capilares causam transudação de grandes quantidades de líquido e de proteínas para a cavidade peritoneal, condição conhecida por *ascite*.

Fatores de Segurança Que Normalmente Previnem o Edema

Mesmo que muitos distúrbios possam causar edema, geralmente as anormalidades devem ser muito graves para que edema importante se desenvolva. A razão pela qual a anomalia deve ser grave é a existência de três fatores de segurança, que evitam acúmulo excessivo de líquido nos espaços intersticiais: (1) baixa complacência do interstício, quando a pressão intersticial for negativa; (2) a capacidade do fluxo linfático de aumentar por 10 a 50 vezes o normal; e (3) a diluição das proteínas do líquido intersticial, quando a filtração capilar aumenta, o que causa redução da pressão coloidosmótica do líquido intersticial.

Fator de Segurança Ocasionado pela Baixa Complacência do Interstício no Intervalo de Pressões Negativas

No Capítulo 16, observamos que a pressão hidrostática do líquido intersticial, na maior parte dos tecidos subcutâneos frouxos do corpo, é pouco menor do que a pressão atmosférica, em média cerca de −3 mmHg. Essa leve sucção dos tecidos ajuda a mantê-los relativamente compactos. A Figura 25-8 mostra a relação aproximada entre os diferentes níveis de pressão do líquido intersticial e o volume do líquido intersticial, extrapolando o estudo em animais para os humanos. Observe na Figura 25-8 que, quando a pressão do interstício é negativa, menores alterações no volume do líquido intersticial são associadas a grandes alterações da pressão hidrostática do líquido intersticial. Portanto, para valores negativos de pressão, a *complacência* do tecido, definida como a alteração no volume por unidade de pressão, é baixa.

Como a baixa complacência dos tecidos nos valores negativos de pressão age como fator de segurança contra o edema? Para responder a essa questão, devemos considerar os determinantes da filtração capilar discutidos antes. O aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial se opõe à filtração capilar. Por essa razão, quando a pressão hidrostática do líquido intersticial é negativa, aumento pequeno do volume do líquido intersticial causa elevação relativamente grande na pressão hidrostática do líquido intersticial, opondo-se à filtração capilar de líquido para os tecidos.

Devido à pressão hidrostática normal do líquido intersticial ser de −3 mmHg, a pressão hidrostática intersticial deve aumentar por cerca de 3 mmHg, antes que grandes quantidades de líquido comecem a se acumular nos tecidos. Por conseguinte, o fator de segurança contra o edema é a variação da pressão do líquido intersticial de 3 mmHg.

Uma vez que a pressão do líquido intersticial eleve acima de 0 mmHg, a complacência dos tecidos aumenta expressivamente, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem nos tecidos com relativamente pouca alteração na pressão hidrostática intersticial. Desse modo, com pressão positiva no tecido, o fator de segurança contra o edema é perdido devido à grande elevação na complacência.

A Importância do Gel Intersticial em Prevenir Acúmulo de Líquido no Interstício. Observe, na Figura 25-8, que em tecidos normais, com pressão negativa do líquido intersticial praticamente, todos os líquidos do interstício estão na forma de gel. Ou seja, o líquido fica preso na malha de proteoglicanos, de forma que não exista espaço de líquido "livre" maior do que poucos centésimos de micrômetro de diâmetro. O gel impede o líquido de *fluir* facilmente pelo tecido, em função dos trilhões de filamentos proteoglicanos. Inclusive, quando a pressão do líquido intersticial cai para valores muito negativos, o gel não é retraído, porque a malha dos filamentos proteoglicanos ("pila em escova" [*brush pile*]) oferece resistência elástica à compressão. Em faixas de pressão-

negativa do interstício, o volume do líquido intersticial pouco se altera, independentemente do grau de sucção ser de apenas poucos milímetros de mercúrio ou de 10 a 20 mmHg de pressão negativa. Em outras palavras, a complacência do tecido é muito baixa no valor negativo de pressão.

Em contraste, quando a pressão do líquido intersticial aumenta para valores positivos de pressão, existe enorme acúmulo de *líquido livre* nos tecidos. Nesses valores de pressão, os tecidos são complacentes, permitindo que grandes quantidades de líquido se acumulem com relativamente pequenos aumentos da pressão hidrostática do líquido intersticial. Grande parte desse líquido que se acumula é "líquido livre". Assim, o líquido pode fluir livremente pelo espaço intersticial por não mais estar na forma de gel. Quando é produzido esse fluxo livre de líquido, o edema é conhecido como *edema depressível*, porque se pode pressionar o dedo contra a área edemaciada e empurrar o líquido para fora da área. Quando o dedo é retirado, é deixada depressão na pele por poucos segundos até que o líquido volte a ocupar o local comprimido. Esse tipo de edema é distinto do *edema não depressível*, que ocorre quando as células incham, em vez do interstício, ou quando o líquido no interstício é coagulado pelo fibrinogênio, de forma que não pode se mover livremente por entre os espaços no tecido.

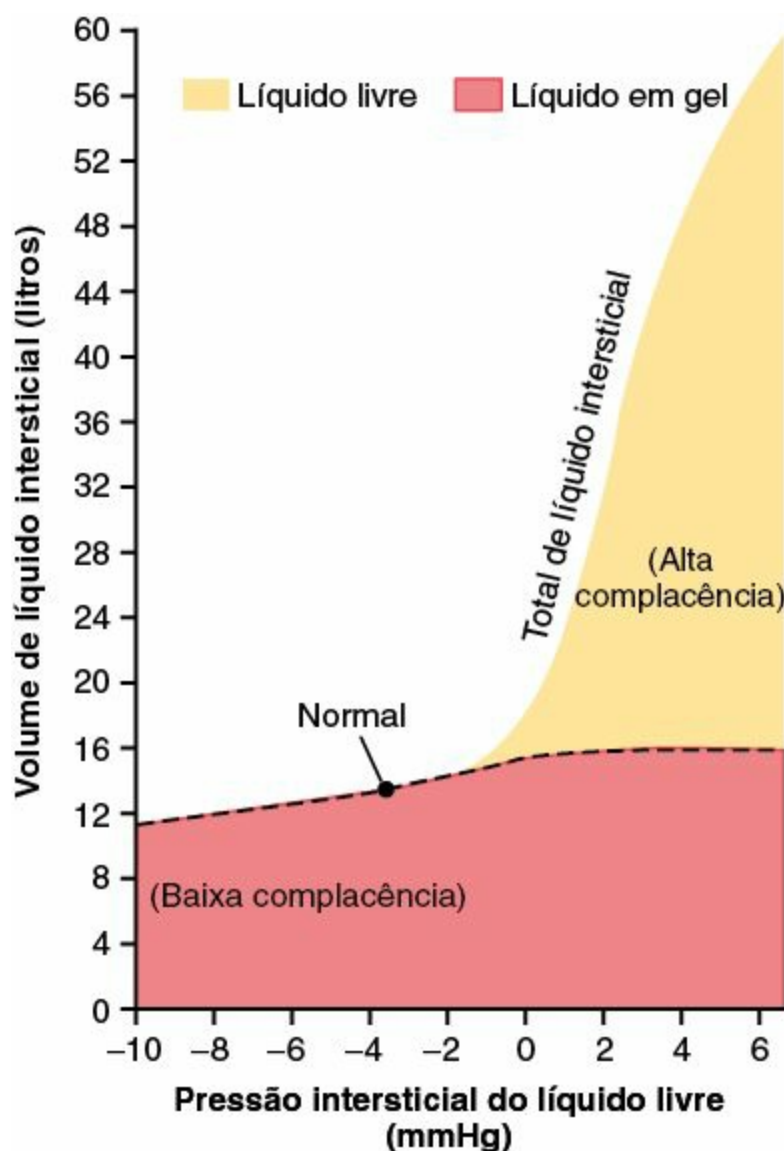



Figura 25-8. Relação entre a pressão hidrostática e o volume do líquido intersticial, incluindo volume total, volume de líquido livre e volume de líquido em gel, para tecidos frouxos como a pele. Observe que quantidade significativa de líquido livre ocorre somente quando a pressão do líquido intersticial fica positiva. *(Modificada de Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.)*

Importância dos Filamentos Proteoglicanos como um "Espaçador" das Células e na Prevenção de Fluxo Rápido de Líquido nos Tecidos. Os filamentos proteoglicanos, juntamente com as fibras colágenas maiores, agem nos espaços intersticiais como um "espaçador" entre as células. Os nutrientes e os íons não se difundem de imediato através das membranas celulares; portanto, sem o espaço adequado entre as células, esses nutrientes, eletrólitos e resíduos celulares não poderiam ser rapidamente trocados entre os capilares sanguíneos e as células localizadas distantes um do outro.

Os filamentos proteoglicanos também impedem o líquido de fluir com facilidade pelos espaços teciduais. Sem esses filamentos, o simples ato de a pessoa se levantar causaria grande fluxo de líquido intersticial da parte superior para a parte inferior do corpo. Quando muito líquido se acumula nos interstícios, como ocorre no edema, esse líquido extra cria largos canais que permitem que o líquido flua rapidamente pelo interstício. Logo, quando um edema grave ocorre nas pernas, o líquido do edema geralmente pode ser reduzido simplesmente elevando-se as pernas acima do corpo.

Ainda que não haja *fluxo* fácil de líquido pelos tecidos, em presença dos filamentos proteoglicanos compactados, diferentes substâncias do líquido podem se *difundir* pelos tecidos, pelo menos 95% mais facilmente do que, em geral, se difundiriam sem os proteoglicanos. Por conseguinte, a difusão usual dos nutrientes para as células e a remoção do resíduo produzido pelas células não são comprometidas pelos filamentos proteoglicanos do interstício.

Aumento do Fluxo Linfático como um Fator de Segurança Contra o Edema

A principal função do sistema linfático é a de retornar para a circulação o líquido e as proteínas filtradas dos capilares para o interstício. Sem esse retorno contínuo das proteínas filtradas e do líquido para a circulação, o volume do plasma sanguíneo seria rapidamente depletado, e ocorreria edema intersticial.

Os linfáticos agem como fator de segurança contra o edema, pois o fluxo linfático pode aumentar por 10 a 50 vezes quando ocorre acúmulo de líquido nos tecidos. Esse aumento do fluxo linfático permite que os linfáticos retirem grandes quantidades de líquido e proteínas do interstício para a circulação, em resposta ao aumento da filtração capilar, evitando que a pressão intersticial eleve para valores positivos. O fator de segurança, causado pelo aumento do fluxo linfático, foi calculado em torno de 7 mmHg.

“Lavagem” das Proteínas do Líquido Intersticial como Fator de Segurança Contra o Edema

Quando a quantidade de líquido filtrado para o interstício aumenta, a pressão do líquido intersticial também se eleva, causando aumento do fluxo linfático. Na maioria dos tecidos, a concentração de proteínas do interstício diminui devido à maior quantidade de proteínas que os linfáticos transportam em relação à capacidade de filtração capilar; a razão para esse fenômeno é que os capilares são relativamente impermeáveis às proteínas, quando comparados aos vasos linfáticos. Por conseguinte, as proteínas são “lavadas” do líquido intersticial, conforme o fluxo linfático aumenta.

A diminuição da quantidade de proteínas intersticiais leva à queda da força efetiva de filtração capilar pela diminuição da pressão coloidosmótica intersticial, evitando o acúmulo de líquido intersticial. O fator de segurança para esse efeito foi calculado em torno 7 mmHg.

Resumo dos Fatores de Segurança Que Previnem o Edema

Colocando juntos os fatores de segurança contra o edema, encontramos o seguinte:

1. O fator de segurança, devido à baixa complacência do tecido, com valor negativo de pressão intersticial é em torno de 3 mmHg.
2. O fator de segurança, devido ao aumento do fluxo linfático, fica aproximadamente 7 mmHg.
3. O fator de segurança, causado pela lavagem de proteínas dos espaços intersticiais, está em cerca de 7 mmHg.

Logo, o fator de segurança total contra o edema gira em torno de 17 mmHg. Isto significa que a pressão capilar no tecido periférico pode teoricamente aumentar para 17 mmHg ou aproximadamente o dobro do valor normal, antes que ocorra edema acentuado.

LÍQUIDOS NOS “ESPAÇOS EM POTENCIAL” DO CORPO

Alguns exemplos de “espaços em potencial” são: cavidade pleural, cavidade pericárdica, cavidade peritoneal e cavidades sinoviais, incluindo as cavidades das articulações e as bolsas. Na prática, quase todos os espaços em potencial têm superfícies que quase tocam umas nas outras, com apenas fina camada de líquido entre elas, e as superfícies deslizam umas sobre as outras. Para facilitar o deslizamento, líquido viscoso proteico lubrifica as superfícies.

O Líquido É Trocado Entre os Capilares e os Espaços em Potencial. A membrana da superfície do espaço em potencial geralmente não oferece resistência significativa à passagem de líquidos, eletrólitos, ou até mesmo das proteínas, podendo se mover com relativa facilidade em ambos os sentidos entre o espaço e o líquido intersticial no tecido circundante. Portanto, cada espaço

em potencial é na realidade grande espaço tecidual. Consequentemente, os líquidos dos capilares, adjacentes ao espaço em potencial se difundem não somente para o líquido intersticial, mas também para o espaço em potencial.

Os Vasos Linfáticos Drenam as Proteínas dos Espaços em Potencial. Proteínas se acumulam nos espaços em potencial, tal qual ocorre com o líquido intersticial, quando acontece vazamento de proteína dos capilares para o interstício. A proteína deve ser removida pelos linfáticos ou por outras vias e retornar para a circulação. Cada espaço em potencial está direta ou indiretamente ligado aos vasos linfáticos. Em alguns casos, como na cavidade pleural ou na cavidade peritoneal, grandes vasos linfáticos saem diretamente da própria cavidade.

O Líquido do Edema no Espaço em Potencial é Chamado "Efusão". Quando ocorre edema no tecido subcutâneo adjacente ao espaço em potencial, o líquido do edema geralmente também se acumula no espaço em potencial, e esse líquido é chamado *efusão*. Dessa maneira, o bloqueio dos linfáticos ou qualquer das várias anormalidades, que podem resultar em filtração capilar excessiva podem causar efusão. A cavidade abdominal é especialmente propensa a acumular líquidos de efusão. Nesse caso, a efusão é chamada *ascite*. Em casos graves, 20 litros ou mais de líquido ascítico podem ser acumulados.

Os outros espaços em potencial, como a cavidade pleural, cavidade pericárdica e as articulações, podem ficar seriamente inchados (edemaciados), quando existe edema generalizado. Também, ferimento ou infecção local, em uma dessas cavidades, geralmente bloqueia a drenagem linfática, causando inchaço (edema) isolado na cavidade.

A dinâmica da troca de líquido na cavidade pleural é discutida, em detalhes, no Capítulo 39. Essa dinâmica é bastante representativa, assim como a de todas as outras referentes aos espaços em potencial. A pressão normal do líquido, em todos ou quase todos os espaços em potencial no estado não edematoso, vem a ser *negativa* da mesma maneira que a pressão é negativa (subatmosférica) no tecido subcutâneo frouxo. Por exemplo, a pressão hidrostática do líquido intersticial fica normalmente em torno de −7 a −8 mmHg na cavidade pleural, de −3 a −5 mmHg nos espaços das articulações e de −5 a −6 mmHg na cavidade pericárdica.

Bibliografia

Adrogué HJ, Madias NE: The challenge of hyponatremia. J Am Soc Nephrol 23:1140, 2012.

Aukland K: Why don't our feet swell in the upright position? News Physiol Sci 9:214, 1994.

Berl T: An elderly patient with chronic hyponatremia. Clin J Am Soc Nephrol 8:469, 2013.

Bhave G, Neilson EG: Body fluid dynamics: back to the future. J Am Soc Nephrol 22:2166, 2011.

Centers for Disease Control and Prevention: Parasites: lymphatic filariasis. Available at www.cdc.gov/parasites/lymphaticfilariasis/index .html/.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. Physiol Rev 51:527, 1971.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Jussila L, Alitalo K: Vascular growth factors and lymphangiogenesis. Physiol Rev 82:673, 2002.

Lindner G, Funk GC: Hypernatremia in critically ill patients. J Crit Care 28:216.e11, 2013.

Murdaca G, Cagnati P, Gulli R, et al: Current views on diagnostic approach and treatment of lymphedema. Am J Med 125:134, 2012.

Oliver G, Srinivasan RS: Lymphatic vasculature development: current concepts. Ann N Y Acad Sci 1131:75, 2008.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Planas-Paz L, Lammert E: Mechanical forces in lymphatic vascular development and disease. Cell Mol Life Sci 70:4341, 2013.

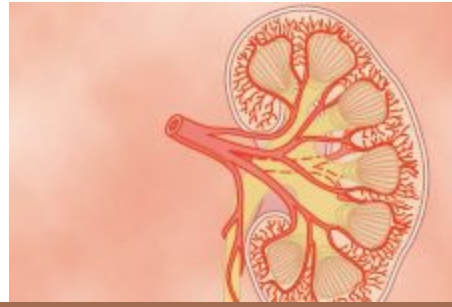
Sam R, Feizi I: Understanding hypernatremia. Am J Nephrol 36:97, 2012.

Schrier RW, Sharma S, Shchekochikhin D: Hyponatraemia: more than just a marker of disease severity? Nat Rev Nephrol 9:37, 2013.

Sterns RH, Hix JK, Silver SM: Management of hyponatremia in the ICU. Chest 144:672, 2013.

Trayes KP, Studdiford JS, Pickle S, Tully AS: Edema: diagnosis and management. Am Fam Physician 88:102, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.

CAPÍTULO 26

O Sistema Urinário: Anatomia Funcional e Formação da Urina pelos Rins

MÚLTIPLAS FUNÇÕES DOS RINS

A maioria das pessoas está familiarizada com uma função importante dos rins — eliminar do corpo o material indesejado que é ingerido ou produzido pelo metabolismo. Uma segunda função, especialmente crítica, é a de controlar o volume e a composição dos eletrólitos dos líquidos corporais. Para a água e praticamente todos os eletrólitos do corpo, o equilíbrio entre o ganho (devido à ingestão ou à produção pelo metabolismo) e a perda (por excreção ou consumo metabólico) é mantido, em grande parte, pelos rins. Essa função regulatória dos rins mantém o ambiente interno estável, necessário às células para a realização de suas várias funções.

Os rins realizam suas funções mais importantes pela filtração do plasma e pela posterior remoção de substâncias do filtrado em intensidades variáveis, dependendo das necessidades do corpo. Portanto, os rins “limpam” as substâncias indesejáveis do filtrado (e, portanto, do sangue) por excretá-las na urina, enquanto devolve as substâncias que são necessárias à corrente sanguínea.

Embora este Capítulo e os próximos desta unidade se concentrem principalmente no controle da excreção de água, dos eletrólitos e dos resíduos metabólicos, os rins desempenham muitas funções homeostáticas importantes, incluindo as seguintes:

- Excreção de produtos indesejáveis do metabolismo e de substâncias químicas estranhas.
- Regulação do equilíbrio de água e dos eletrólitos.
- Regulação da osmolalidade dos líquidos corporais e da concentração de eletrólitos.

- Regulação da pressão arterial.
- Regulação do equilíbrio ácido-base.
- Regulação da produção de hemácias.
- Secreção, metabolismo e excreção de hormônios.
- Gliconeogênese.

Excreção de Produtos Dejetados do Metabolismo, Substâncias Químicas Estranhas, Fármacos e Metabólitos Hormonais. Os rins são os meios primários para a eliminação de produtos indesejáveis do metabolismo que não são mais necessários ao corpo. Esses produtos incluem *ureia* (do metabolismo dos aminoácidos), *creatinina* (da creatina muscular), *ácido úrico* (dos ácidos nucleicos), *produtos finais da degradação da hemoglobina* (tais como a bilirrubina) e *metabólitos de vários hormônios*. Esses produtos indesejáveis devem ser eliminados do corpo tão rapidamente quanto são produzidos. Os rins também eliminam a maioria das toxinas e das outras substâncias estranhas que são produzidas pelo corpo e ingeridas, tais como pesticidas, fármacos e aditivos alimentícios.

Regulação do Equilíbrio da Água e dos Eletrólitos. Para a manutenção da homeostasia, a excreção de água e eletrólitos deve ser cuidadosamente combinada com os respectivos ganhos. Caso o ganho exceda a excreção, a quantidade de água e de eletrólitos no corpo aumentará. Caso o ganho seja menor que a excreção, a quantidade de água e de eletrólitos no corpo diminuirá. Embora possam ocorrer desequilíbrios temporários (ou cíclicos) de água e eletrólitos em várias condições fisiológicas e fisiopatológicas associadas à ingestão alterada ou à excreção renal, a manutenção da vida depende da restauração do equilíbrio de água e eletrólitos.

A entrada de água e de muitos eletrólitos é controlada principalmente pelos hábitos da ingestão de sólidos e de líquidos da pessoa, requerendo que os rins ajustem suas intensidades de excreção para coincidir com a ingestão de várias substâncias. A Figura 26-1mostra a resposta dos rins ao aumento súbito de 10 vezes o normal na ingesta de sódio de nível baixo de 30 mEq/dia, em um nível alto de 300 mEq/dia. Cerca de 2 a 3 dias, após a elevação da ingesta de sódio, a excreção renal também aumenta para aproximadamente 300 mEq/dia, de modo que o equilíbrio entre a ingestão e a excreção é restabelecido rapidamente. Entretanto, durante os 2 a 3 dias de adaptação renal, à alta entrada de sódio, ocorre acúmulo modesto de sódio que discretamente eleva o volume de líquido extracelular e desencadeia alterações hormonais e outras respostas compensatórias. Essas respostas sinalizam os rins para que aumente a excreção de sódio.

A capacidade dos rins de alterar a excreção de sódio em resposta às alterações na ingestão de sódio é enorme. Estudos experimentais mostraram que em muitas pessoas a ingestão de sódio pode ser aumentada para 1.500 mEq/dia (mais de 10 vezes o normal) ou diminuída para 10 mEq/dia

(menos de um décimo do normal), com alterações relativamente pequenas no volume de líquido extracelular ou na concentração plasmática de sódio. Esse fenômeno também se aplica à água e à maioria dos eletrólitos, tais como cloreto, potássio, cálcio, hidrogênio, magnésio e íons fosfato. Nos próximos Capítulos, discutiremos os mecanismos específicos que permitem aos rins manter a homeostasia.

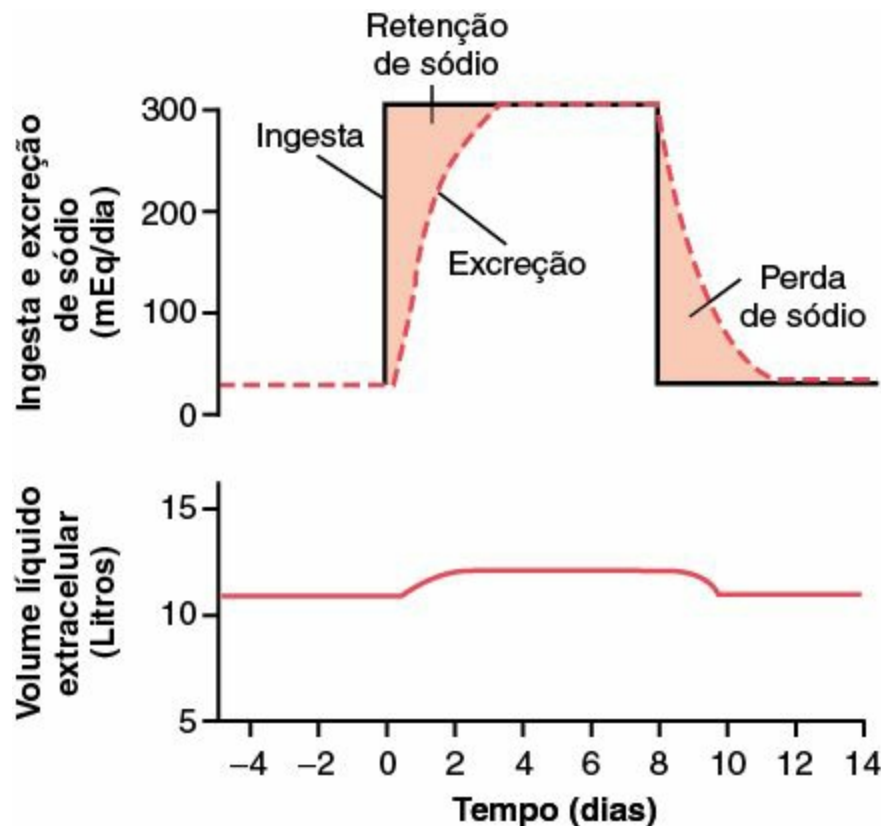



Figura 26-1. Efeito do aumento da ingesta de sódio em 10 vezes (de 30 para 300 mEq/dia) sobre a excreção urinária de sódio e o volume do líquido extracelular. As áreas sombreadas representam retenção ou perdas líquidas de sódio, determinadas pela diferença entre a ingesta e a excreção de sódio.

Regulação da Pressão Arterial. Como discutido no Capítulo 19, os rins têm papel dominante na regulação da pressão arterial a longo prazo, pela excreção de quantidades variáveis de sódio e água. Os rins também contribuem para a regulação a curto prazo da pressão arterial, pela secreção de hormônios e fatores ou substâncias vasoativas (p. ex., *renina*) que levam à formação de produtos vasoativos (p. ex., angiotensina II).

Regulação do Equilíbrio Ácido-base. Os rins contribuem para a regulação do equilíbrio ácido-base, junto com os pulmões e os tampões dos líquidos corporais, pela excreção de ácidos e pela regulação dos estoques de tampões dos líquidos corporais. Os rins são a única forma de eliminar certos tipos de ácidos do corpo, tais como os ácidos sulfúrico e fosfórico, gerados pelo metabolismo das proteínas.

Regulação da Produção de Eritrócitos. Os rins secretam a *eritropoetina* que estimula a

produção de hemácias pelas *células-tronco hematopoéticas* na medula óssea, como discutido no Capítulo 33. Estímulo importante para a secreção de eritropoetina pelos rins é a *hipoxia*. Os rins normalmente produzem e secretam uase toda a eritropoetina da circulação. Pessoas com doença renal grave ou que tiveram seus rins removidos e fazem hemodiálise desenvolvem anemia grave, como resultado da diminuição da produção de eritropoetina.

Regulação da Produção da 1,25-Di-hidroxivitamina D3. Os rins produzem a forma ativa de vitamina D, 1,25-di-hidroxivitamina D_3 (*calcitriol*), pela hidroxilação dessa vitamina na posição "número 1". O calcitriol é essencial para a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal e pela deposição normal de cálcio nos ossos. Como discutido no Capítulo 80, o calcitriol tem papel importante na regulação de cálcio e fosfato.

Síntese da Glicose. Durante o jejum prolongado, os rins sintetizam glicose a partir de aminoácidos e outros precursores, processo conhecido como *gliconeogênese*. A capacidade dos rins de adicionar glicose ao sangue, durante períodos prolongados de jejum, equivale à do fígado.

Na doença renal crônica ou na insuficiência renal aguda, essas funções de manutenção da homeostasia são interrompidas e rapidamente ocorrem anormalidades graves dos volumes e da composição do líquido corporal. Com a insuficiência renal total, potássio, ácidos, líquidos e outras substâncias se acumulam no corpo, causando a morte em poucos dias, a não ser que intervenções clínicas, como a hemodiálise, sejam iniciadas para restaurar, ao menos parcialmente, o equilíbrio corporal de líquidos e eletrólitos.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DOS RINS

ORGANIZAÇÃO GERAL DOS RINS E DO TRATO URINÁRIO

Os dois rins se situam na parede posterior do abdome, fora da cavidade peritoneal (Figura 26-2). Cada rim de ser humano adulto pesa cerca de 150 gramas e tem o tamanho aproximado de uma mão fechada. O lado medial de cada rim apresenta região indentada chamada *hilo*. Pelo hilo passam a artéria e veia renais, vasos linfáticos, suprimento nervoso e o ureter, que carreia urina do rim para a bexiga. Na bexiga, a urina é armazenada e periodicamente eliminada do corpo. O rim é revestido por *cápsula* fibrosa resistente, que protege as estruturas internas, que são mais delicadas.

Se o rim for cortado de cima para baixo, as duas principais regiões que podem ser visualizadas são as regiões do córtex externo e da *medula* interna. A medula é dividida em 8 a 10 massas de tecidos em forma de cone chamados *pirâmides renais*. A base de cada pirâmide se origina no limite entre as regiões cortical e medular e termina na *papila*, que se projeta para o espaço da *pelve renal*, uma

estrutura em formato de funil que continua com a extremidade superior do ureter. A borda externa da pelve é dividida em estruturas de fundo-cego chamadas *cálices maiores* que se dividem em *cálices menores*, que coletam urina dos túbulos de cada papila. As paredes dos cálices, da pelve e do ureter contêm elementos contráteis que propelem a urina em direção à *bexiga*, onde a urina é armazenada até que seja eliminada pela *micção*, discutida adiante neste Capítulo.

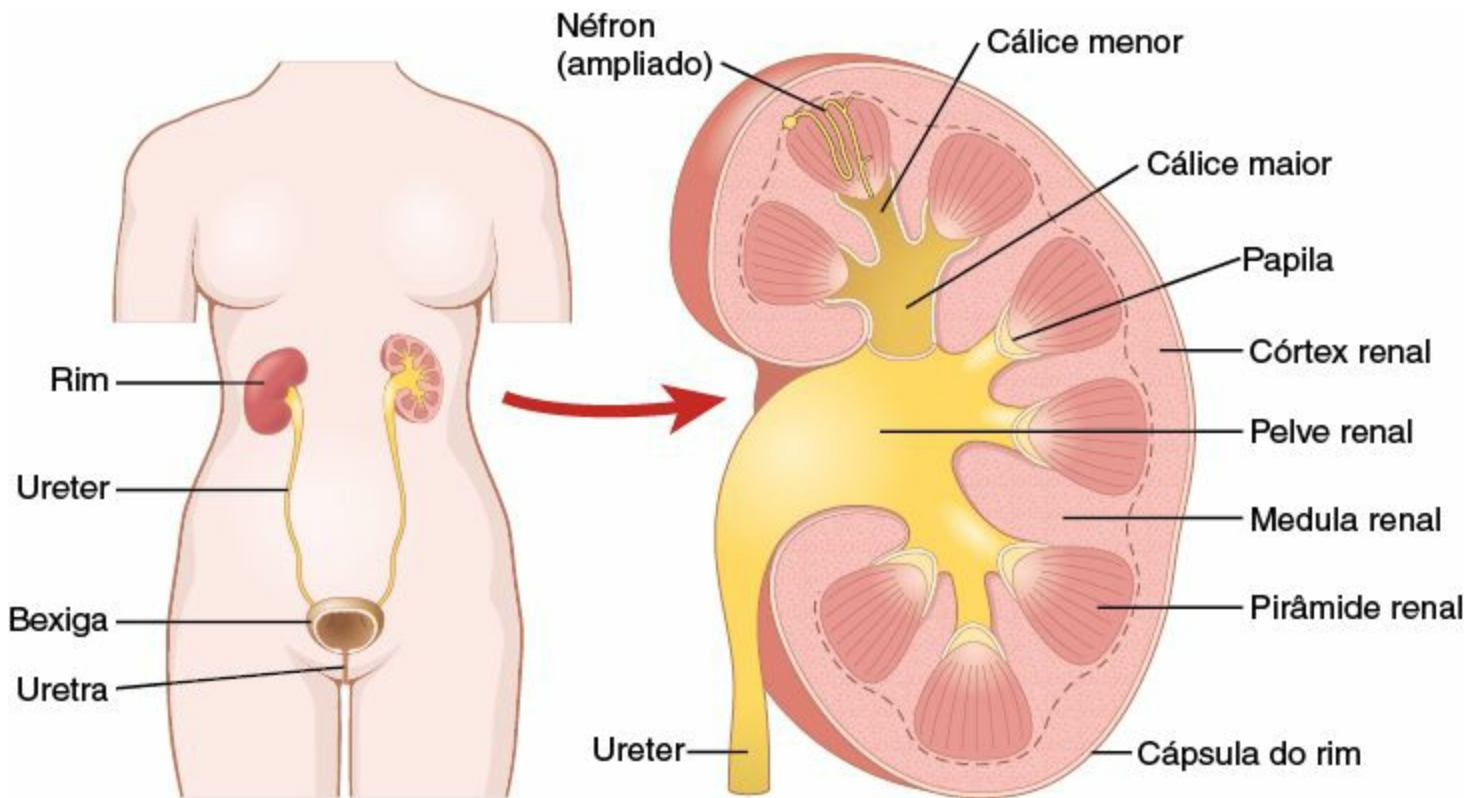



Figura 26-2. Organização geral dos rins e do sistema urinário.

SUPRIMENTO SANGUÍNEO RENAL

O fluxo sanguíneo para os dois rins corresponde normalmente a 22% do débito cardíaco ou 1.100 mL/min. A artéria renal entra no rim pelo hilo e, então, se divide progressivamente para formar *artérias interlobares, artérias arqueadas, artérias interlobulares* (também chamadas *artérias radiais*) e *arteríolas aferentes*, que terminam nos *capilares glomerulares*, onde grandes quantidades de líquido e de solutos (exceto as proteínas plasmáticas) são filtradas para iniciar a formação da urina (Figura 26-3). As extremidades distais dos capilares, de cada glomérulo, coalescem para formar a *arteríola eferente*, que forma segunda rede de capilares, os *capilares peritubulares*, que circundam os túbulos renais.

A circulação renal é única, visto ter dois leitos capilares, o glomerular e o peritubular, organizados em série e separados pelas arteríolas eferentes. Essas arteríolas auxiliam na regulação da pressão hidrostática nas duas redes de capilares. A alta pressão hidrostática nos capilares glomerulares (cerca de 60 mmHg) resulta na filtração rápida de líquidos e de eletrólitos, enquanto pressão

hidrostática mais baixa, nos capilares peritubulares (cerca de 13 mmHg), permite sua rápida reabsorção. Por meio de modificações da resistência das arteríolas aferente e eferente, os rins podem regular a pressão hidrostática nos capilares glomerulares e peritubulares, alterando, assim, a intensidade da filtração glomerular, da reabsorção tubular ou de ambas, em resposta às demandas homeostáticas do corpo.

Os capilares peritubulares se esvaziam nos vasos do sistema venoso que cursam paralelos aos vasos arteriolares. Os vasos sanguíneos do sistema venoso progressivamente formam a *veia interlobular, veia arqueada, veia interlobar e veia renal*, que deixam o rim pelo hilo, paralelo à artéria renal e ao ureter.

O NÉFRON É A UNIDADE FUNCIONAL DO RIM

Cada rim humano contém cerca de 800.000 a 1 milhão de *néfrons*, cada um dos quais é capaz de formar urina. O rim não pode regenerar novos néfrons. Portanto, com a lesão renal, doença ou envelhecimento, o número de néfrons reduz-se gradualmente. Após os 40 anos de idade, o número de néfrons funcionais geralmente diminui por cerca de 10% a cada 10 anos; dessa forma, com 80 anos, muitas pessoas têm 40% a menos de néfrons funcionais em comparação à idade de 40 anos. Essa perda não põe risco à vida, porque alterações adaptativas nos néfrons remanescentes os permitem excretar a quantidade apropriada de água, eletrólitos e produtos residuais, como discutido no Capítulo 32.

Cada néfron contém (1) grupo de capilares glomerulares chamado *glomérulo*, pelo qual grandes quantidades de líquido são filtradas do sangue; e (2) longo *túbulo*, no qual o líquido filtrado é convertido em urina, no trajeto para a pelve renal (Figura 26-3).

O glomérulo contém rede de capilares glomerulares que se unificam e se anastomosam e que, comparados a outros capilares, têm pressão hidrostática alta (cerca de 60 mmHg). Os capilares glomerulares são recobertos por células epiteliais, e todo o glomérulo é envolvido pela *cápsula de Bowman*.

O líquido filtrado dos capilares glomerulares flui para o interior da cápsula de Bowman e daí para o interior do *túbulo proximal* que se situa na zona cortical renal (Figura 26-4). A partir do túbulo proximal, o líquido flui para o interior da *alça de Henle*, que mergulha no interior da medula renal. Cada alça consiste em *ramos descendente* e *ascendente*. As paredes do ramo descendente e da parte inferior do ramo ascendente são muito delgadas e, portanto, são denominadas *segmento delgado da alça de Henle*. Após a porção ascendente da alça ter retornado parcialmente de volta ao córtex, as paredes ficam mais espessas e são denominadas *segmento espesso do ramo ascendente*.

No final do ramo ascendente espesso existe um pequeno segmento que tem em sua parede placa de células epiteliais especializadas, conhecidas como *mácula densa*. Como discutiremos adiante, a

mácula densa tem um papel importante no controle da função do néfron. Depois da mácula densa, o líquido entra no *túbulo distal* que, como o túbulo proximal, se situa no córtex renal. O túbulo distal é seguido pelo *túbulo conector* e o *túbulo coletor cortical*, que levam ao *ducto coletor cortical*. As partes iniciais de 8 a 10 ductos coletores corticais se unem para formar o único ducto coletor maior que se dirige para a medula e forma o *ducto coletor medular*. Os ductos coletores se unem para formar ductos progressivamente maiores que se esvaziam na pelve renal, pelas extremidades das *papilas renais*. Em cada rim, existem cerca de 250 grandes ductos coletores, cada um dos quais coleta urina de aproximadamente 4.000 néfrons.

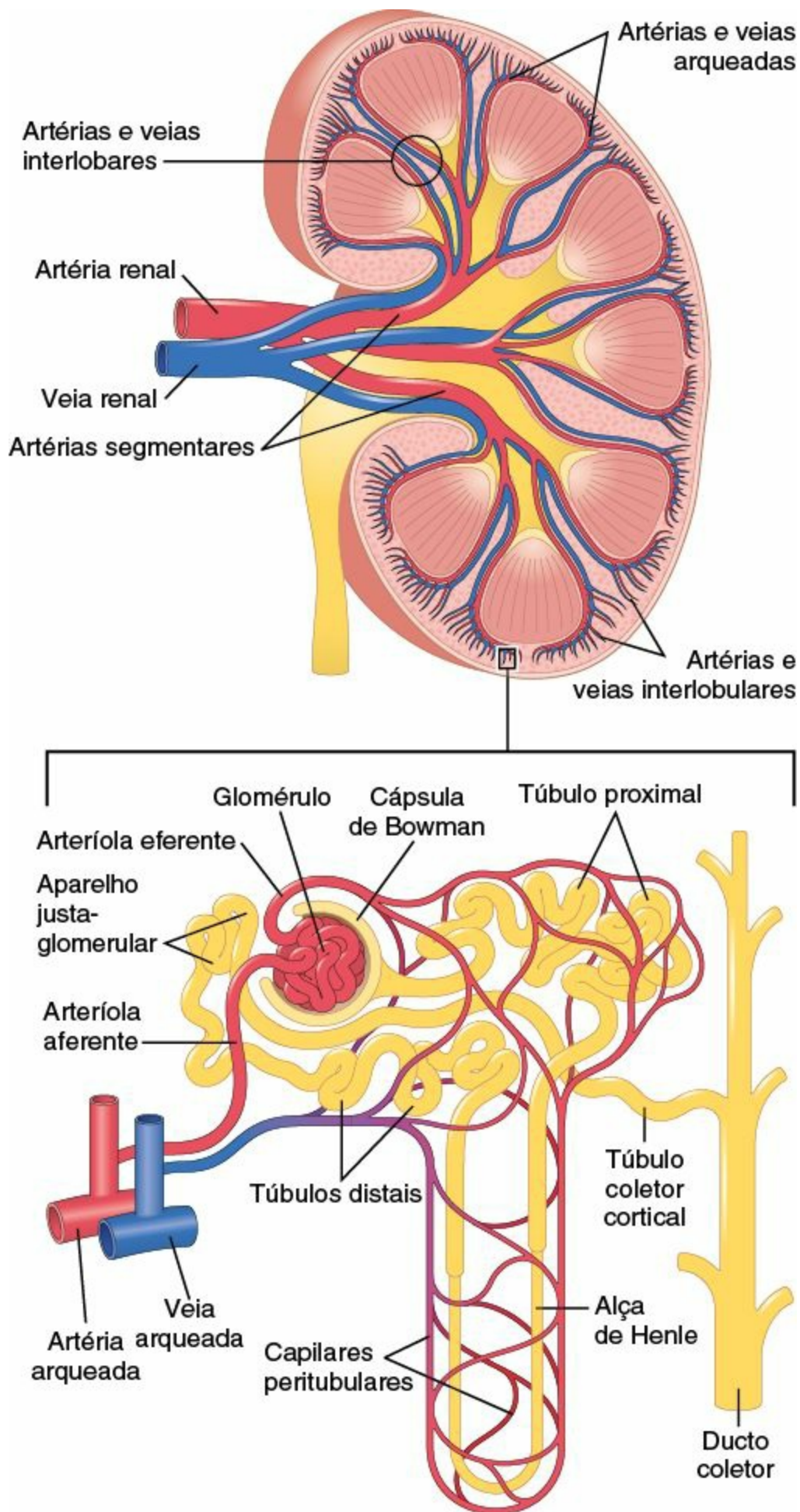



Figura 26-3. Corte de um rim humano mostrando os vasos principais que suprem com fluxo sanguíneo o rim e esquema da microcirculação de cada néfron.

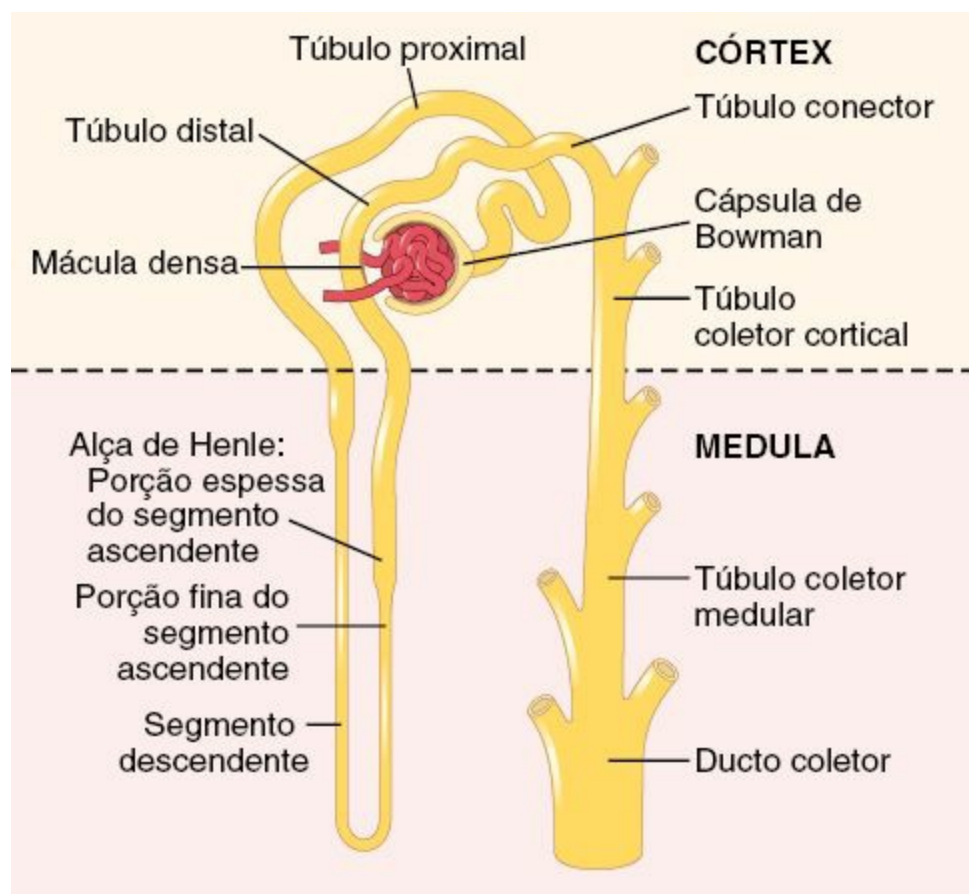



Figura 26-4. Segmentos tubulares básicos do néfron. Os comprimentos relativos dos diferentes segmentos tubulares não estão representados em escala.

Diferenças Regionais na Estrutura do Néfron: Néfrons Corticais e Justamedulares. Embora cada néfron tenha todos os componentes descritos anteriormente, existem algumas diferenças, dependendo de quão profundos os néfrons se situam no interior do parênquima renal. Os néfrons que têm os glomérulos localizados na zona cortical externa são chamados *néfrons corticais*; eles têm alças de Henle curtas, que penetram apenas em pequena extensão no interior da medula (Figura 26-5).

Cerca de 20% a 30% dos néfrons têm glomérulos mais profundos no córtex renal, perto da medula, e são chamados *néfrons justamedulares*. Esses néfrons têm longas alças de Henle que mergulham profundamente no interior da medula, em direção às papilas renais.

As estruturas vasculares que suprem os néfrons justamedulares também diferem das que suprem os néfrons corticais. Para os néfrons corticais, todo o sistema tubular é envolvido por extensa malha de capilares peritubulares. Para os néfrons justamedulares, longas arteríolas eferentes se estendem dos glomérulos para a região externa da medula e, então, se dividem em capilares peritubulares especializados, denominados *vasa recta* que se estendem para o interior da medula, acompanhando, paralelamente, as alças de Henle. Assim como a alça de Henle, os *vasa recta* retornam para a zona cortical e se esvaziam nas veias corticais. Essa rede especializada de capilares na medula tem papel importante na formação de urina concentrada, como discutido no Capítulo 29.

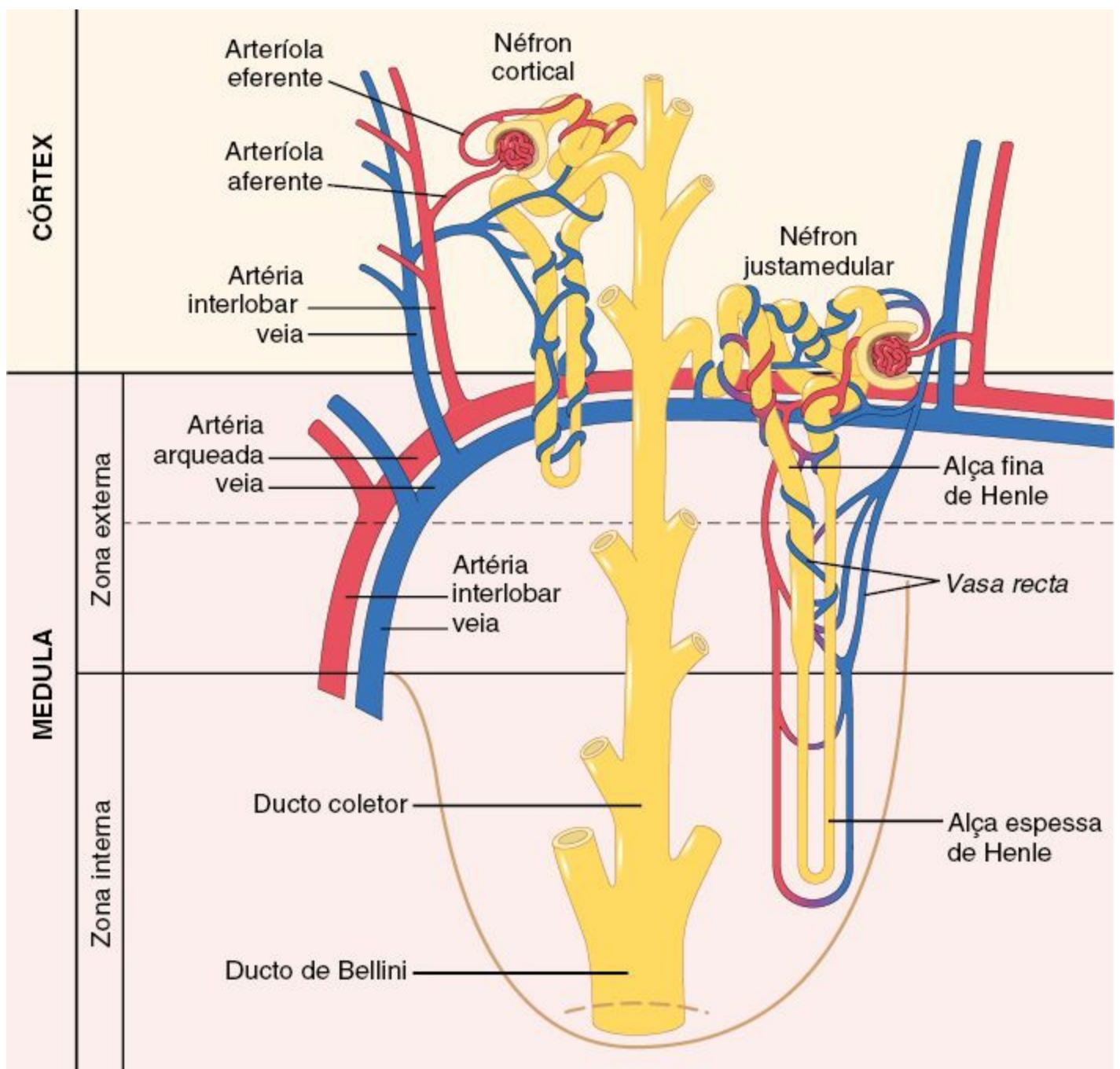



Figura 26-5. Esquema das relações entre os vasos sanguíneos e estruturas tubulares e diferenças entre os néfrons corticais e justamedulares.

MICÇÃO

Micção é o processo pelo qual a bexiga se esvazia quando fica cheia. Esse processo envolve duas etapas principais: primeira, a bexiga se enche progressivamente até que a tensão na sua parede atinja nível limiar. Essa tensão dá origem ao segundo passo, que é um reflexo nervoso chamado *reflexo da micção*, que esvazia a bexiga ou, se isso falhar, ao menos causa um desejo consciente de urinar. Embora o reflexo da micção seja um reflexo autônomo da medula espinal, ele também pode ser inibido ou facilitado por centros no córtex ou tronco cerebrais.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DA BEXIGA

A bexiga, mostrada na Figura 26-6, é câmara de músculo liso, composta por duas partes principais: (1) o *corpo* que é a parte principal da bexiga e onde a urina é armazenada; e (2) o *colo*, extensão afunilada do corpo, passando inferior e anteriormente ao triângulo urogenital e conectando-se com a uretra. A parte inferior do colo da bexiga (colo vesical) também é chamada *uretra posterior*, por causa de sua relação com a uretra.

O músculo liso vesical é chamado *músculo detrusor*. As fibras musculares estendem-se em todas as direções e, quando contraídas, podem aumentar a pressão no interior da bexiga até 40 a 60 mmHg. Assim, *a contração do músculo detrusor é a etapa principal no esvaziamento da bexiga*. As células musculares lisas do músculo detrusor são acopladas eletricamente por vias de baixa resistência elétrica. Portanto, o potencial de ação pode se difundir por todo o músculo detrusor, de uma célula para adjacente, causando contração simultânea de toda a bexiga.

Na parede posterior da bexiga, situada imediatamente acima do colo vesical, existe pequena área triangular, chamada *trígono*. Na porção mais inferior, o ápice do trígono, o colo vesical se abre na *uretra posterior* e os dois ureteres entram na bexiga nos ângulos mais superiores do trígono. O trígono pode ser identificado pelo fato de sua *mucosa*, o revestimento interno da bexiga, ser liso, em contraste com o restante da mucosa vesical que é pregueada, formando *rugas*.

Cada ureter após penetrar na parede da bexiga cursa obliquamente pelo músculo detrusor e, então, passa por mais de 1 a 2 centímetros por baixo da mucosa antes de se esvaziar no interior da bexiga.

O colo vesical (uretra posterior) tem 2 a 3 centímetros de comprimento e sua parede é composta por músculo detrusor, entrelaçado com grande quantidade de tecido elástico. O músculo nessa área é chamado *esfíncter interno*. Seu tônus normalmente mantém o colo vesical e a uretra posterior vazios e, por conseguinte, evita o esvaziamento da bexiga até que a pressão na porção principal se eleve acima do limiar crítico.

Além da uretra posterior, a uretra passa pelo *diafragma urogenital* que contém camada muscular, chamada *esfíncter externo* da bexiga. Esse músculo é do tipo esquelético voluntário, em contraste com o músculo do corpo vesical e o colo, que são inteiramente do tipo liso. O esfíncter externo está sob controle voluntário do sistema nervoso e pode ser usado para evitar conscientemente a micção, até mesmo quando controles involuntários tentam esvaziar a bexiga.

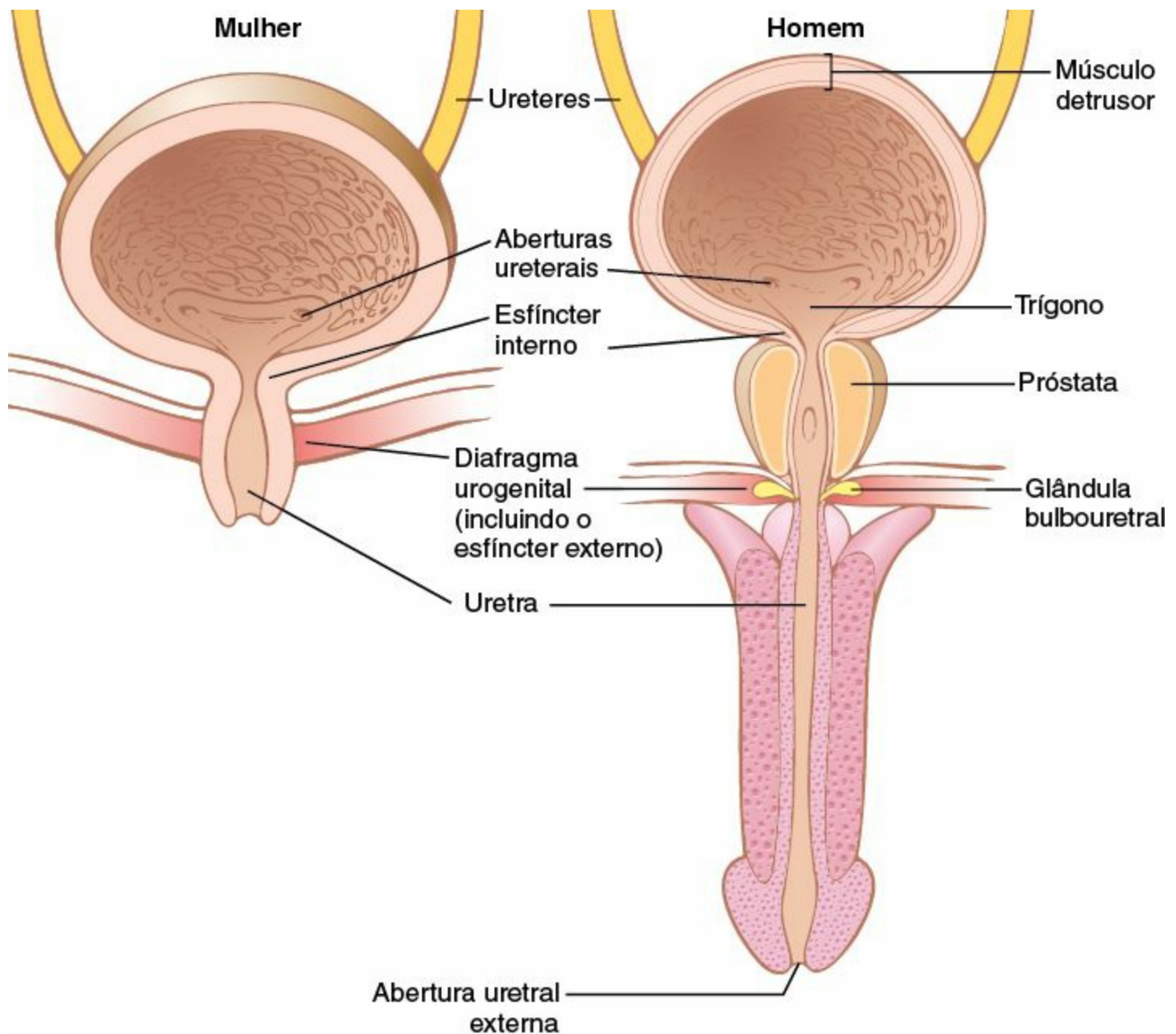



Figura 26-6. Anatomia da bexiga e da uretra em homens e mulheres.

Inervação da Bexiga. O principal suprimento nervoso da bexiga é feito pelos *nervos pélvicos* que se conectam à medula espinal pelo *plexo sacro*, principalmente, se ligando aos segmentos medulares S2 e S3 (Figura 26-7). Os nervos pélvicos contêm *fibras sensoriais* e *motoras*. As fibras sensoriais detectam o grau de distensão da parede vesical. Os sinais intensos de distensão da uretra posterior são especialmente fortes e os principais responsáveis pelo início dos reflexos que produzem o esvaziamento da bexiga.

As fibras motoras do nervo pélvico são *fibras parassimpáticas*. Essas fibras terminam em células ganglionares localizadas na parede da bexiga. Pequenos nervos pós-ganglionares inervam o músculo detrusor.

Além dos nervos pélvicos, dois outros tipos de inervação são importantes na função vesical. Os mais importantes são as *fibras motoras esqueléticas* no *nervo pudendo* que inervam o esfíncter

externo da bexiga. São *fibras somáticas* e inervam e controlam o músculo esquelético voluntário do esfíncter externo. A bexiga recebe também *inervação simpática* das cadeias simpáticas pelos *nervos hipogástricos*, conectados em sua maioria com o segmento L2 da medula espinal. Essas fibras simpáticas estimulam principalmente os vasos sanguíneos e têm pouca relação com a contração vesical. Algumas fibras nervosas sensoriais também passam pelos nervos simpáticos e podem ser importantes na sensação de plenitude e, em alguns casos, de dor.

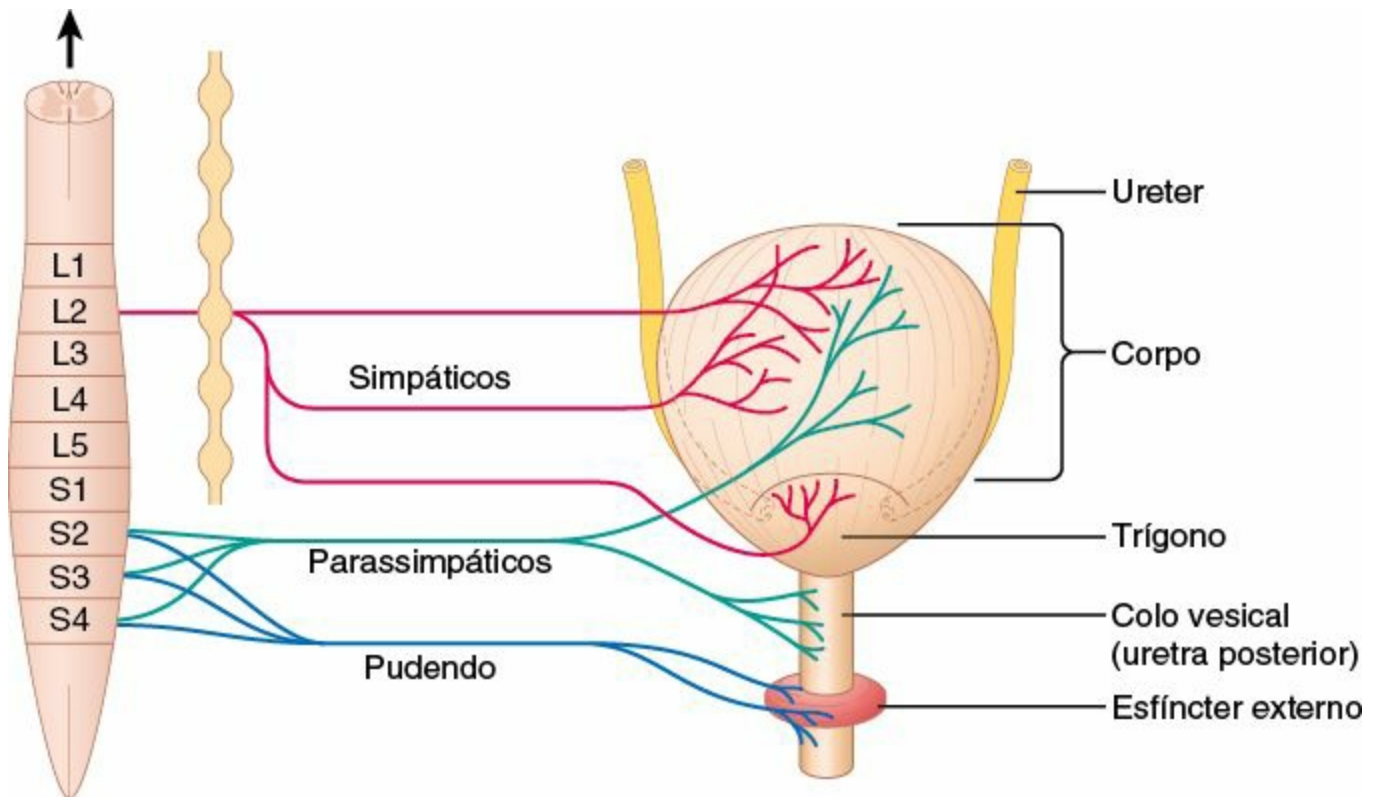



Figura 26-7. Inervação da bexiga.

TRANSPORTE DA URINA A PARTIR DO RIM, ATRAVÉS DOS URETERES E PARA A BEXIGA

A urina expelida pela bexiga tem essencialmente a mesma composição do líquido que sai dos ductos coletores; não existem alterações significativas na composição da urina que flui pelos cálices renais e ureteres até a bexiga.

O fluxo de urina dos ductos coletores para o interior dos cálices renais os distende e aumenta sua inerente atividade marca-passo. Com isso, são desencadeadas contrações peristálticas que se difundem para a pelve renal e ao longo do ureter, propelindo a urina da pelve renal em direção à bexiga. Nos adultos, os ureteres têm comprimento de 25 a 35 centímetros (10 a 14 polegadas).

As paredes dos ureteres contêm músculo liso, inervado por fibras simpáticas e parassimpáticas, assim como por plexos intramurais de neurônios e fibras nervosas que se estendem ao longo de todo o ureter. Como ocorre com outras musculaturas lisas viscerais, *as contrações peristálticas ao ureter*

são aumentadas pela estimulação parassimpática e inibidas pela estimulação simpática.

Os ureteres penetram na bexiga pelo *músculo detrusor* na região do trígono vesical, como mostrado na Figura 26-6. Normalmente, os ureteres percorrem obliquamente vários centímetros pela parede vesical. O tônus normal do músculo detrusor comprime a parte do ureter inserida na parede vesical, evitando o refluxo de urina da bexiga quando ocorre aumento da pressão intravesical durante a micção ou compressão vesical. Cada onda peristáltica ao longo do ureter aumenta a pressão no interior do próprio ureter de modo que a região que passa através da parede vesical se abre, permitindo fluxo de urina para o interior da bexiga.

Em algumas pessoas, a distância, na qual o ureter percorre através da parede vesical, é menor que o normal, de modo que a contração da bexiga durante a micção nem sempre leva à oclusão completa do ureter. Como resultado, parte da urina na bexiga é propelida de volta ao ureter, condição chamada *refluxo vesicoureteral*. Esse refluxo pode levar ao aumento do calibre dos ureteres e, se for grave, também pode elevar a pressão nos cálices renais e estruturas da medula renal, ocasionando danos a essas regiões.

A Sensação de Dor nos Ureteres e o Reflexo Ureterorrenal. Os ureteres são bem supridos com fibras nervosas para a dor. Quando o ureter é obstruído (p. ex., por cálculo ureteral), ocorrem constrições reflexas intensas associadas à dor muito forte. Os impulsos da dor também causam reflexo simpático nos rins que levam à constrição das arteríolas renais, diminuindo, dessa forma, o volume de urina produzido pelos rins. Esse efeito é chamado *reflexo ureterorrenal* e é importante para evitar o fluxo excessivo de líquido para o interior da pelve renal quando o ureter está obstruído.

Enchimento da Bexiga e Tônus da Parede Vesical; o Cistometrograma

A Figura 26-8 mostra as variações aproximadas da pressão intravesical com o enchimento da bexiga com urina. Quando não há urina no interior da bexiga, a pressão intravesical é de cerca de 0, mas, após o enchimento com 30 a 50 mililitros de urina, a pressão se eleva para 5 a 10 centímetros de água. Urina adicional — 200 a 300 mililitros — pode se acumular, originando apenas pequena elevação da pressão; esse nível constante de pressão é gerado pelo tônus intrínseco da parede vesical. Além de 300 a 400 mililitros, o acúmulo de mais urina na bexiga causa maior elevação na pressão.

Aumentos rápidos e periódicos da pressão, durando poucos segundos a mais de 1 minuto, se sobrepõem às variações do tônus. Os picos de pressão podem elevar a pressão por apenas poucos centímetros de água, ou em mais de 100 centímetros de água. Esses picos pressóricos são chamados ondas de micção no cistometrograma e são provocados pelo reflexo da micção.

REFLEXO DA MICÇÃO

Referindo-se ainda à Figura 26-8, nota-se que, conforme a bexiga se enche, muitas *contrações de micção* se sobrepõem ao tônus basal e começam a aparecer, como mostrado pelos picos tracejados. Elas são o resultado de reflexo de estiramento iniciado pelos *receptores sensoriais de estiramento* na parede vesical. Esses receptores estão presentes principalmente na uretra posterior, quando essa

área começa a ser preenchida com urina nas pressões vesicais mais altas. Os sinais sensoriais dos receptores de estiramento da bexiga são conduzidos aos segmentos sacrais da medula pelos *nervos pélvicos*; por reflexo, o sinal volta à bexiga pelas *fibras nervosas parassimpáticas* pelos mesmos nervos pélvicos.

Quando a bexiga está apenas parcialmente cheia, essas contrações de micção geralmente desaparecem, de modo espontâneo, após fração de minuto. Isso ocorre pelo relaxamento do músculo detrusor, que leva também à diminuição da pressão para a linha de base. Conforme a bexiga se enche, os reflexos de micção ficam mais frequentes e causam maiores contrações do músculo detrusor.

Uma vez iniciado o reflexo da micção, pode-se considerá-lo “autorregenerativo”. Isto é, a contração inicial da bexiga ativa a geração de mais estímulos sensoriais pelos receptores de estiramento da parede da bexiga e da uretra posterior. Isso leva a aumento reflexo da contração da bexiga; assim, o ciclo se repete continuamente até que a bexiga tenha alcançado alto grau de contração. Após alguns segundos a mais de 1 minuto, o reflexo autorregenerativo começa a fatigar e o ciclo regenerativo do reflexo da micção se interrompe, permitindo que a bexiga relaxe.

O reflexo da micção é ciclo único completo com (1) aumento rápido e progressivo da pressão; (2) período de pressão sustentada; e (3) retorno da pressão ao tônus basal da bexiga. Com a ocorrência do reflexo de micção, mesmo que não esvazie por completo a bexiga, em geral os elementos nervosos desse reflexo permanecem inibidos por alguns minutos a mais de 1 hora antes que outro reflexo da micção ocorra. Conforme a bexiga fique cada vez mais cheia, o reflexo da micção passa a ocorrer de forma cada vez mais frequente e mais eficaz.

Quando o reflexo da micção se torna suficiente para esvaziar a bexiga, ele produz outro reflexo para relaxar o *esfíncter externo* através dos *nervos pudendos*. Caso esse reflexo de relaxamento do esfíncter externo seja mais potente do que sua inibição voluntária, a micção ocorre. Caso contrário, a micção não acontecerá até que a bexiga se encha mais e o reflexo da micção se torne suficiente para sobrepujar a inibição voluntária.

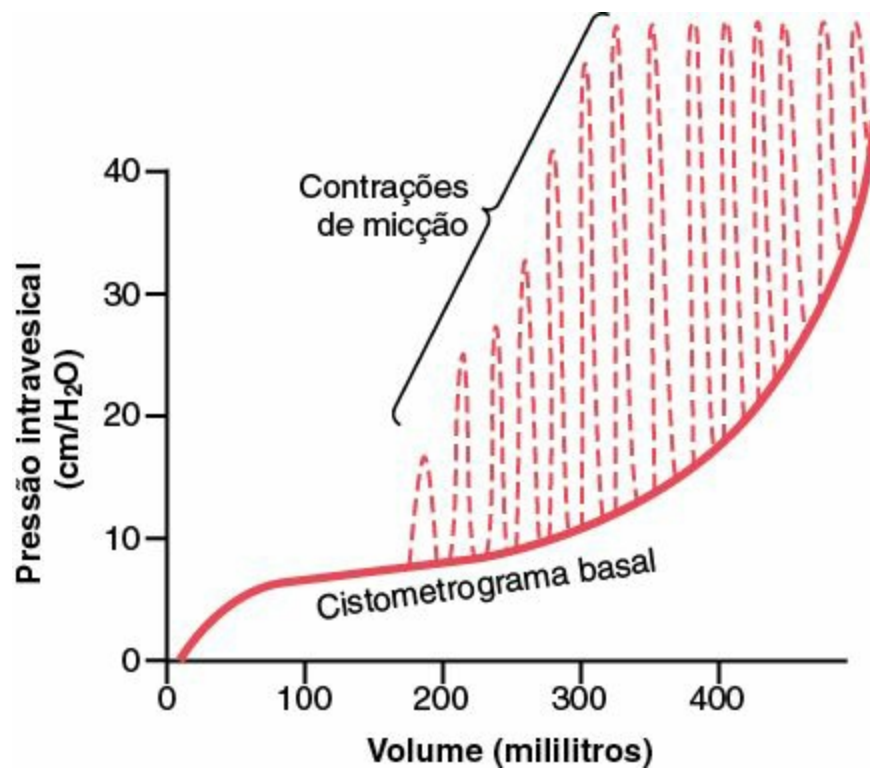



Figura 26-8. Cistometrograma normal mostrando também ondas de pressão aguda (*picos tracejados*) causadas pelos reflexos da micção.

Facilitação ou Inibição da Micção pelo Cérebro. O reflexo da micção é reflexo espinal totalmente autônomo, mas pode ser inibido ou facilitado pelos centros cerebrais. Esses centros incluem (1) potentes *centros facilitadores e inibitórios no tronco cerebral, localizados principalmente na ponte;* e (2) vários *centros localizados no córtex cerebral*, que são principalmente inibitórios, mas podem se tornar excitatórios.

O reflexo da micção é a causa básica da micção, mas os centros superiores normalmente exercem o controle final da micção como se segue:

1. Os centros superiores mantêm o reflexo da micção parcialmente inibido, exceto quando se tem vontade de urinar.
2. Os centros superiores podem evitar a micção, até mesmo quando o reflexo da micção está presente, pela contração tônica do esfíncter vesical externo, até o momento conveniente para o esvaziamento.
3. No momento da micção, os centros corticais podem auxiliar os centros sacrais a iniciar o reflexo de micção e, ao mesmo tempo, inibir o esfíncter vesical externo, de modo que a micção ocorra.

A *micção voluntária* é em geral iniciada da seguinte maneira: primeiro, o indivíduo voluntariamente contrai a musculatura abdominal, o que aumenta a pressão na bexiga e permite que quantidade extra de urina, pelo aumento de pressão, entre no colo vesical e na uretra posterior, distendendo suas paredes. Essa ação estimula os receptores de estiramento e desencadeia o reflexo da micção, inibindo, simultaneamente, o esfíncter uretral externo. De modo geral, toda a urina é esvaziada, restando resíduo pós-miccional raramente maior que 5 a 10 mililitros.

Anormalidades da Micção

Bexiga Atônica e Incontinência Causada pela Destruição das Fibras Nervosas Sensoriais. A contração pelo reflexo da micção não pode ocorrer se fibras nervosas sensoriais da bexiga para a medula espinal forem destruídas, impedindo, desse modo, a transmissão dos sinais de estiramento da bexiga. Quando isso acontece, a pessoa perde o controle vesical, apesar das fibras eferentes que se originam da medula para a bexiga e das conexões neurogênicas estarem intactas no cérebro. Em vez do esvaziamento periódico, a bexiga se enche até atingir a capacidade máxima, quando começam a ser liberadas algumas gotas pela uretra. Essa situação é chamada *incontinência de superenchimento*.

Causa comum de bexiga atônica é a lesão por esmagamento na região sacral da medula espinal. Certas doenças também podem causar lesão às fibras nervosas da raiz dorsal que entram na medula. Por exemplo, a sífilis pode causar fibrose constritiva ao redor das fibras nervosas da raiz dorsal, destruindo-as. Essa condição é chamada *tabes dorsalis*, e a condição vesical resultante é denominada *bexiga tabética*.

Bexiga Automática Causada pela Lesão da Medula Espinal Acima da Região Sacral. Caso a medula espinal seja lesada acima da região sacral, e os segmentos sacrais medulares permaneçam intactos, os reflexos da micção ainda podem ocorrer. Entretanto, eles não serão mais controlados pelo encéfalo. Durante os primeiros dias a semanas após a lesão medular ter ocorrido, os reflexos da micção são suprimidos por causa do estado de "choque espinal" desencadeado pela perda súbita dos impulsos facilitadores, provenientes do tronco cerebral e do encéfalo. No entanto, caso a bexiga seja esvaziada periodicamente por cateterização para evitar lesão vesical por demasiado estiramento, a excitabilidade do reflexo da micção aumenta gradativamente até que o reflexo retorne; então, o esvaziamento vesical periódico (não anunciado) ocorre.

Alguns pacientes ainda podem controlar a micção nessa condição pela estimulação da pele (arranhando ou fazendo cócegas) na região genital, o que algumas vezes origina o reflexo da micção.

Bexiga Neurogênica não Inibida Causada pela Perda dos Sinais Inibitórios do Cérebro. Outra anormalidade da micção é a chamada bexiga neurogênica não inibida que resulta em micção frequente e relativamente descontrolada. Essa condição se origina de lesão parcial da medula espinal ou do tronco cerebral, que interrompe a maior parte dos sinais inibitórios. Como consequência, os impulsos facilitadores, que continuam passando pela medula, mantêm os centros sacrais tão excitáveis que até mesmo pequena quantidade de urina origina reflexo da micção incontrolável, dessa forma promovendo micções frequentes.

A FORMAÇÃO DA URINA RESULTA de FILTRAÇÃO GLOMERULAR, REABSORÇÃO TUBULAR E SECREÇÃO TUBULAR

As intensidades com que as diferentes substâncias são excretadas na urina representam a soma de três processos renais, mostrados na Figura 26-9: (1) filtração glomerular; (2) reabsorção de substâncias dos túbulos renais para o sangue; e (3) secreção de substâncias do sangue para os túbulos renais. Matematicamente isso pode ser expresso por:

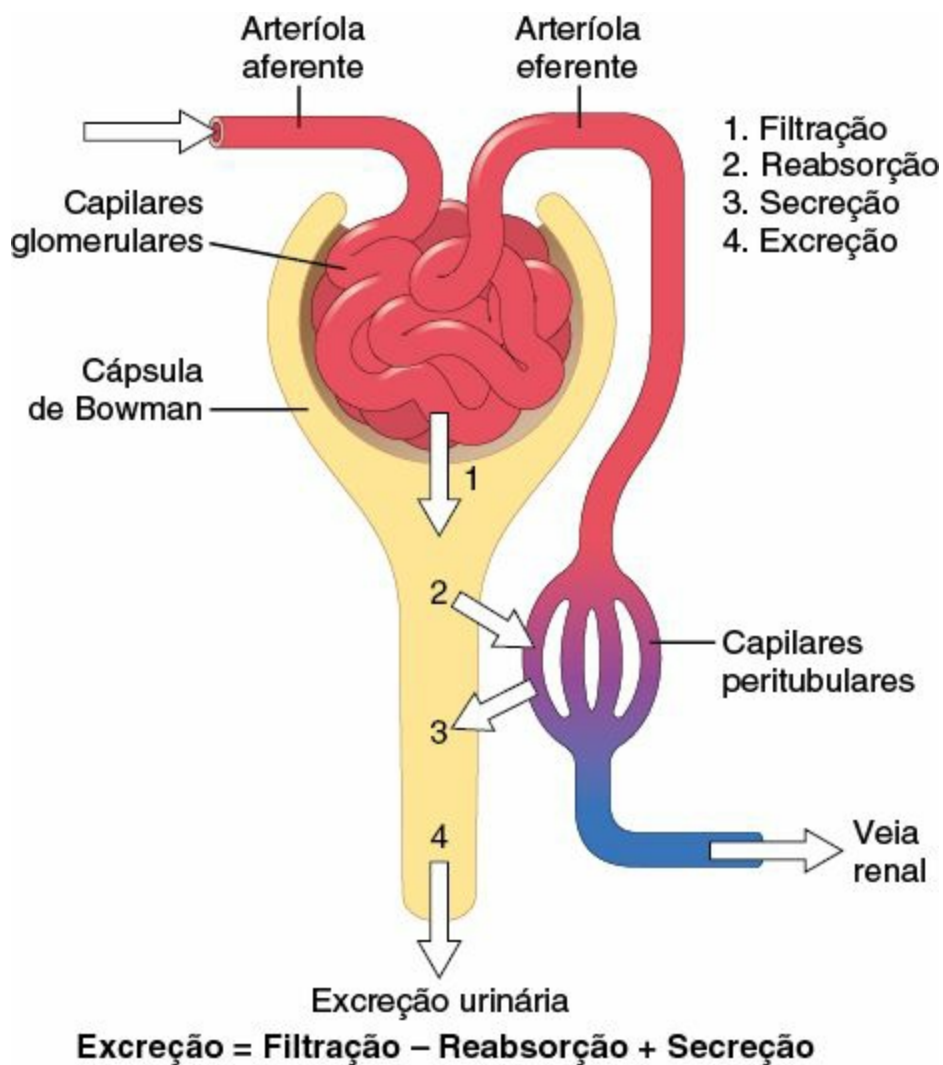



Figura 26-9. Processos renais básicos que determinam a composição da urina. A taxa de excreção urinária de uma substância é igual à taxa na qual a substância é filtrada pelo glomérulo menos a taxa de reabsorção mais a taxa na qual é secretada pelo sangue capilar peritubular nos túbulos.

Taxa de excreção urinária

= Taxa de filtração − Taxa de reabsorção + Taxa de secreção

A formação da urina começa quando grande quantidade de líquido praticamente sem proteínas é filtrada dos capilares glomerulares para o interior da cápsula de Bowman. A maior parte das substâncias no plasma, exceto as proteínas, é livremente filtrada, de modo que a concentração dessas substâncias no filtrado glomerular da cápsula de Bowman é a mesma do plasma. Conforme o líquido filtrado sai da cápsula de Bowman e flui pelos túbulos, é modificado pela reabsorção de água e solutos específicos, de volta para os capilares peritubulares ou pela secreção de outras substâncias dos capilares peritubulares para os túbulos.

A Figura 26-10 mostra a depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. A substância, mostrada no painel A, é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida e nem tampouco secretada. Portanto, a intensidade da excreção é igual à intensidade com que foi filtrada. Certas substâncias indesejáveis no corpo, tais como a creatinina, são depuradas pelos rins dessa maneira, permitindo a excreção de praticamente todo o filtrado.

No painel B, a substância é livremente filtrada, mas também é parcialmente reabsorvida pelos túbulos de volta para a corrente sanguínea. Portanto, a intensidade da excreção urinária é menor que a da filtração pelos capilares glomerulares. Nesse caso, a intensidade da excreção é calculada como a intensidade da filtração menos a da reabsorção. Esse padrão é típico para muitos eletrólitos corporais, como os íons sódio e cloreto.

No painel C, a substância é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, mas não é excretada na urina porque toda a substância filtrada é reabsorvida pelos túbulos de volta para a corrente sanguínea. Esse padrão ocorre para algumas substâncias nutricionais que estão presentes no sangue, como aminoácidos e glicose. Esse tipo de depuração permite a conservação dessas substâncias nos líquidos corporais.

A substância no painel D é livremente filtrada pelos capilares glomerulares, não sendo reabsorvida, mas quantidades adicionais dessa substância são secretadas do sangue capilar peritubular para os túbulos renais. Esse padrão frequentemente ocorre com os ácidos e as bases orgânicos e permite que essas substâncias sejam rapidamente retiradas do sangue, para serem excretadas, em grande quantidade, na urina. A intensidade da excreção, nesse caso, é calculada como a intensidade da filtração mais a de secreção tubular.

Para cada substância plasmática, ocorre combinação de filtração, reabsorção e secreção. A intensidade com que cada substância é excretada na urina depende das intensidades relativas desses três processos renais básicos.

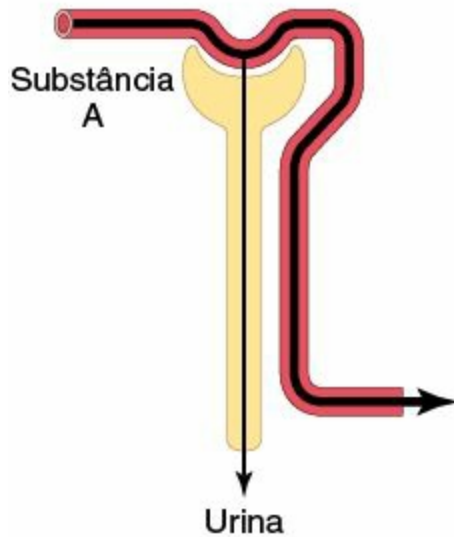
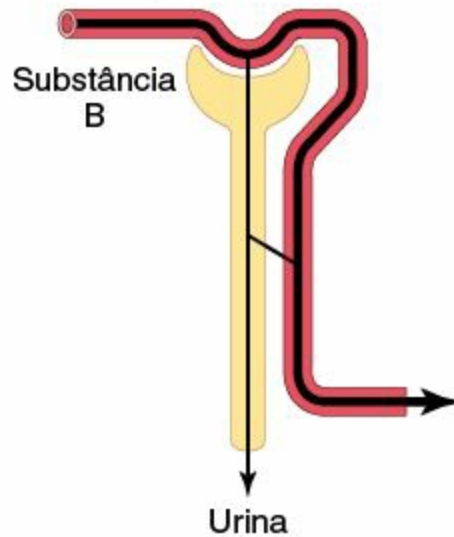
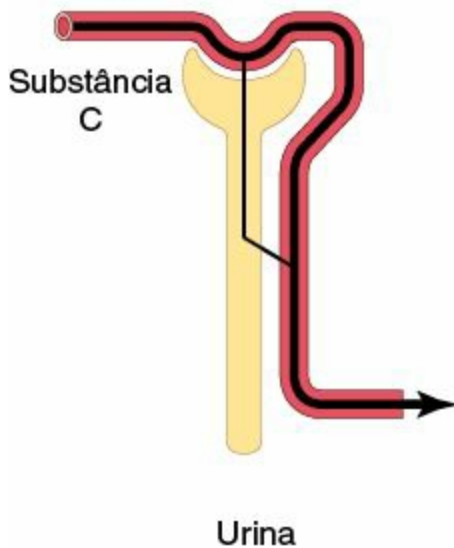
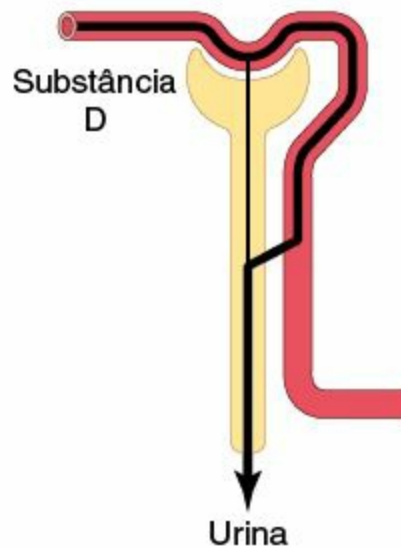



Figura 26-10. Depuração renal de quatro substâncias hipotéticas. **A,** A substância é livremente filtrada, mas não reabsorvida. **B,** A substância é livremente filtrada, mas parte da carga filtrada é reabsorvida de volta ao sangue. **C,** A substância é livremente filtrada, mas não é excretada na urina porque toda a quantidade filtrada é reabsorvida dos túbulos para o sangue. **D,** A substância é livremente filtrada, não é reabsorvida e é secretada do sangue capilar peritubular para os túbulos renais.

FILTRAÇÃO, REABSORÇÃO E SECREÇÃO DE DIFERENTES SUBSTÂNCIAS

Em geral, a reabsorção tubular é quantitativamente mais importante do que a secreção na formação da urina, mas a secreção tem papel importante na determinação das quantidades de potássio, íons hidrogênio e outras poucas substâncias que são excretadas na urina. A maioria das substâncias que devem ser retiradas do sangue, principalmente os produtos finais do metabolismo, como ureia, -creatinina, ácido úrico e uratos, é pouco reabsorvida e, assim, excretada em grande quantidade na urina. Certos fármacos e substâncias estranhas são também pouco reabsorvidos, mas, além disso, são

secretados do sangue para os túbulos, de modo que suas intensidades de excreção são altas. De modo oposto, eletrólitos como os íons sódio, cloreto e bicarbonato, são reabsorvidos e, assim, pequena quantidade aparece na urina. Certas substâncias nutricionais, como os aminoácidos e a glicose, são completamente reabsorvidas dos túbulos para o sangue e não aparecem na urina, mesmo que grande quantidade seja filtrada pelos capilares glomerulares.

Cada um dos processos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — é regulado de acordo com as necessidades corporais. Por exemplo, quando ocorre excesso de sódio no corpo, a intensidade com que o sódio normalmente é filtrado aumenta e pequena fração do sódio filtrado é reabsorvida, resultando em excreção urinária aumentada de sódio.

Para a maioria das substâncias, as intensidades de filtração e de reabsorção são extremamente altas em relação às de excreção. Portanto, mesmo ligeiras alterações na filtração glomerular ou na reabsorção tubular podem levar a alterações relativamente grandes da excreção renal. Por exemplo, aumento da filtração glomerular (FG) de apenas 10% (de 180 para 198 L/dia) poderia elevar o volume urinário por 13 vezes (de 1,5 para 19,5 L/dia) se a reabsorção tubular permanecesse constante. Na realidade, alterações da filtração glomerular e da reabsorção tubular geralmente agem de forma coordenada para produzir as alterações necessárias da excreção renal.

Por que Grandes Quantidades de Solutos São Filtradas e Depois Reabsorvidas pelos Rins?

Pode-se questionar a eficiência da filtração de grande quantidade de água e de solutos e depois da reabsorção da maior parte dessas substâncias. Vantagem da alta FG é que ela permite que os rins rapidamente removam os produtos indesejáveis do corpo, que dependem principalmente da filtração glomerular para sua excreção. A maioria dos produtos indesejáveis é pouco reabsorvida pelos túbulos e, assim, depende da elevada FG para sua remoção efetiva do corpo.

Segunda vantagem da alta FG é que permite que todos os líquidos corporais sejam filtrados e processados pelo rim, muitas vezes, a cada dia. Como todo o volume plasmático é de apenas 3 litros, enquanto a FG é de cerca de 180 L/dia, todo o plasma pode ser filtrado e processado por cerca de 60 vezes a cada dia. Essa alta FG permite aos rins o controle rápido e preciso do volume e da composição dos líquidos corporais.

Bibliografia

Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. Annu Rev Physiol 42:531, 1980.

Bosworth C, de Boer IH: Impaired vitamin D metabolism in CKD. Semin Nephrol 33:158, 2013.

Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp

Physiol 289:R633, 2005.

Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. Nat Rev Neurosci 9:453, 2008.

Griffiths DJ, Fowler CJ: The micturition switch and its forebrain influences. Acta Physiol (Oxf) 207:93, 2013.

Hall JE, Granger JP, Hall ME: Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds): Seldin and Giebisch's The Kidney, 5th ed: Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier, 2013.

Kriz W, Kaissling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O: Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. J Urol 190:843, 2013.

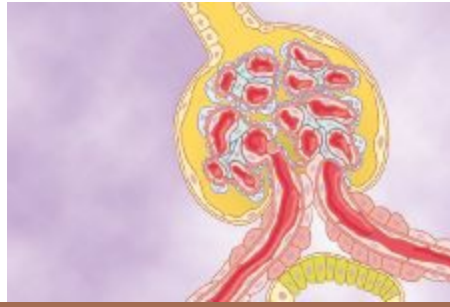
Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Sato Y, Yanagita M: Renal anemia: from incurable to curable. Am J Physiol Renal Physiol 305(9):F1239, 2013.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. Annu Rev Physiol 65:501, 2003.

Vella M, Robinson D, Staskin D: A reappraisal of storage and voiding dysfunction. Curr Urol Rep 13:482, 2012.Why Are Large Amounts of Solutes Filtered and Then Reabsorbed by the Kidneys?

CAPÍTULO 27

Filtração Glomerular, Fluxo Sanguíneo Renal e seus Controles

FILTRAÇÃO GLOMERULAR — A PRIMEIRA ETAPA DA FORMAÇÃO DA URINA

O primeiro passo na formação de urina é a filtração de grandes quantidades de líquidos através dos capilares glomerulares para dentro da cápsula de Bowman — quase 180 L ao dia. A maior parte desse filtrado é reabsorvida, deixando apenas cerca de 1 L de líquido para excreção diária, embora a taxa de excreção renal de líquidos possa ser muito variável, dependendo da ingestão. A elevada taxa de filtração glomerular depende da alta taxa de fluxo sanguíneo renal, bem como de propriedades especiais das membranas nos capilares glomerulares. Neste Capítulo são abordadas as forças físicas que determinam o filtrado glomerular (FG), bem como os mecanismos fisiológicos que regulam o FG e o fluxo sanguíneo real.

COMPOSIÇÃO DO FILTRADO GLOMERULAR

Como a maioria dos capilares, os capilares glomerulares são relativamente impermeáveis às proteínas, assim, o líquido filtrado (chamado *filtrado glomerular*) é essencialmente livre de proteínas e desprovido de elementos celulares como as hemácias.

As concentrações de outros constituintes do filtrado glomerular, incluindo a maior parte dos sais e moléculas orgânicas, são similares às concentrações no plasma. Exceções a essa generalização incluem umas poucas substâncias de baixo peso molecular, tais como cálcio e ácidos graxos, que não

são livremente filtradas por estarem parcialmente ligadas às proteínas plasmáticas. Por exemplo, quase metade do cálcio e a maior parte dos ácidos graxos plasmáticos estão ligadas às proteínas plasmáticas e essa parte ligada não é filtrada pelos capilares glomerulares.

A FG CORRESPONDE A CERCA DE 20% DO FLUXO PLASMÁTICO RENAL

A FG é determinada pelo (1) balanço das forças hidrostáticas e coloidosmóticas, atuando através da membrana capilar; e (2) o coeficiente de filtração capilar (K_f), o produto da permeabilidade e da área de superfície de filtração dos capilares. Os capilares glomerulares têm elevada intensidade de filtração, muito maior que a maioria dos outros capilares, devido à alta pressão hidrostática glomerular e ao alto K_f. No ser humano adulto médio, a FG é de cerca de 125 mL/min, ou 180 L/dia. A fração do fluxo plasmático renal filtrado (a fração de filtração) é, em média, de 0,2, significando que cerca de 20% do plasma, que fluem pelos rins, são filtrados pelos capilares glomerulares (Figura 27-1). A fração de filtração é calculada como se segue:

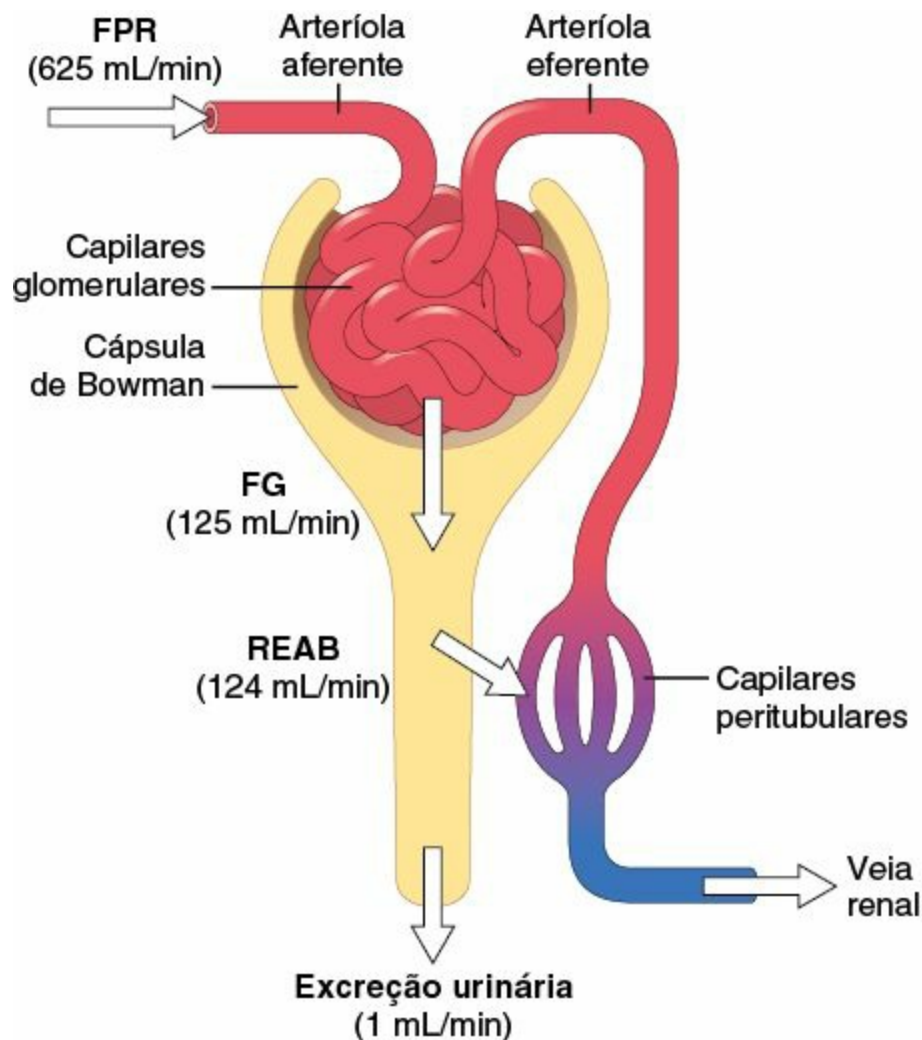



Figura 27-1. Valores médios do fluxo plasmático renal (*FPR*) total, do filtrado glomerular (*FG*), da reabsorção tubular (*REAB*) e da velocidade de fluxo da urina. O FPR é igual ao fluxo renal × (1 − hematócrito). Observe que o FG é, em média, cerca de 20% do FPR, enquanto a velocidade de fluxo da urina é inferior a 1% do FG. Portanto, mais de 99% do líquido

filtrado normalmente é reabsorvido. A fração de filtrado é FG/FPR.

Fração de filtração = FG/Fluxo plasmático renal

MEMBRANA CAPILAR GLOMERULAR

A membrana capilar glomerular é semelhante à encontrada em outros capilares, exceto por ter três (em vez de duas) camadas principais: (1) o *endotélio* capilar; (2) a *membrana basal*; e (3) a camada de *células epiteliais* (*podócitos*), sobre a superfície externa da membrana basal capilar (Figura 27-2). Juntas, essas camadas compõem uma barreira à filtração que, apesar das três camadas, filtra diversas centenas de vezes mais água e solutos do que a membrana capilar normal. Mesmo com essa alta intensidade da filtração, a membrana capilar glomerular normalmente não filtra proteínas - plasmáticas.

A alta intensidade da filtração pela membrana capilar glomerular é decorrente, em parte, à sua característica especial. O *endotélio* capilar é perfurado por milhares de pequenos orifícios chamados *fenestrações*, semelhantes aos capilares fenestrados encontrados no fígado, embora menores que as fenestrações do fígado. Embora as fenestrações sejam relativamente grandes, as proteínas das células endoteliais são ricamente dotadas de cargas fixas negativas que impedem a passagem das proteínas plasmáticas.

Revestindo o endotélio, está a *membrana basal* que consiste em uma trama de colágeno e fibrilas proteoglicanas com grandes espaços, pelos quais grande quantidade de água e de pequenos solutos pode ser filtrada. A membrana basal evita de modo eficiente a filtração das proteínas plasmáticas, em parte devido às fortes cargas elétricas negativas associadas aos proteoglicanos.

A última parte da membrana glomerular é a camada de células epiteliais que recobre a superfície externa do glomérulo. Essas células não são contínuas, mas têm longos processos semelhantes a pés (podócitos) que revestem a superfície externa dos capilares (Figura 27-2). Os podócitos são separados por lacunas, chamadas *fendas de filtração*, pelas quais o filtrado glomerular se desloca. As células epiteliais, que também contêm cargas negativas, criam restrições adicionais para a filtração das proteínas plasmáticas. Assim, todas as camadas da parede capilar glomerular representam barreiras à filtração das proteínas do plasma.

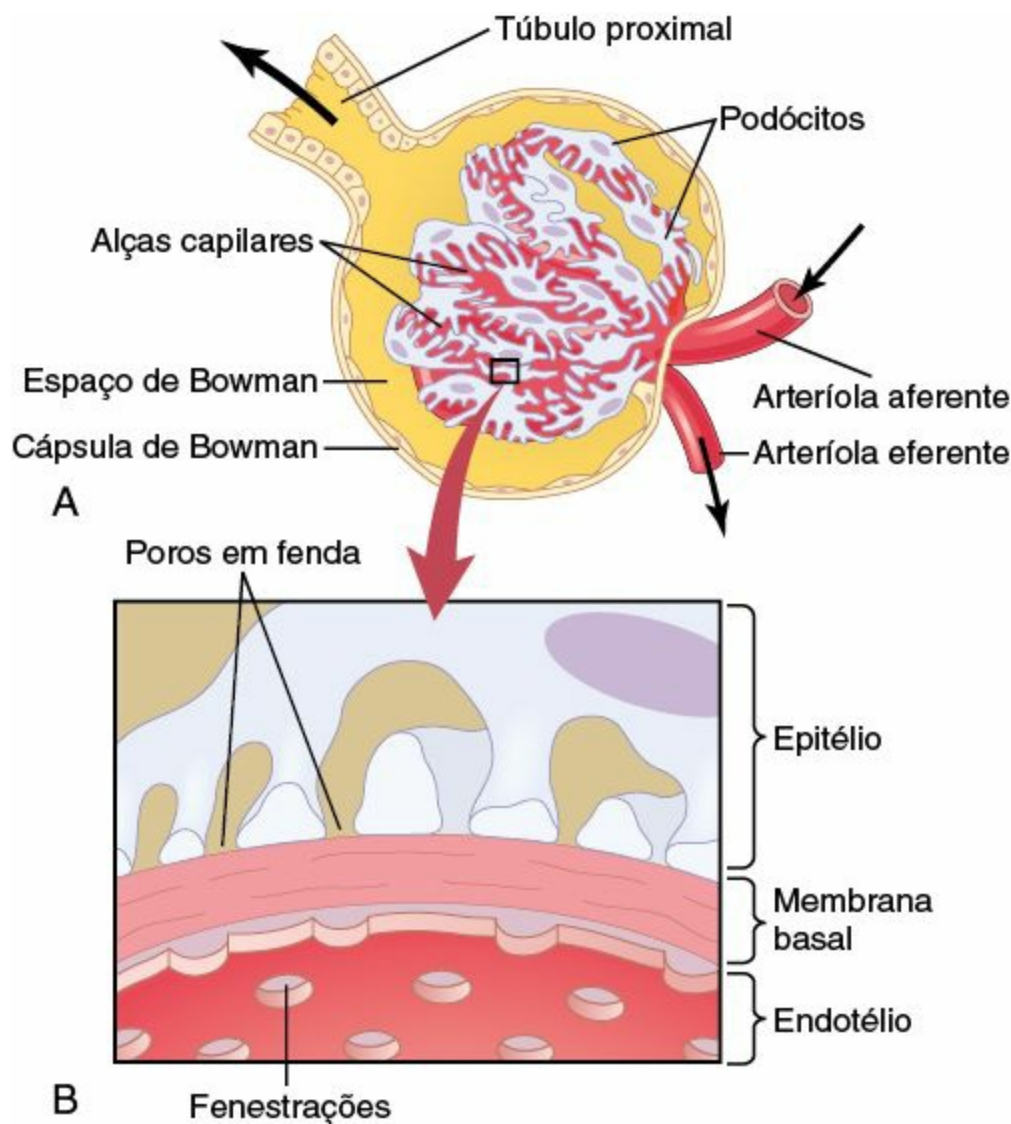



Figura 27-2. A, Ultraestrutura básica dos capilares glomerulares. **B**, Corte transversal da membrana capilar glomerular e seus principais componentes: endotélio capilar, membrana basal e epitélio (podócitos).

A Filtrabilidade dos Solutos é Inversamente Relacionada ao seu Tamanho. A membrana capilar glomerular é mais espessa que a da maioria dos outros capilares, mas também é muito mais porosa e, portanto, filtra líquidos com mais alta intensidade. Apesar da alta intensidade da filtração, a barreira de filtração glomerular é seletiva na determinação de quais moléculas serão filtradas, com base no seu tamanho e em sua carga elétrica.

A Tabela 27-1 lista o efeito do tamanho molecular sobre a filtrabilidade de diferentes moléculas. A filtrabilidade de 1,0 significa que a substância é filtrada tão livremente quanto a água; filtrabilidade de 0,75 significa que a substância é filtrada apenas 75% tão rapidamente quanto a água. Note que eletrólitos, tais como sódio e pequenos compostos orgânicos como a glicose, são livremente filtrados. Conforme o peso molecular da molécula se aproxima ao da albumina, a filtrabilidade rapidamente diminui em direção ao de zero.

Tabela 27-1 Filtrabilidade de Substâncias pelos Capilares Glomerulares Baseada no Peso Molecular

Substância	Peso Molecular	Filtrabilidade

Água	18	1,0
Sódio	23	1,0
Glicose	180	1,0
Inulina	5.500	1,0
Mioglobina	17.000	0,75
Albumina	69.000	0,005

Grandes Moléculas, com Carga Negativa, São Filtradas Menos Facilmente que Moléculas com Carga Positiva com Igual Dimensão Molecular. O diâmetro molecular da proteína plasmática albumina é de apenas cerca de 6 nanômetros, enquanto se supõe que os poros da membrana glomerular tenham cerca de 8 nanômetros (80 ângstrons). No entanto, a albumina tem filtração restrita por causa da sua carga negativa e da repulsão eletrostática exercida pelas cargas negativas dos proteoglicanos presentes na parede dos capilares glomerulares.

A Figura 27-3 mostra como a carga elétrica afeta a filtração glomerular de dextrana com diferentes pesos moleculares. Dextranas são polissacarídeos que podem ser produzidas como moléculas neutras, com carga positiva ou com carga negativa. Note que para qualquer raio molecular moléculas com carga positiva são filtradas muito mais rapidamente do que as moléculas com carga negativa. Polímeros neutros também são filtrados mais prontamente que polímeros com carga negativa, com peso molecular igual. A razão para essas diferenças da filtrabilidade é que as cargas negativas da membrana basal e dos podócitos são meio importante para restringir a passagem de grandes moléculas com carga negativa, incluindo as proteínas plasmáticas.

Em certas doenças renais, as cargas negativas, na membrana basal, são perdidas até mesmo antes que ocorram alterações histológicas dignas de nota, condição referida como *nefropatia com alteração mínima*. A causa dessa perda de cargas negativas permanece obscura, embora se acredite que esteja relacionada a uma resposta imunológica com secreção anômala de citocinas por linfócitos T, que reduzem os ânions nas proteínas dos podócitos ou dos capilares glomerulares. Como resultado dessa perda das cargas negativas nas membranas basais, algumas das proteínas, com baixo peso molecular, especialmente a albumina, são filtradas e aparecem na urina, condição conhecida como *proteinúria* ou *albuminúria*. A nefropatia por lesões mínimas é mais comum em crianças pequenas, mas pode também ocorrer em adultos, sobretudo nos afetados por transtornos autoimunes.

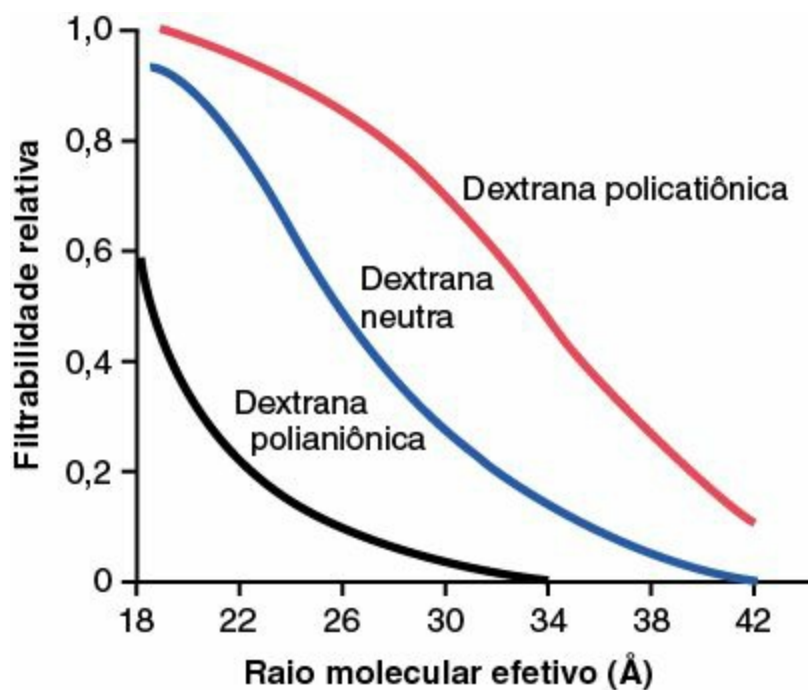



Figura 27-3. Efeito do tamanho e carga elétrica da dextrana sobre a sua filtrabilidade pelos capilares glomerulares. Um valor de 1,0 indica que a substância é filtrada tão livremente quanto a água, enquanto um valor de 0 indica que ela não é filtrada. Dextranas são polissacarídeos que podem ser manufaturados como moléculas neutras ou com cargas positivas ou negativas e com variados pesos moleculares.

DETERMINANTES DA FG

A FG é determinada (1) pela soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas através da membrana glomerular que fornecem a *pressão efetiva de filtração*; e (2) pelo coeficiente glomerular K_f. Expressa matematicamente, a FG é igual ao produto de K_f pela pressão líquida de filtração:

$$FG = K_f \times \text{Pressão líquida de filtração}$$

A pressão efetiva de filtração representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que favorecem ou se opõem à filtração através dos capilares glomerulares (Figura 27-4). Essas forças incluem (1) a pressão hidrostática, nos capilares glomerulares (pressão hidrostática glomerular, P_G) que promove a filtração; (2) a pressão hidrostática na cápsula de Bowman (P_B), por fora dos capilares que se opõe à filtração; (3) a pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas (p_G) que se opõe à filtração; e (4) a pressão coloidosmótica das proteínas na cápsula de Bowman (p_B) que promove a filtração. (Sob condições normais, a concentração de proteínas, no filtrado glomerular é tão baixa que a pressão coloidosmótica do líquido, na cápsula de Bowman, é considerada nula.)

Portanto, a FG pode ser expressa como:

$$FG = K_f \times (P_G - P_B - p_G + p_B)$$

Embora os valores normais para os determinantes da FG não tenham sido medidos diretamente em seres humanos, eles foram estimados em animais, como cães e ratos. Com base nos resultados em

animais, as forças normais aproximadas, que favorecem e se opõem à filtração glomerular nos seres humanos, são as seguintes (Figura 27-4):

Forças Favoráveis à Filtração (mmHg)

Pressão hidrostática glomerular 60

Pressão coloidosmótica na cápsula de Bowman 0

Forças que se Opõem à Filtração (mmHg)

Pressão hidrostática na cápsula de Bowman 18

Pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares 32

Pressão efetiva de filtração = 60 − 18 − 32 = $^{+}$10 mmHg

Alguns desses valores podem ser substancialmente alterados em diferentes condições fisiológicas, enquanto outros são alterados principalmente em estados patológicos, como discutido adiante.

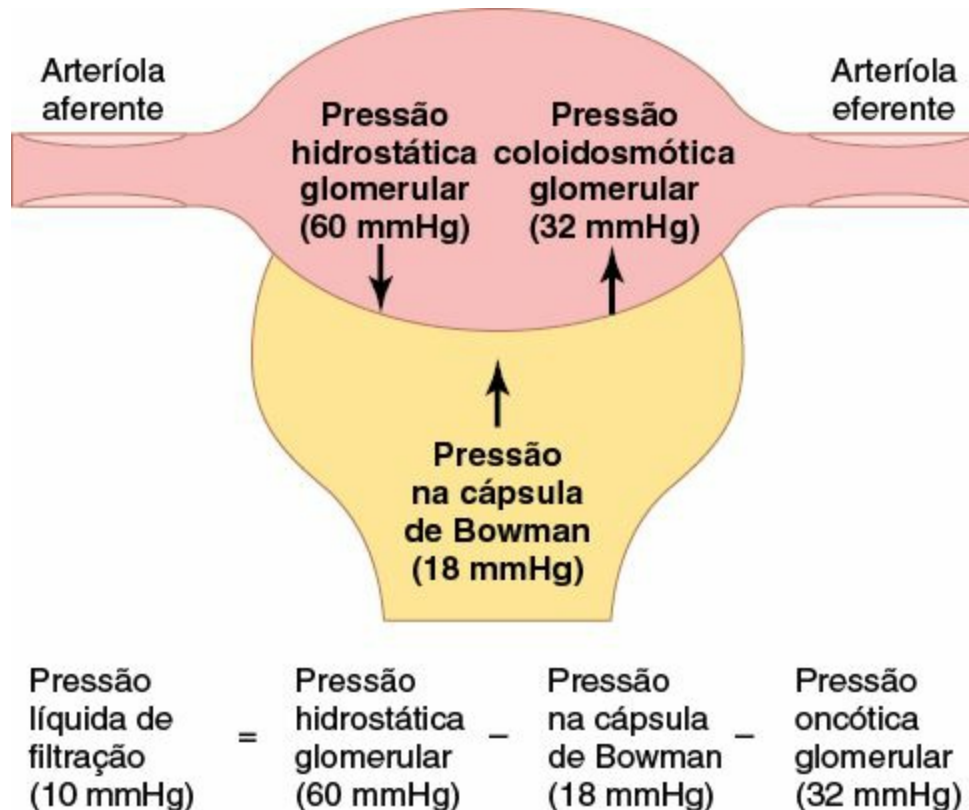



Figura 27-4. Resumo das forças que causam filtração pelos capilares glomerulares. Os valores mostrados são estimados para seres humanos saudáveis.

O AUMENTO NO COEFICIENTE DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR ELEVA A FG

O K_f é a medida do produto da condutividade hidráulica e da área de superfície dos capilares glomerulares. O K_f não pode ser medido diretamente, mas é estimado experimentalmente pela divisão da intensidade da filtração glomerular pela pressão efetiva de filtração:

K_f = FG/Pressão efetiva de filtração

Como a FG total para ambos os rins é de cerca de 125 mL/min e a pressão efetiva de filtração é de 10 mmHg, o K_f normal é calculado aproximadamente 12,5 mL/min/mmHg de pressão de filtração. Quando o K_f é expresso por 100 gramas de peso renal, seu valor é 4,2 mL/min/mmHg, valor cerca de 400 vezes mais alto que o K_f da maioria dos outros sistemas capilares do corpo; o K_f médio, de muitos outros tecidos no corpo, é de apenas cerca de 0,01 mL/min/mmHg por 100 gramas. Esse alto K_f para os capilares glomerulares contribui, de modo acentuado, para a rápida intensidade de filtração do líquido.

Embora o K_f elevado aumente a FG e o K_f diminuído reduza a FG, alterações no K_f, provavelmente não são mecanismos primários para a regulação normal da FG no dia a dia. Algumas doenças, no entanto, reduzem o K_f pela diminuição do número de capilares glomerulares funcionantes (portanto, reduzindo a área de superfície para filtração) ou pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e redução da sua condutividade hidráulica. Por exemplo, hipertensão crônica não controlada e diabetes melito gradualmente reduzem o K_f pelo aumento da espessura da membrana capilar glomerular e, eventualmente, pela lesão grave dos capilares, o que ocasiona perda da função capilar.

A PRESSÃO HIDROSTÁTICA AUMENTADA NA CÁPSULA DE BOWMAN DIMINUI A FG

Medidas diretas da pressão hidrostática, na cápsula de Bowman, utilizando micropipetas em diferentes pontos no túbulo proximal em animais experimentais sugerem que uma estimativa razoável para pressão, na cápsula de Bowman em adultos, é cerca de 18 mmHg sob condições normais. Aumentando-se a pressão hidrostática na cápsula de Bowman, reduz-se a FG, enquanto ao se diminuir essa pressão, a FG se eleva. No entanto, alterações na pressão da cápsula de Bowman normalmente não servem como meio primário de regulação da FG.

Em certas condições patológicas, associadas à obstrução do trato urinário, a pressão na cápsula de Bowman pode aumentar, de forma acentuada, causando redução grave da FG. Por exemplo, precipitação de cálcio ou de ácido úrico pode levar à formação de “cálculos” que se alojam no trato urinário, frequentemente no ureter e, dessa maneira, obstruindo a eliminação da urina e aumentando a pressão na cápsula de Bowman. Essa situação reduz a FG e, eventualmente, pode ocasionar *hidronefrose* (distensão e dilatação da pelve renal e dos cálices) e lesar ou até mesmo destruir o rim, a menos que a obstrução seja revertida.

A PRESSÃO COLOIDOSMÓTICA CAPILAR AUMENTADA REDUZ A FG

À medida que o sangue passa da arteríola aferente ao longo dos capilares glomerulares para as arteríolas eferentes, a concentração de proteínas plasmáticas aumenta por cerca de 20% (Figura 27-5). A razão para esse aumento é que aproximadamente um quinto do líquido nos capilares passa por filtração para o interior da cápsula de Bowman, concentrando as proteínas plasmáticas glomerulares que não são filtradas. Assumindo-se que a pressão coloidosmótica do plasma, que entra nos capilares glomerulares, seja de 28 mmHg, esse valor geralmente aumenta para cerca de 36 mmHg, quando o sangue alcança a terminação eferente dos capilares. Portanto, a pressão coloidosmótica média das proteínas plasmáticas nos capilares glomerulares, fica entre 28 e 36 mmHg, ou em torno de 32 mmHg.

Assim, dois fatores que influenciam a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares são (1) a pressão coloidosmótica no plasma arterial; e (2) a fração de plasma filtrada pelos capilares glomerulares (fração de filtração). Aumentando-se a pressão coloidosmótica do plasma arterial, eleva-se a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares, que, por sua vez, diminui a FG.

Aumentando-se a fração de filtração também se concentram as proteínas plasmáticas e se eleva a pressão coloidosmótica glomerular (Figura 27-5). Como a fração de filtração é definida como FG/fluxo plasmático renal, a fração de filtração pode ser aumentada pela elevação da FG ou pela redução do fluxo plasmático renal. Por exemplo, redução do fluxo plasmático renal, sem nenhuma alteração inicial na FG, tenderia a aumentar a fração de filtração, o que elevaria a pressão coloidosmótica nos capilares glomerulares e reduziria a FG. Por essa razão, alterações do fluxo sanguíneo renal podem influenciar a FG, independentemente de variações da pressão hidrostática glomerular.

Com o aumento do fluxo sanguíneo renal, fração mais baixa de plasma é inicialmente filtrada para fora dos capilares glomerulares, causando elevação mais lenta na pressão coloidosmótica, nos capilares glomerulares e menos efeito inibidor da FG. *Consequentemente, até mesmo, com pressão hidrostática glomerular constante, a maior intensidade do fluxo sanguíneo para o glomérulo tende a aumentar a FG, e menor intensidade do fluxo sanguíneo tende a diminuir a FG.*

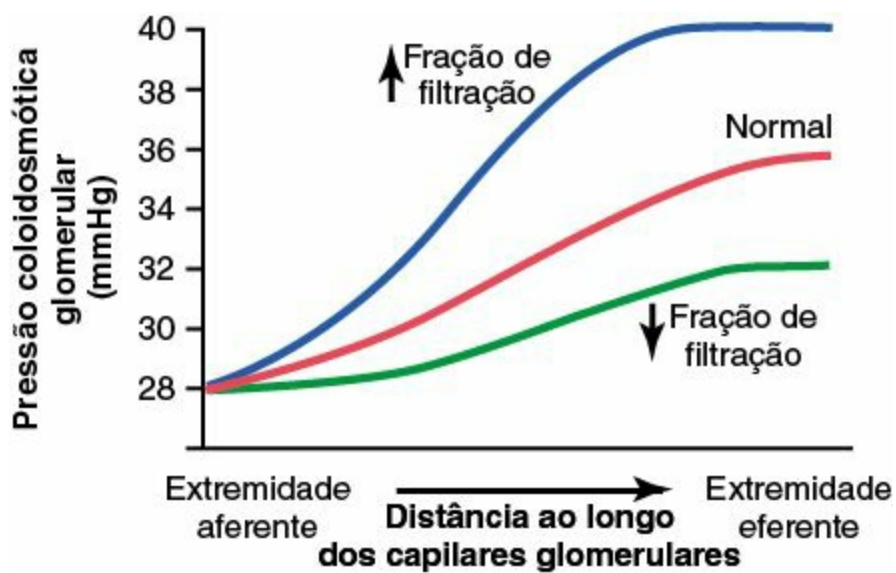



Figura 27-5. Aumento na pressão coloidosmótica no plasma que flui através dos capilares glomerulares. Normalmente, cerca de um quinto do líquido dos capilares glomerulares filtra para o interior da cápsula de Bowman, dessa forma concentrando as proteínas plasmáticas que não são filtradas. Aumentos na fração de filtração (taxa de filtração glomerular/fluxo plasmático renal) elevam a taxa com a qual a pressão coloidosmótica do plasma sobe ao longo dos capilares glomerulares; diminuições na fração de filtração têm o efeito oposto.

A PRESSÃO HIDROSTÁTICA CAPILAR GLOMERULAR AUMENTADA ELEVA A FG

A pressão hidrostática capilar glomerular foi estimada em cerca de 60 mmHg nas condições normais. Variações da pressão hidrostática glomerular servem como modo primário para a regulação fisiológica da FG. Aumentos da pressão hidrostática glomerular elevam a FG, enquanto diminuições da pressão hidrostática glomerular reduzem a FG.

A pressão hidrostática glomerular é determinada por três variáveis, cada uma das quais sob controle fisiológico: (1) *pressão arterial;* (2) *resistência arteriolar aferente*; e (3) *resistência arteriolar eferente.*

O aumento da pressão arterial tende a elevar a pressão hidrostática glomerular e, portanto, aumentar a FG. (No entanto, como será discutido adiante, esse efeito é atenuado por mecanismos autorregulatórios que mantêm a pressão glomerular relativamente constante durante flutuações da pressão arterial.)

A resistência aumentada das arteríolas aferentes reduz a pressão hidrostática glomerular e diminui a FG (Figura 27-6). De modo oposto, a dilatação das arteríolas aferentes eleva tanto a pressão hidrostática glomerular quanto a FG.

A constrição das arteríolas eferentes aumenta a resistência ao fluxo de saída dos capilares glomerulares. Esse mecanismo eleva a pressão hidrostática glomerular, e, enquanto o aumento da resistência eferente não reduzir demasiadamente o fluxo sanguíneo renal, a FG se elevará discretamente (Figura 27-6), No entanto, como a constrição arteriolar eferente também reduz o fluxo sanguíneo renal, a fração de filtração e a pressão coloidosmótica glomerular aumentam, à medida que

a resistência arteriolar eferente se eleva. Portanto, se a constrição das arteríolas eferentes é grave (mais que três vezes o normal), a elevação da pressão coloidosmótica excede o aumento na pressão hidrostática capilar glomerular, causada pela constrição arteriolar eferente. Quando essa situação ocorre, a *força efetiva* de filtração na realidade diminui, provocando redução na FG.

Assim, a constrição arteriolar eferente tem efeito bifásico na FG (Figura 27-7). Em níveis moderados de constrição ocorre leve aumento da FG, mas com maior constrição há queda da FG. A causa primária para eventual diminuição da FG é a seguinte: conforme a constrição eferente se agrava, e a concentração de proteínas plasmáticas aumenta, ocorre elevação rápido não linear da pressão coloidosmótica causado pelo efeito Donnan; quanto maior a concentração proteica, mais rapidamente a pressão coloidosmótica se elevará por causa da interação dos íons ligados às proteínas plasmáticas, que também exercem efeito osmótico com as cargas negativas das proteínas plasmáticas, como discutido no Capítulo 16.

Em resumo, a constrição de arteríolas aferentes reduz a FG. Entretanto, o efeito da constrição arteriolar eferente depende do grau de constrição; constrição eferente moderada eleva a FG, mas constrição eferente grave (aumento na resistência de mais de três vezes) tende a reduzir a FG.

A Tabela 27-2 resume os fatores que podem diminuir a FG.

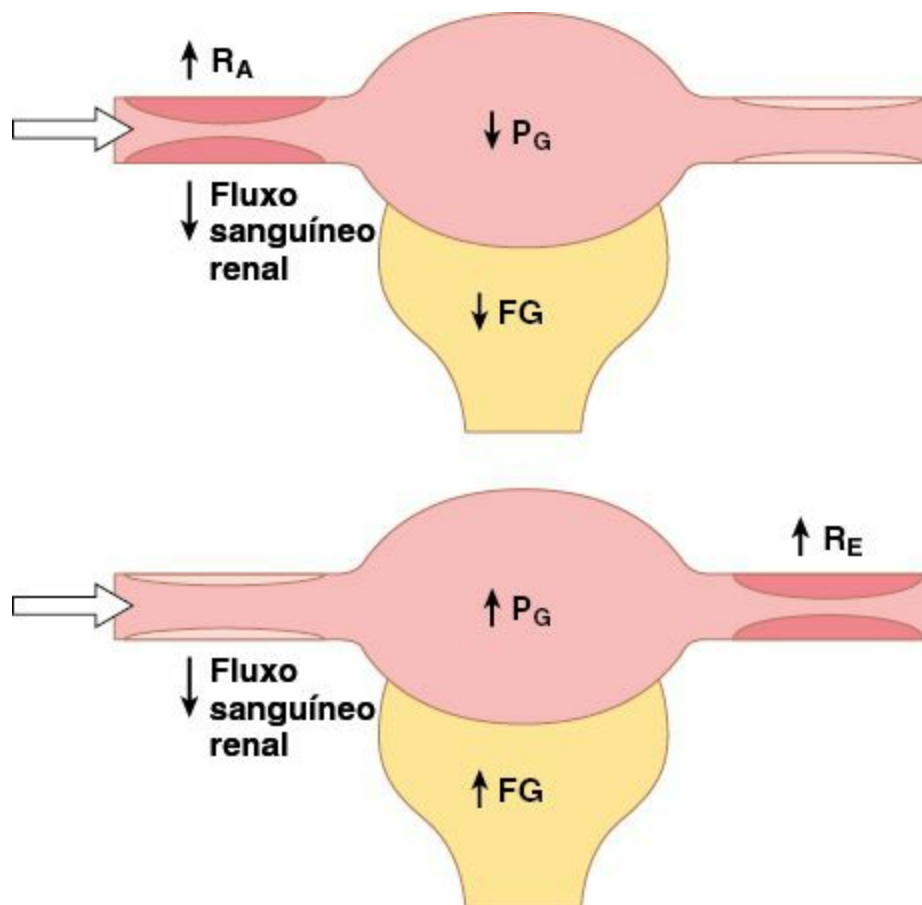



Figura 27-6. Efeito dos aumentos na resistência arteriolar aferente (*RA*, parte superior) ou na resistência arteriolar eferente (*RE*, parte inferior) no fluxo sanguíneo renal, na pressão hidrostática glomerular (P_G) e no filtrado glomerular (*FG*).

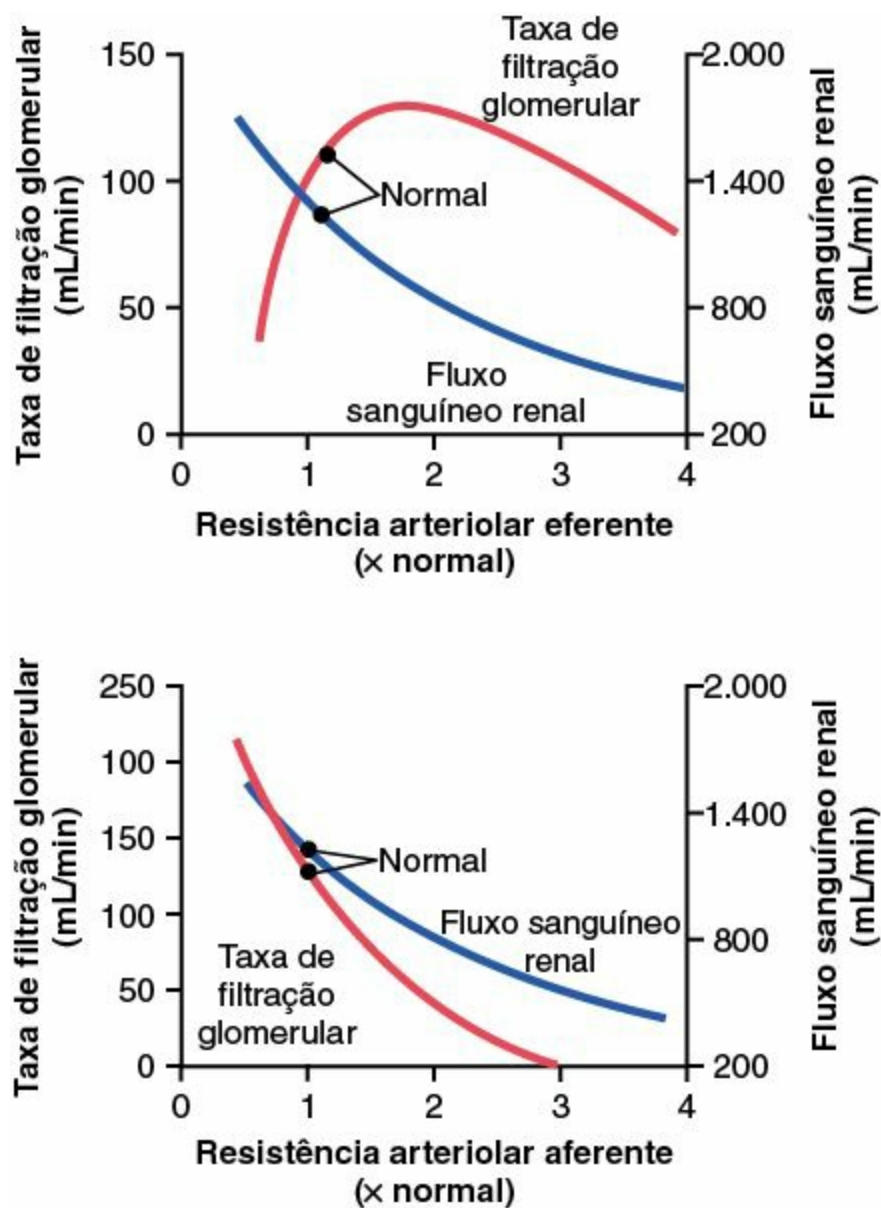



Figura 27-7. Efeito da alteração na resistência arteriolar aferente ou resistência arteriolar eferente na taxa de filtração glomerular e no fluxo sanguíneo renal.

Tabela 27-2 Fatores que Podem Diminuir a Taxa de Filtração Glomerular (FG)

Determinantes Físicos*	Causas Fisiológicas/Fisiopatológicas
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow$FG	Doença renal, diabetes melito, hipertensão
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow$FG	Obstrução do trato urinário (p. ex., cálculos renais)
$\uparrow p_G \rightarrow \downarrow$FG	↓ Fluxo sanguíneo renal, proteínas plasmáticas aumentadas
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow$FG $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	↓ Pressão arterial (tem apenas um pequeno efeito devido à autorregulação)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	↓ Angiotensina II (fármacos que bloqueiam a formação da angiotensina II)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	↑ Atividade simpática, hormônios vasoconstritores (p. ex., norepinefrina, endotelina)

*Mudanças contrárias nos determinantes geralmente aumentam a FG.

A_P, pressão arterial sistêmica; FG, filtrado glomerular; K_f, coeficiente de filtração glomerular; P_B, pressão hidrostática da cápsula de Bowman; p_G, pressão osmótica coloidal capilar glomerular; P_G, pressão hidrostática capilar glomerular; R_A, resistência arteriolar aferente; R_E, resistência arteriolar eferente.

FLUXO SANGUÍNEO RENAL

Em um homem de 70 quilos, o fluxo sanguíneo para ambos os rins é de cerca de 1.100 mL/min ou, aproximadamente, 22% do débito cardíaco. Considerando o fato de que os dois rins constituem apenas cerca de 0,4% do peso corporal total, pode-se observar que eles recebem fluxo sanguíneo extremamente elevado, comparado a outros órgãos.

Assim como em outros tecidos, o fluxo sanguíneo supre os rins com nutrientes e remove produtos indesejáveis. Entretanto, o elevado fluxo para os rins excede em muito essa necessidade. O propósito desse fluxo adicional é suprir plasma suficiente para se ter altas intensidades da filtração glomerular, necessárias para a regulação precisa dos volumes dos líquidos corporais e das concentrações de solutos. Como é de se esperar, os mecanismos que regulam o fluxo sanguíneo renal estão intimamente ligados ao controle da FG e das funções excretoras dos rins.

FLUXO SANGUÍNEO RENAL E CONSUMO DE OXIGÊNIO

Com base no peso por grama, os rins normalmente consomem duas vezes mais oxigênio que o cérebro, mas têm o fluxo sanguíneo quase sete vezes maior. Dessa forma, o oxigênio fornecido aos rins excede, em muito, suas necessidades metabólicas, e a extração arteriovenosa de oxigênio é relativamente baixa, comparada com a da maioria dos tecidos.

Grande fração do oxigênio consumido pelos rins está relacionada à alta intensidade de reabsorção ativa do sódio pelos túbulos renais. Caso o fluxo sanguíneo renal e a FG sejam reduzidos e menos sódio seja filtrado, ocorrerá diminuição da reabsorção de sódio e do oxigênio consumido. Portanto, o consumo de oxigênio renal varia proporcionalmente à reabsorção de sódio nos túbulos renais que, por sua vez, está intimamente relacionada à FG e à intensidade do sódio filtrado (Figura 27-8). Se a filtração glomerular cessar completamente, a reabsorção renal de sódio também cessará e o consumo de oxigênio diminuirá para cerca de um quarto do normal. Esse consumo de oxigênio residual reflete as necessidades metabólicas básicas das células renais.

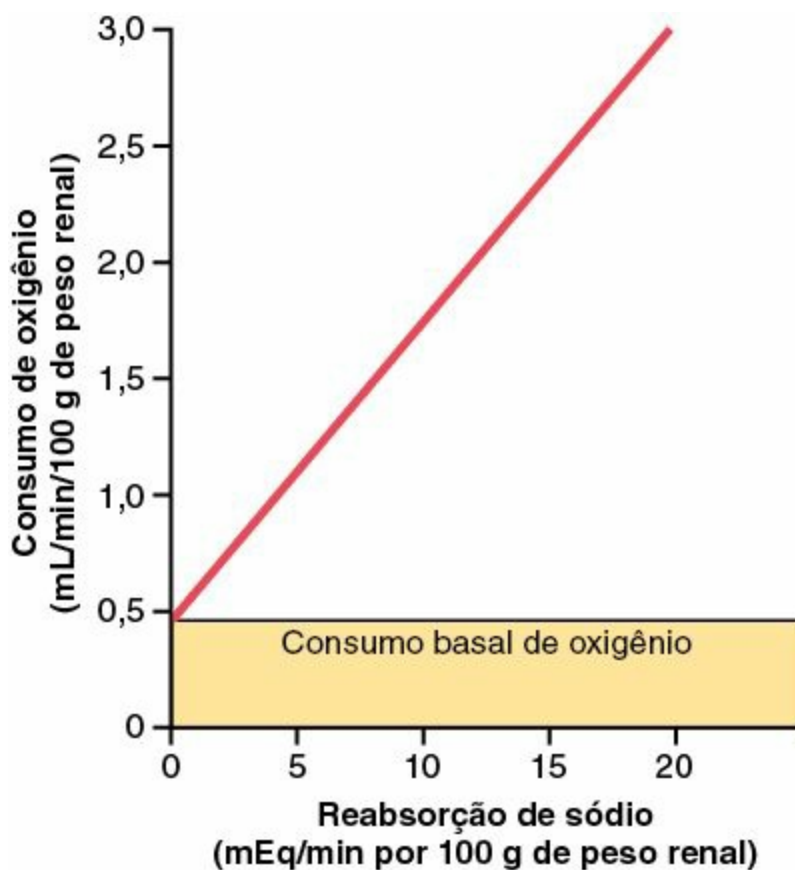



Figura 27-8. Relação entre o consumo de oxigênio e a reabsorção de sódio em rins de cães. *(De Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. Pflugers Arch Physiol 271:782, 1960.)*

DETERMINANTES DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL

O fluxo sanguíneo renal é determinado pelo gradiente de pressão ao longo da vasculatura renal (a diferença entre as pressões hidrostáticas na artéria renal e na veia renal) dividido pela resistência vascular renal total:

$$\frac{\text{(Pressão na artéria renal} - \text{Pressão na veia renal)}}{\text{Resistência vascular renal total}}$$

A pressão na artéria renal é aproximadamente igual à pressão arterial sistêmica, e a pressão na veia renal é, em média, de 3 a 4 mmHg na maioria das condições. Como em outros leitos vasculares, a resistência vascular total através dos rins é determinada pela soma das resistências nos segmentos vasculares individuais, incluindo artérias, arteríolas, capilares e veias (Tabela 27-3).

A maior parte da resistência vascular renal reside em três segmentos principais: artérias interlobulares, arteríolas aferentes e arteríolas eferentes. A resistência desses vasos é controlada pelo sistema nervoso simpático, vários hormônios e pelos mecanismos renais de controle local, como discutido adiante. Aumento da resistência de qualquer um desses segmentos vasculares dos rins tende a reduzir o fluxo sanguíneo renal, enquanto a diminuição da resistência vascular aumenta o fluxo sanguíneo renal se as pressões na artéria e veia renal permanecerem constantes.

Embora as alterações da pressão arterial tenham alguma influência sobre o fluxo sanguíneo renal, os rins têm mecanismos efetivos para manter o fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes em faixa de pressão arterial entre 80 e 170 mmHg, processo chamado *autorregulação*. Essa capacidade para a autorregulação ocorre por mecanismos que são completamente intrínsecos aos rins, como discutido adiante neste Capítulo.

Tabela 27-3 Pressões Aproximadas e Resistências Vasculares na Circulação de um Rim Normal

	Pressão no Vaso (mmHg)		
Vaso	**Início**	**Final**	**Porcentagem da Resistência Vascular Renal Total**
Artéria renal	100	100	≈0
Artérias interlobares, arqueadas e interlobulares	≈100	85	≈16
Arteríola aferente	85	60	≈26
Capilares glomerulares	60	59	≈1
Arteríola eferente	59	18	≈43
Capilares peritubulares	18	8	≈10
Veias interlobares, interlobulares e arqueadas	8	4	≈4
Veia renal	4	≈ 4	≈0

O FLUXO SANGUÍNEO NOS VASA RECTA DA MEDULA RENAL É MUITO BAIXO, COMPARADO AO FLUXO NO CÓRTEX RENAL

A parte externa do rim, o córtex renal, recebe a maior parte do fluxo sanguíneo renal. O fluxo sanguíneo para a medula renal corresponde a apenas 1 a 2% do fluxo sanguíneo renal total. O fluxo para a medula renal é suprido por parte especializada do sistema capilar peritubular, denominada *vasa recta*. Esses vasos entram na medula paralelamente ao ramo descendente das alças de Henle, formam várias alças em diferentes níveis da medula e retornam ao córtex, também paralelo, às alças de Henle, antes de se escoarem para o sistema venoso. Como discutido no Capítulo 29, os *vasa recta* têm papel importante na formação de urina concentrada pelo rim.

CONTROLE FISIOLÓGICO DA FILTRAÇÃO GLOMERULAR E DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL

Os determinantes da FG mais variáveis e sujeitos ao controle fisiológico incluem a pressão hidrostática glomerular e a pressão coloidosmótica capilar glomerular. Essas variáveis, por sua vez, são influenciadas pelo sistema nervoso simpático, por hormônios e por autacoides (substâncias vasoativas são liberadas nos rins, agindo localmente) e outros controles por *feedback* intrínsecos aos rins.

A INTENSA ATIVAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO DIMINUI A FG

Essencialmente, todos os vasos sanguíneos renais, incluindo as arteríolas aferentes e eferentes, são ricamente inervados pelas fibras nervosas simpáticas. A forte ativação dos nervos simpáticos renais pode produzir constrição das arteríolas renais e diminuir o fluxo sanguíneo renal e a FG. A estimulação simpática leve ou moderada tem pouca influência no fluxo sanguíneo renal e na FG. Por exemplo, a ativação reflexa do sistema nervoso simpático, resultante de diminuições moderadas na pressão dos barorreceptores do seio carotídeo ou receptores cardiopulmonares, tem pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal ou a FG. Entretanto, tal como exposto no Capítulo 28, mesmo aumentos ligeiros na atividade simpática renal podem provocar uma redução na excreção de sódio e água, ao elevar a reabsorção tubular renal.

Os nervos simpáticos renais parecem ser mais importantes na redução da FG durante distúrbios graves agudos que duram de alguns minutos a algumas horas, tais como os suscitados pela reação de defesa, isquemia cerebral ou hemorragia grave. No indivíduo saudável em repouso, o tônus simpático parece ter pouca influência sobre o fluxo sanguíneo renal.

CONTROLE HORMONAL E AUTACOIDE DA CIRCULAÇÃO RENAL

Existem vários hormônios e autacoides que podem influenciar a FG e o fluxo sanguíneo renal, como resumido na Tabela 27-4.

Tabela 27-4 Hormônios e Autacoides que Influenciam a Taxa de Filtração Glomerular (FG)

Hormônio ou Autacoide	Efeito na FG
Norepinefrina	↓
Epinefrina	↓
Endotelina	↓
Angiotensina II	↔ (previne ↓)
Óxido nítrico derivado do endotélio	↑
Prostaglandinas	↑

Norepinefrina, Epinefrina e Endotelina Provocam Constrição dos Vasos Sanguíneos Renais e Diminuem a FG. Os hormônios que provocam constrição das arteríolas aferentes e eferentes, causando reduções na FG e no fluxo sanguíneo renal, incluem a *norepinefrina* e *epinefrina* liberadas pela medula adrenal. Em geral, os níveis sanguíneos desses hormônios acompanham a atividade do sistema nervoso simpático; assim, a norepinefrina e a epinefrina têm pouca influência sobre a hemodinâmica renal, exceto sob condições extremas, como hemorragia grave.

Outro vasoconstritor, a *endotelina*, é peptídeo que pode ser liberado por células endoteliais

vasculares lesionadas dos rins, assim como por outros tecidos. O papel fisiológico desse autacoide não está completamente esclarecido. Entretanto, a endotelina pode contribuir para a hemostasia (minimizando a perda sanguínea) quando um vaso sanguíneo é cortado, o que lesiona o endotélio e libera este poderoso vasoconstritor. Os níveis de endotelina plasmática também estão aumentados em várias doenças associadas à lesão vascular, tais como toxemia da gravidez, insuficiência renal aguda e uremia crônica, e podem contribuir para a vasoconstrição renal e diminuição da FG, em algumas dessas condições fisiopatológicas.

A Angiotensina II, Preferencialmente, Provoca Constrição das Arteríolas Eferentes na Maioria das Condições Fisiológicas. Poderoso vasoconstritor renal, a *angiotensina II* pode ser considerada como hormônio circulante ou como autacoide produzido localmente, visto que é formado nos rins e na circulação. Receptores para a angiotensina II estão presentes em praticamente todos os vasos sanguíneos dos rins. No entanto, os vasos sanguíneos pré-glomerulares, especialmente as arteríolas aferentes, aparentam estar relativamente protegidos da constrição mediada pela angiotensina II, na maioria das condições fisiológicas, associadas à ativação do sistema renina-angiotensina, tais como dieta pobre em sódio duradoura ou pressão de perfusão renal reduzida devido à estenose da artéria renal. Essa proteção se deve à liberação de vasodilatadores, especialmente *óxido nítrico* e *prostaglandinas*, que neutralizam o efeito vasoconstritor da angiotensina II nesses vasos sanguíneos.

As arteríolas eferentes, entretanto, são muito sensíveis à angiotensina II. Como a angiotensina II preferencialmente ocasiona constrição das arteríolas eferentes, o aumento dos níveis de angiotensina II eleva a pressão hidrostática glomerular, enquanto reduz o fluxo sanguíneo renal. Deve-se considerar que a formação aumentada de angiotensina II, em geral, ocorre em circunstâncias associadas à diminuição da pressão arterial ou de depleção volumétrica que tende a diminuir a FG. Nessas circunstâncias, o nível aumentado de angiotensina II, ao provocar constrição das arteríolas eferentes, auxilia *prevenindo* as diminuições da pressão hidrostática glomerular e da FG; ao mesmo tempo, porém, a redução do fluxo sanguíneo renal causada pela constrição arteriolar eferente contribui para o fluxo reduzido pelos capilares peritubulares, o que, por sua vez, aumenta a reabsorção de sódio e água, como discutido no Capítulo 28.

Assim, níveis aumentados de angiotensina II que ocorrem com dieta hipossódica ou com depleção de volume ajudam a preservar a FG e a excreção normal de produtos indesejáveis do metabolismo, tais como a ureia e a creatinina, que dependem da filtração glomerular para sua excreção; ao mesmo tempo, a constrição das arteríolas eferentes, induzida pela angiotensina II, eleva a reabsorção tubular de sódio e de água, o que ajuda a restaurar o volume e a pressão sanguínea. Esse efeito da angiotensina II em auxiliar na “autorregulação” da FG é discutido em mais detalhes adiante neste Capítulo.

O Óxido Nítrico Derivado do Endotélio Diminui a Resistência Vascular Renal e Aumenta a FG. Autacoide, que diminui a resistência vascular renal e é liberado pelo endotélio vascular de todos os capilares do corpo, é o *óxido nítrico derivado do endotélio*. O nível basal de produção do óxido nítrico parece ser importante para a manutenção da vasodilatação dos rins, porque ele permite que os rins excretem quantidades normais de sódio e água. Portanto, a administração de fármacos que inibem a síntese normal de óxido nítrico aumenta a resistência vascular renal e diminui a FG, reduzindo também a excreção urinária de sódio, o que pode causar aumento da pressão sanguínea. Em alguns pacientes hipertensos ou em pacientes com aterosclerose, o dano ao endotélio vascular e a produção prejudicada de óxido nítrico podem contribuir para o aumento da vasoconstrição renal e para a elevação da pressão sanguínea.

Prostaglandinas e Bradicininas Reduzem a Resistência Vascular Renal e Tendem a Aumentar a FG. Hormônios e autacoides que causam vasodilatação e aumento do fluxo sanguíneo renal e da FG incluem as prostaglandinas (PGE_2 e PGI_2) e bradicinina. Essas substâncias são discutidas no Capítulo 17. Embora esses vasodilatadores não pareçam ter importância significativa na regulação do fluxo sanguíneo renal ou da FG, em condições normais eles podem amenizar os efeitos vasoconstritores renais dos nervos simpáticos ou da angiotensina II, especialmente os efeitos constritores sobre as arteríolas aferentes.

Pela oposição da vasoconstrição das arteríolas aferentes, as prostaglandinas podem ajudar a evitar reduções excessivas na FG e no fluxo sanguíneo renal. Sob condições de estresse, tais como depleção volumétrica ou após cirurgias, a administração de anti-inflamatórios não esteroides, como a aspirina que inibe a síntese de prostaglandinas, pode causar reduções significativas na FG.

AUTORREGULAÇÃO DA FG E FLUXO SANGUÍNEO RENAL

Mecanismos de *feedback* intrínsecos dos rins normalmente mantêm o fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes, mesmo com alterações acentuadas da pressão sanguínea arterial. Esses mecanismos ainda funcionam independentes das influências sistêmicas em rins perfundidos com sangue removidos do corpo. Essa relativa constância da FG e do fluxo sanguíneo renal é conhecida como *autorregulação* (Figura 27-9).

A função primária da autorregulação do fluxo sanguíneo na maioria dos tecidos, excetuando-se os rins, é manter o fornecimento de oxigênio e de nutrientes em nível normal e remover os produtos indesejáveis do metabolismo, a despeito das variações da pressão arterial. Nos rins, o fluxo sanguíneo normal é muito maior do que o requerido para essas funções. A principal função da autorregulação nos rins é manter a FG relativamente constante e permitir o controle preciso da excreção renal de água e solutos.

A FG normalmente permanece autorregulada (isto é, permanece relativamente constante), apesar de consideráveis flutuações da pressão arterial que ocorrem durante as atividades diárias da pessoa. Por exemplo, diminuição na pressão arterial, para de cerca de 70 a 75 mmHg, ou aumento que chegue a 160 a 180 mmHg comumente alteram a FG por menos de 10%. Em geral, o fluxo sanguíneo renal é autorregulado em paralelo com a FG, mas a FG é mais eficientemente autorregulada em certas condições.

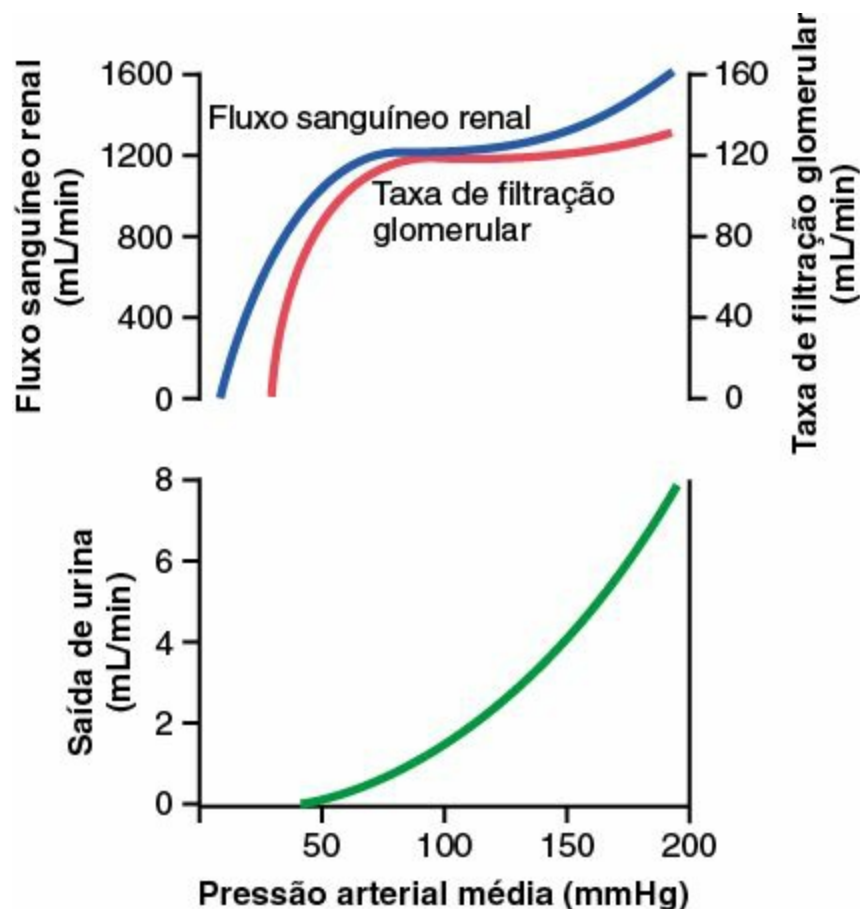



Figura 27-9. Autorregulação do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, mas perda da autorregulação do fluxo urinário durante alterações na pressão arterial.

A IMPORTÂNCIA DA AUTORREGULAÇÃO DA FG NA PREVENÇÃO DE ALTERAÇÕES EXTREMAS DA EXCREÇÃO RENAL

Os mecanismos autorregulatórios do rim não são perfeitos, mas evitam grandes alterações que poderiam ocorrer na FG e na excreção renal da água e solutos que de outra forma ocorreriam com variações da pressão sanguínea. Pode-se entender a importância quantitativa da autorregulação considerando-se as magnitudes relativas da filtração glomerular, reabsorção tubular e excreção renal e as alterações da excreção renal que ocorreriam sem mecanismos autorregulatórios.

Normalmente, a FG é de cerca de 180 L/dia e a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, deixando 1,5 L/dia de líquido para ser excretado pela urina. Na ausência de autorregulação, aumento relativamente pequeno na pressão sanguínea (de 100 a 125 mmHg) poderia causar aumento semelhante de 25% na

FG (de aproximadamente 180 a 225 L/dia). Caso a reabsorção tubular permanecesse constante em 178,5 L/dia, o fluxo de urina aumentaria para 46,5 L/dia (a diferença entre a FG e a reabsorção tubular) — aumento total na urina de mais de 30 vezes. Como o volume plasmático total é de apenas cerca de 3 litros, tal alteração depletaria rapidamente o volume sanguíneo.

Na realidade, as variações da pressão arterial costumam exercer muito menos efeito sobre o volume de urina por dois motivos: (1) a autorregulação renal evita grandes alterações da FG e (2) existem mecanismos adaptativos adicionais nos túbulos renais que os permitem aumentar a intensidade da reabsorção, quando a FG se eleva, fenômeno conhecido como *balanço glomerulotubular* (discutido no Cap. 28). Até mesmo com esses mecanismos especiais de controle, variações da pressão arterial ainda têm efeitos significativos na excreção renal de água e sódio; isto é conhecido como *diurese pressórica* ou *natriurese pressórica* e é crucial para a regulação do volume dos líquidos corporais e da pressão arterial, como discutido nos Capítulos 19 e 30.

FEEDBACK TUBULOGLOMERULAR E AUTORREGULAÇÃO DA FG

Os rins têm um mecanismo especial de *feedback* que relaciona as mudanças na concentração de cloreto de sódio na mácula densa com o controle da resistência arteriolar renal e a autorregulação da FG. Esse *feedback* permite assegurar o fornecimento relativamente constante de cloreto de sódio ao túbulo distal e ajuda a prevenir flutuações espúrias da excreção renal que de outro modo ocorreriam. Em muitas circunstâncias, esse *feedback* autorregula o fluxo sanguíneo renal e em paralelo a FG. Entretanto, já que esse mecanismo é especificamente direcionado para a estabilização do fornecimento de cloreto de sódio ao túbulo distal, ocorrem momentos em que a FG é autorregulada a expensas de mudanças no fluxo sanguíneo renal, como discutido adiante. Em outros casos, esse mecanismo pode realmente induzir alterações na FG em resposta a alterações primárias na reabsorção de cloreto de sódio nos túbulos renais.

O mecanismo de *feedback* tubuloglomerular tem dois componentes que agem em conjunto para controlar a FG: (1) mecanismo de *feedback* arteriolar aferente e (2) mecanismo de *feedback* arteriolar eferente. Esses mecanismos de *feedback* dependem da disposição anatômica especial do *complexo justaglomerular* (Figura 27-10).

O complexo justaglomerular consiste de *células da mácula densa* na parte inicial do túbulo distal e de *células justaglomerulares* nas paredes das arteríolas aferentes e eferentes. A mácula densa é um grupo de células especializadas nos túbulos distais em íntimo contato com as arteríolas aferentes e eferentes. As células da mácula densa contêm o aparelho de Golgi, organelas secretoras intracelulares, direcionadas para as arteríolas, sugerindo que essas células possam secretar substâncias direcionadas para as arteríolas.

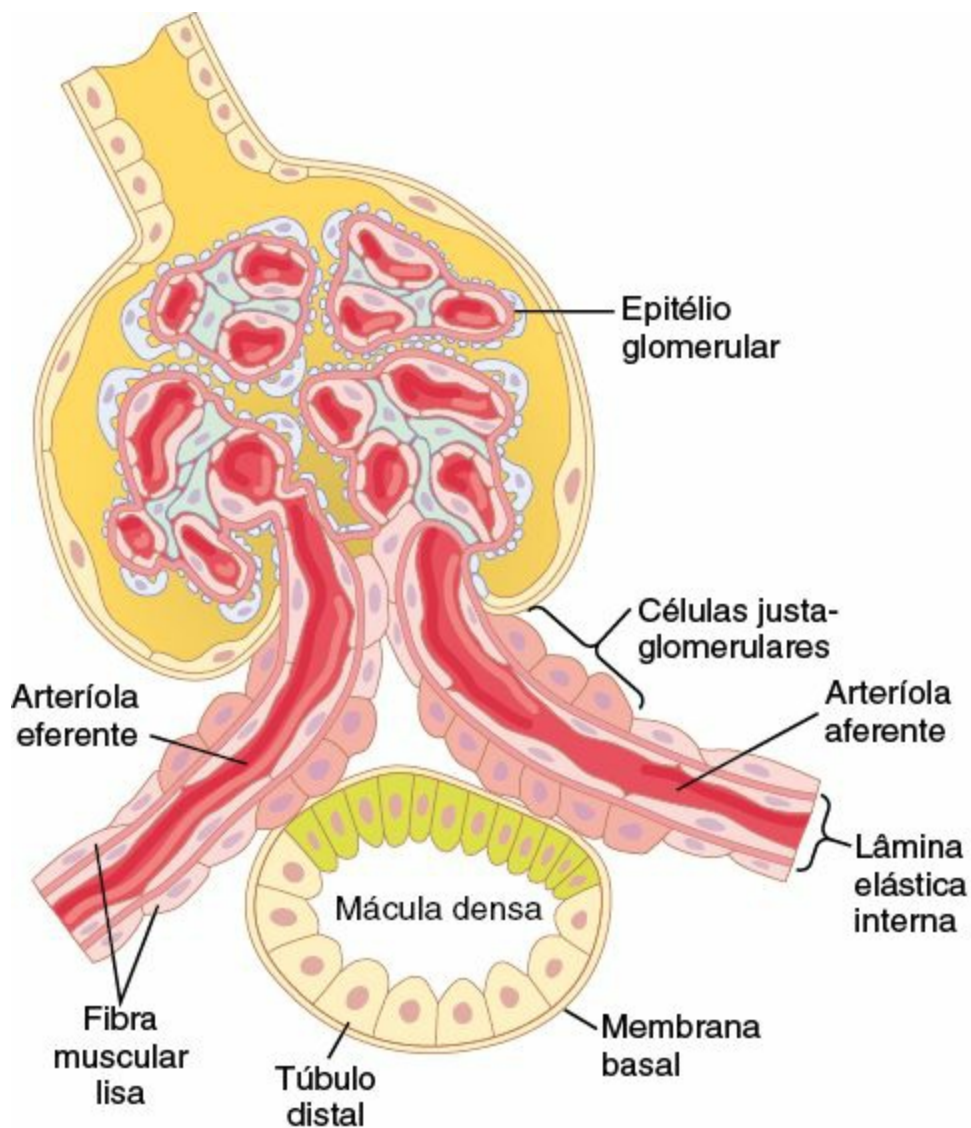



Figura 27-10. Estrutura do aparelho justaglomerular demonstrando o possível papel do *feedback* no controle da função do néfron.

A Diminuição da Concentração de Cloreto de Sódio na Mácula Densa Causa Dilatação das Arteríolas Aferentes e Aumento da Liberação de Renina. As células da mácula densa detectam alterações do volume que chega ao túbulo distal por meio de sinais que não são completamente entendidos. Estudos experimentais sugerem que a FG diminuída torne mais lento o fluxo na alça de Henle, causando reabsorção aumentada da porcentagem de íons sódio e cloreto fornecidos no ramo ascendente, reduzindo por meio disso a concentração de cloreto de sódio nas células da mácula densa. Essa queda da concentração de cloreto de sódio na mácula densa desencadeia um sinal que tem dois efeitos (Figura 27-11): (1) reduz a resistência ao fluxo sanguíneo nas arteríolas aferentes, o que eleva a pressão hidrostática glomerular e ajuda a retornar a FG ao normal; e (2) aumenta a liberação de renina, pelas células justaglomerulares das arteríolas aferentes e eferentes que são os locais de maior estocagem da renina. A renina liberada por essas células funciona como enzima que aumenta a formação de angiotensina I, que é convertida em angiotensina II. Por fim, a angiotensina II contrai as arteríolas eferentes, o que eleva a pressão hidrostática glomerular e auxilia no retorno da FG ao normal.

Esses dois componentes do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular operam em conjunto, por meio da estrutura anatômica especial do aparelho justaglomerular, fornecendo sinais de *feedback* às arteríolas aferentes e eferentes para a autorregulação eficiente da FG durante as variações da pressão arterial. Quando ambos os mecanismos estão funcionando em conjunto, a FG se altera apenas por poucos pontos percentuais, até mesmo com grandes flutuações da pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg.

Figura 27-11. Mecanismo de *feedback* da mácula densa para autorregulação da pressão hidrostática glomerular e da taxa de filtração glomerular (FG) durante a diminuição da pressão arterial renal.

O Bloqueio da Formação de Angiotensina II Reduz Adicionalmente a FG durante a Hipoperfusão Renal. Como discutido antes, a ação constritora preferencial da angiotensina II sobre as arteríolas eferentes ajuda a evitar reduções graves da pressão hidrostática glomerular e na FG quando a pressão de perfusão renal cai abaixo do normal. A administração de fármacos, que bloqueiam a formação de angiotensina II (inibidores da enzima conversora de angiotensina) ou que bloqueiam a ação da angiotensina II (antagonistas dos receptores de angiotensina II), pode causar reduções maiores que o normal na FG quando a pressão arterial renal cai abaixo da normal. Portanto, complicação importante do uso desses fármacos, para tratar pacientes hipertensos, devido à estenose da artéria renal (bloqueio parcial da artéria renal) é a grave diminuição da FG que pode, em alguns casos, ocasionar insuficiência renal aguda. No entanto, os fármacos que bloqueiam a angiotensina II podem ser agentes terapêuticos úteis em muitos pacientes com

hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e outras condições, desde que exista monitoramento que assegure a não ocorrência nos pacientes de diminuições graves na FG.

AUTORREGULAÇÃO MIOGÊNICA DO FLUXO SANGUÍNEO RENAL E FG

Outro mecanismo que contribui para a manutenção do fluxo sanguíneo renal e a FG relativamente constantes é a capacidade dos vasos sanguíneos individuais resistirem ao estiramento, durante o aumento da pressão arterial, fenômeno conhecido como *mecanismo miogênico*. Estudos em vasos sanguíneos isolados (especialmente, pequenas arteríolas) de todo o corpo mostraram que respondem à tensão aumentada de parede ou ao estiramento da parede com contração do músculo liso vascular. O estiramento da parede vascular permite movimento aumentado de íons cálcio do líquido extracelular para as células, causando sua contração pelos mecanismos discutidos no Capítulo 8. Essa contração evita a distensão excessiva do vaso e, ao mesmo tempo, pela elevação da resistência vascular, ajuda a prevenir o aumento excessivo do fluxo sanguíneo renal e da FG quando ocorre elevação da pressão arterial.

Embora o mecanismo miogênico provavelmente opere na maioria das arteríolas por todo o corpo, sua importância, no fluxo sanguíneo renal e na autorregulação da FG, tem sido questionada por alguns fisiologistas porque esse mecanismo sensível ao estiramento da parede não tem meios de detectar diretamente alterações do fluxo sanguíneo renal ou da FG *per se*. Por outro lado, esse mecanismo pode ser mais importante na proteção do rim da lesão induzida por hipertensão. Em resposta ao aumento súbito da pressão sanguínea, a resposta constritora miogênica, nas arteríolas aferentes, ocorre em segundos e assim atenua a transmissão da pressão arterial aumentada para os capilares - glomerulares.

Outros Fatores que Aumentam o Fluxo Sanguíneo Renal e a FG: Alta Ingestão Proteica e Glicose Sanguínea Aumentada. Embora o fluxo sanguíneo renal e a FG sejam relativamente estáveis na maior parte das condições, existem circunstâncias em que essas variáveis variam significativamente. Por exemplo, sabe-se que *a ingestão rica em proteínas aumenta tanto o fluxo sanguíneo renal quanto a FG*. Com uma dieta crônica rica em proteínas, como as que contêm grande quantidade de carne, o aumento da FG e do fluxo sanguíneo renal é decorrente parcialmente do crescimento dos rins. Contudo, a FG e o fluxo sanguíneo renal aumentam também 20 a 30% em 1 a 2 horas após a ingestão de refeição rica em proteínas.

A explicação provável para o aumento da FG é a seguinte: a refeição rica em proteínas aumenta a liberação de aminoácidos para o sangue, reabsorvidos nos túbulos renais proximais. Como os aminoácidos e o sódio são reabsorvidos juntos pelo túbulo proximal, a reabsorção aumentada de aminoácidos também estimula a reabsorção de sódio nos túbulos proximais. Essa reabsorção de sódio diminui o aporte de sódio para a mácula densa (Figura 27-12), o que suscita diminuição na resistência das arteríolas aferentes, mediada pelo *feedback* tubuloglomerular, como discutido antes. A resistência arteriolar aferente diminuída então eleva o fluxo sanguíneo renal e a FG. Essa FG aumentada permite a manutenção da excreção de sódio em nível próximo do normal enquanto aumenta a excreção de produtos indesejáveis do metabolismo proteico, como a ureia.

Mecanismo semelhante também pode explicar o aumento acentuado do fluxo sanguíneo renal e na FG, que ocorre com grandes aumentos nos níveis de glicose sanguínea em pessoas com diabetes melito não controlado. Visto que a glicose, como alguns dos aminoácidos, também é reabsorvida junto com o sódio no túbulo proximal, o aumento do aporte de glicose aos túbulos faz com que eles reabsorvam sódio em excesso, junto com a glicose. Essa reabsorção do excesso de sódio diminui, por sua vez, a concentração de cloreto de sódio na mácula densa, ativando *feedback* que leva à dilatação de arteríolas aferentes e ao subsequente aumento no fluxo sanguíneo renal e na FG.

Esses exemplos demonstram que o fluxo sanguíneo renal e a FG *per se* não são as principais variáveis controladas pelo mecanismo do *feedback* tubuloglomerular. O principal objetivo desse *feedback* é assegurar o aporte constante de cloreto de sódio ao túbulo distal, onde ocorre o processamento final da urina. Dessa maneira, distúrbios que tendem a aumentar a reabsorção do cloreto de sódio, nas regiões tubulares antes da mácula densa, ocasionam incremento do fluxo sanguíneo renal e da FG, o que contribui para a normalização do aporte de cloreto de sódio, de modo que intensidades normais da excreção de sódio e da água possam ser mantidas (Figura 27-12).

Sequência oposta de eventos ocorre quando a reabsorção tubular proximal está reduzida. Por exemplo, quando os túbulos proximais estão danificados (o que pode ocorrer como resultado de envenenamento por metais pesados, como mercúrio, ou por grandes doses de fármacos, como a tetraciclina), a capacidade de reabsorção do cloreto de sódio é diminuída. Como consequência, grandes quantidades de cloreto de sódio chegam ao túbulo distal e, sem as compensações apropriadas, causam rapidamente depleção excessiva do volume. Uma das respostas compensatórias importantes parece ser a vasoconstrição renal, mediada por *feedback*, que ocorre em resposta ao aporte aumentado de cloreto de sódio à mácula densa, nessas circunstâncias. Esses exemplos novamente demonstram a importância do mecanismo de *feedback* para assegurar que o túbulo distal receba quantidades apropriadas de cloreto de sódio e de outros solutos tubulares e, também, volume de líquido adequado para que quantidades apropriadas dessas substâncias sejam excretadas na urina.

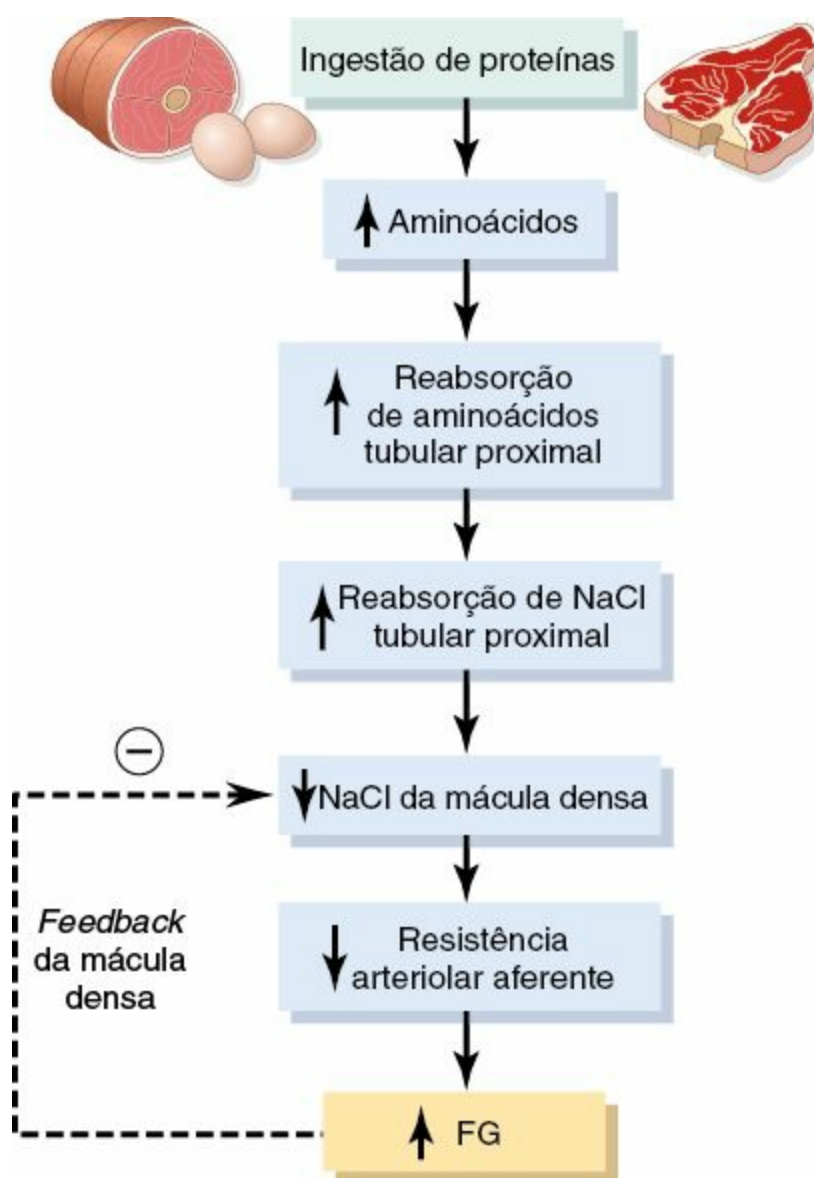



Figura 27-12. Possível função do *feedback* da mácula densa na mediação do aumento do filtrado glomerular (*FG*) após uma alimentação rica em proteínas.

Bibliografia

Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al: Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. Hypertension 54(2):393, 2009.

Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA: Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. Curr Opin Nephrol Hypertens 22:1, 2013.

Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C: Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. Heart Fail Rev 17:161, 2012.

Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 284:R1355, 2003.

Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation. Am J Physiol Renal Physiol 292:F1105, 2007.

Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? J Clin Invest 114:1412, 2004.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 289:R633, 2005.

Guan Z, Inscho EW: Role of adenosine 5′-triphosphate in regulating renal microvascular function and in hypertension. Hypertension 58:333, 2011.

Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. J Am Soc Nephrol 10(Suppl 12):s258, 1999.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F: Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 40:123, 2013.

Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. News Physiol Sci 19:7, 2004.

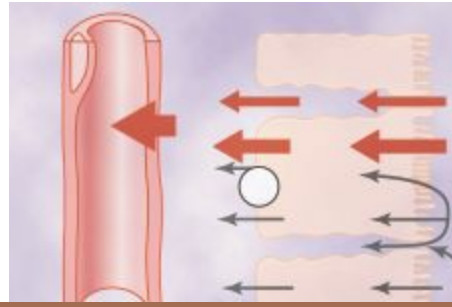
Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 290:R1153, 2006.

Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA: Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. Hypertension 57:355, 2011.

O’Connor PM, Cowley AW Jr: Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide. Curr Hypertens Rep 12:86, 2010.

Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. Pflugers Arch 465:39, 2013.

Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. Hypertension 61:1142, 2013.

CAPÍTULO 28

Reabsorção e Secreção Tubular Renal

Após o filtrado glomerular entrar nos túbulos renais, ele flui pelas porções sucessivas do túbulo — *túbulo proximal*, *alça de Henle*, *túbulo distal*, *túbulo coletor* e, finalmente, *ducto coletor* — antes de ser excretado como urina. Ao longo desse curso, algumas substâncias são seletivamente reabsorvidas dos túbulos de volta para o sangue enquanto outras são secretadas, do sangue para o lúmen tubular. Por fim, a urina total formada representa a soma de três processos renais básicos — filtração glomerular, reabsorção tubular e secreção tubular — como se segue:

Excreção urinária = Filtração glomerular − Reabsorção tubular + Secreção tubular

Para muitas substâncias, a reabsorção tem papel bem mais importante do que o da secreção na determinação da intensidade final de excreção urinária. No entanto, a secreção é responsável por quantidades significativas de íons potássio, íons hidrogênio e de outras poucas substâncias que aparecem na urina.

A REABSORÇÃO TUBULAR É QUANTITATIVAMENTE GRANDE E MUITO SELETIVA

A Tabela 28-1 mostra a depuração renal de várias substâncias filtradas livremente nos rins e reabsorvidas em quantidades variáveis. A intensidade com que cada uma dessas substâncias é filtrada é calculada como:

Filtração = taxa de filtração glomerular

× Concentração plasmática

Esse cálculo presume que a substância seja filtrada livremente e não se ligue às proteínas plasmáticas. Por exemplo, se a concentração plasmática de glicose for de 1 g/L, a quantidade de glicose filtrada a cada dia é cerca de 180 L/dia × 1 g/L, ou 180 g/dia. Já que, em termos práticos, nenhuma glicose filtrada é normalmente excretada na urina, a intensidade da reabsorção de glicose também é de 180 g/dia.

Pela Tabela 28-1, dois fatos são evidentes. Primeiro, os processos de filtração glomerular e de reabsorção tubular são quantitativamente maiores, em relação à excreção urinária, para muitas substâncias. Essa situação significa que uma pequena alteração da filtração glomerular ou da reabsorção tubular é, em potencial, capaz de causar alteração relativamente grande na excreção urinária. Por exemplo, diminuição de 10% na reabsorção tubular, de 178,5 para 160,7 L/dia, aumentaria o volume urinário de 1,5 para 19,3 L/dia (aumento de quase 13 vezes), caso a filtração glomerular (FG) permanecesse constante. Na realidade, no entanto, as alterações na reabsorção tubular e na filtração glomerular são precisamente coordenadas, de modo que grandes flutuações na excreção urinária são evitadas.

Segundo, diferentemente da filtração glomerular, que é relativamente não seletiva (isto é, praticamente todos os solutos do plasma são filtrados, exceto as proteínas plasmáticas ou substâncias ligadas a elas), *a reabsorção tubular é muito seletiva*. Algumas substâncias, como glicose e aminoácidos, são quase que completamente reabsorvidas pelos túbulos, de modo que a intensidade da excreção urinária é, em termos práticos, zero. Muitos dos íons do plasma, como sódio, cloreto e bicarbonato, também são muito reabsorvidos, mas suas intensidades de reabsorção e de excreção urinárias são variáveis, dependendo das necessidades do organismo. Resíduos de produtos como ureia e creatinina, ao contrário, são pouco reabsorvidos pelos túbulos, sendo excretados em quantidades relativamente altas.

Assim, pelo controle da reabsorção de diferentes substâncias, os rins regulam a excreção de solutos, independentemente uns dos outros, característica essencial para o controle preciso da composição dos líquidos corporais. Neste Capítulo, discutiremos os mecanismos que permitem que os rins seletivamente reabsorvam ou secretem substâncias diferentes com intensidades variáveis.

Tabela 28-1 Taxas de Filtração, Reabsorção e Excreção de Substâncias Diferentes pelos Rins

	Quantidade Filtrada	**Quantidade Reabsorvida**	**Quantidade Excretada**	**% da Carga Filtrada Reabsorvida**
Glicose (g/dia)	180	180	0	100
Bicarbonato (mEq/dia)	4.320	4.318	2	> 99,9
Sódio (mEq/dia)	25.560	25.410	150	99,4

Cloreto (mEq/dia)	19.440	19.260	180	99,1
Potássio (mEq/dia)	756	664	92	87,8
Ureia (g/dia)	46,8	23,4	23,4	50
Creatinina (g/dia)	1,8	0	1,8	0

A REABSORÇÃO TUBULAR INCLUI MECANISMOS PASSIVOS E ATIVOS

Para que a substância seja reabsorvida, ela deve primeiro ser transportada (1) através das membranas epiteliais tubulares para o líquido intersticial renal e, posteriormente; (2) através da membrana dos capilares peritubulares, retornar ao sangue (Figura 28-1). Dessa forma, a reabsorção de água e de solutos inclui uma série de etapas de transporte. A reabsorção, através do epitélio tubular, para o líquido intersticial, inclui transporte ativo ou passivo pelos mesmos mecanismos básicos, discutidos no Capítulo 4, para o transporte através de outras membranas celulares do corpo. Por exemplo, água e solutos podem ser transportados, tanto através das membranas celulares (*via transcelular*) quanto através dos espaços juncionais entre as junções celulares (*via paracelular*). A seguir, após a absorção, através das células epiteliais tubulares, para o líquido intersticial, a água e os solutos são transportados pelo restante do caminho através das paredes dos capilares peritubulares, para o sangue, por *ultrafiltração*, que é mediada por forças hidrostáticas e coloidosmóticas. Os capilares peritubulares têm comportamento bem parecido com o das extremidades venosas da maioria dos outros capilares, pois neles existe força efetiva de reabsorção, que move o líquido e os solutos do interstício para o sangue.

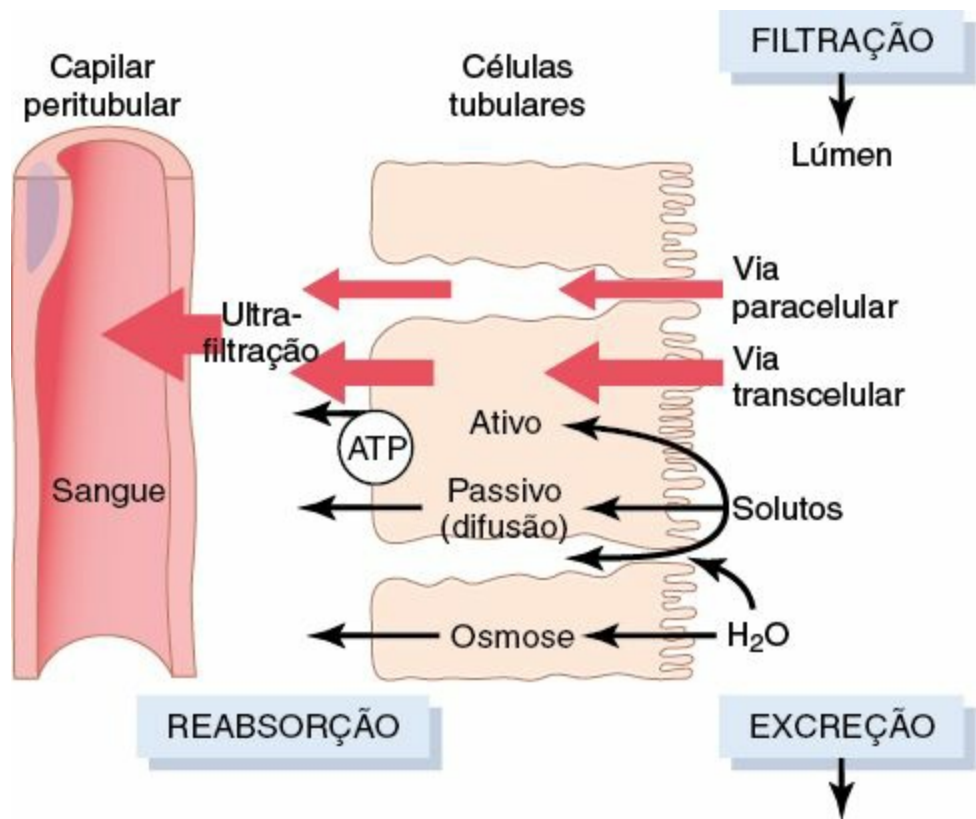



Figura 28-1. Reabsorção de água e solutos filtrados, do lúmen tubular através das células epiteliais tubulares, interstício renal e de volta ao sangue. Os solutos são transportados através das células (*via transcelular*), por difusão passiva ou transporte ativo, ou entre as células (*via paracelular*), por difusão. A água é transportada através das células e entre as células tubulares por osmose. O transporte de água e solutos do líquido intersticial, para os capilares peritubulares, ocorre por ultrafiltração.

TRANSPORTE ATIVO

O transporte ativo pode mover o soluto contra gradiente eletroquímico e requerer energia derivada do metabolismo. O transporte que é acoplado diretamente à fonte de energia, como, por exemplo, a hidrólise de trifosfato de adenosina (ATP), é denominado *transporte ativo primário*. Um exemplo desse mecanismo é a bomba sódio/potássio de adenosina trifosfatase (ATPase) que funciona ao longo da maior parte do túbulo renal. O transporte que é acoplado *indiretamente* à fonte de energia, por exemplo, a fornecida por gradiente iônico, é chamado *transporte ativo secundário*. A reabsorção de glicose pelo túbulo renal é exemplo de transporte ativo secundário. Embora os solutos possam ser reabsorvidos pelo túbulo, por mecanismos ativos e/ou passivos, a água é sempre reabsorvida por mecanismo físico passivo (não ativo) denominado *osmose*, o que significa difusão da água de região de baixa concentração de soluto (alta concentração de água) para uma de alta concentração de soluto (baixa concentração de água).

Os Solutos Podem Ser Transportados através das Células Epiteliais ou Entre as Células. As células tubulares renais, como outras células epiteliais, são mantidas unidas por *junções oclusivas*. Os espaços intercelulares laterais se situam atrás das junções oclusivas e separam as células epiteliais tubulares. Os solutos podem ser reabsorvidos ou secretados através das células pela *via transcelular*, ou entre as células movendo-se através das junções oclusivas e dos espaços intercelulares pela *via paracelular*. O sódio é a substância que se move por ambas as vias, embora a maior parte do sódio seja transportada pela via transcelular. Em alguns segmentos do néfron, especialmente o túbulo proximal, a água também é reabsorvida pela via paracelular, e substâncias dissolvidas na água, principalmente íons potássio, magnésio e cloreto, são transportadas com o líquido reabsorvido entre as células.

O Transporte Ativo Primário através da Membrana Tubular Está Ligado à Hidrólise de ATP. *A importância especial do transporte ativo primário é que ele pode mover solutos contra seu gradiente eletroquímico*. A energia para esse transporte ativo vem da hidrólise de ATP, por meio da ATPase ligada à membrana, que também é um componente do mecanismo transportador que liga e move solutos através das membranas celulares. Os transportadores ativos primários conhecidos nos rins incluem a *sódio-potássio ATPase*, a *hidrogênio ATPase*, a *hidrogênio-potássio ATPase* e a *cálcio ATPase*.

Bom exemplo de sistema de transporte ativo primário é a reabsorção de íons sódio através da

membrana tubular proximal, mostrado na Figura 28-2. Nos lados basolaterais da célula epitelial tubular, a membrana celular tem extenso sistema de sódio-potássio ATPase que hidrolisa ATP e usa a energia liberada para transportar íons sódio para fora da célula, em direção ao interstício. Ao mesmo tempo, o potássio é transportado do interstício para o interior da célula. A operação dessa bomba iônica mantém concentrações intracelulares baixas de sódio e altas de potássio, e cria carga efetiva negativa de cerca de −70 milivolts dentro da célula. Esse bombeamento ativo do sódio para fora da célula, através da membrana *basolateral* da célula, favorece a difusão passiva de sódio através da membrana *luminal* da célula, do lúmen tubular para dentro da célula, por duas razões: (1) Existe gradiente de concentração que favorece a difusão de sódio para dentro da célula, pois a concentração intracelular de sódio é baixa (12 mEq/L) e a concentração de sódio do líquido tubular é elevada (140 mEq/L); (2) o potencial intracelular negativo de −70 milivolts atrai os íons sódio positivos do lúmen tubular para dentro da célula.

A reabsorção ativa de sódio pela sódio-potássio ATPase ocorre na maioria dos segmentos do túbulo. Em certas partes do néfron, existe provisão adicional para a movimentação de grandes quantidades de sódio presentes dentro da célula. No túbulo proximal existe também a extensa borda em escova no lado luminal da membrana (o lado que está para o lúmen tubular), que multiplica a área da superfície por cerca de 20 vezes. Existem também proteínas transportadoras de sódio que se ligam aos íons sódio na superfície luminal da membrana e os liberam dentro da célula, provendo *difusão facilitada* de sódio através da membrana para dentro da célula. Essas proteínas transportadoras de sódio também são importantes para o transporte ativo secundário de outras substâncias, como glicose e aminoácidos, discutidos adiante.

Dessa forma, a reabsorção resultante dos íons sódio, do lúmen tubular de volta para o sangue, envolve pelo menos três etapas:

1. O sódio se difunde através da membrana luminal (também chamada *membrana apical*) para dentro da célula, a favor do gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase, na porção basolateral da membrana.
2. O sódio é transportado, através da membrana basolateral, contra o gradiente eletroquímico pela bomba sódio-potássio ATPase.
3. Sódio, água e outras substâncias são reabsorvidos do líquido intersticial para os capilares peritubulares por ultrafiltração, processo passivo movido pelos gradientes de pressão hidrostática e coloidosmótica.

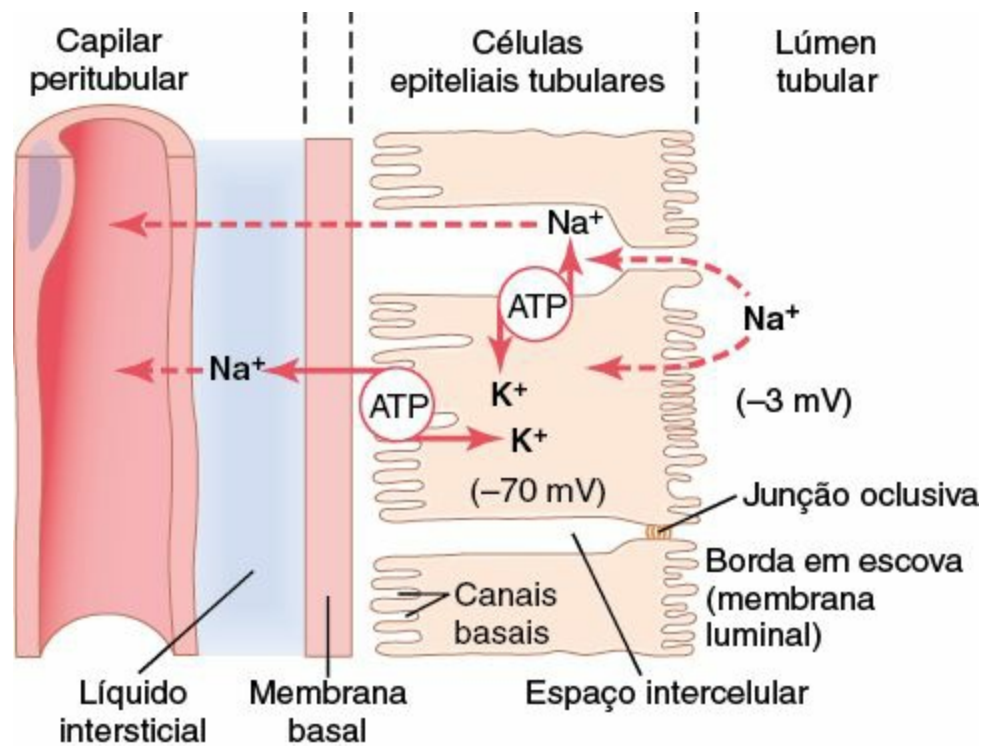



Figura 28-2. Mecanismo básico para transporte ativo de sódio através da célula epitelial tubular. A bomba de sódio-potássio transporta sódio do interior da célula através da membrana basolateral, criando baixa concentração intracelular de sódio e potencial elétrico intracelular negativo. A baixa concentração intracelular de sódio e o potencial elétrico negativo fazem com que os íons sódio se difundam do lúmen tubular para a célula, através da borda em escova.

Reabsorção Ativa Secundária através da Membrana Tubular. No transporte ativo secundário, duas ou mais substâncias interagem com uma proteína específica de membrana (molécula transportadora) e são ambas transportadas através da membrana. Uma vez que uma das substâncias (p. ex., sódio) se difunde por seu gradiente eletroquímico, a energia liberada é utilizada para mover outra substância (p. ex., glicose) contra seu gradiente eletroquímico. Dessa forma, o transporte ativo secundário não necessita de energia diretamente do ATP ou de outras fontes com fosfato de alta energia. Em vez disso, a fonte direta de energia é liberada pela difusão facilitada simultânea de outra substância transportada a favor de seu gradiente eletroquímico.

A Figura 28-3 mostra o transporte ativo secundário de glicose e aminoácidos no túbulo proximal. Em ambos os casos, a proteína transportadora específica, na borda em escova, se combina com o íon sódio e uma molécula de aminoácido ou de glicose ao mesmo tempo. Esses mecanismos de transporte são tão eficientes que removem quase toda a glicose e os aminoácidos do lúmen tubular. Após a entrada na célula, glicose e aminoácidos saem através das membranas basolaterais por difusão, movidos pelas concentrações elevadas de glicose e aminoácido na célula, facilitada por proteínas transportadoras específicas.

Cotransportadores de sódio e glicose (SGLT2 e SGLT1) ficam localizados na borda em escova das células tubulares proximais e levam a glicose para o citoplasma celular, contra seu gradiente e concentração, como descrito anteriormente. Cerca de 90% da glicose filtrada são reabsorvidos pelo SGLT2 na parte inicial do tubo coletor (segmento S1) e os 10% residuais são transportados pelo

SGLT1 nos segmentos finais do túbulo coletor. Na parte basolateral da membrana, a glicose se difunde para fora da célula nos espaços intersticiais, com ajuda de *transportadores de glicose GLUT2*, no segmento S1, e *GLUT1*, no segmento S3 final do túbulo proximal.

Embora o transporte de glicose contra seu gradiente químico não use diretamente o ATP, a reabsorção de glicose depende da energia consumida pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. Por causa da atividade dessa bomba, é mantido o gradiente eletroquímico para difusão facilitada de sódio através da membrana luminal, e é essa difusão dissipativa de sódio para o interior da célula que fornece a energia para o transporte ativo simultâneo de glicose, através da membrana luminal. Dessa forma, essa reabsorção de glicose é denominada "transporte ativo secundário", porque a própria glicose é reabsorvida, de forma ativa, contra seu gradiente químico, mas é "secundária" em relação ao transporte ativo primário de sódio.

Outro ponto importante é que a substância é submetida a transporte "ativo" quando, pelo menos, uma das etapas da reabsorção envolve transporte ativo primário ou secundário, muito embora outras etapas, no processo de reabsorção, possam ser passivas. Para a reabsorção de glicose, o transporte ativo secundário ocorre na membrana luminal, mas a difusão facilitada passiva acontece na membrana basolateral, e a captação passiva por ultrafiltração ocorre nos capilares peritubulares.

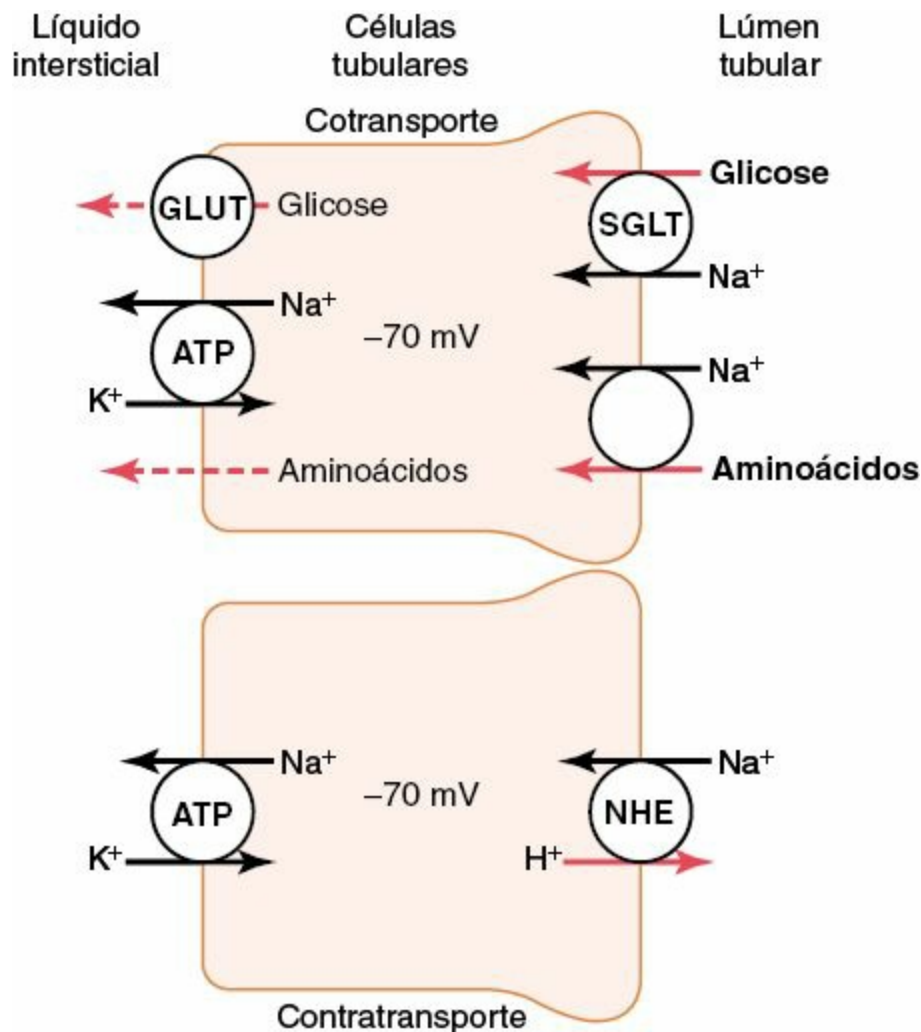



Figura 28-3. Mecanismos de transporte ativo secundário. A célula superior mostra o *cotransporte* de glicose e de

aminoácidos juntamente com íons sódio, através do lado apical das células epiteliais tubulares, seguido por difusão facilitada, através das membranas basolaterais. A célula inferior mostra o *contratransporte* de íons hidrogênio do interior da célula através da membrana apical e para dentro do lúmen tubular; o movimento de íons sódio para a célula, a favor do gradiente eletroquímico estabelecido pela bomba sódio-potássio na membrana basolateral, fornece energia para o transporte dos íons hidrogênio da célula para o lúmen tubular. ATP, adenosina trifosfato; GLUT, transportador de glicose; NHE, trocador de sódio e hidrogênio; SGLT, cotransportador de sódio e glicose.

Secreção Ativa Secundária para Dentro dos Túbulos. Algumas substâncias são secretadas nos túbulos por transporte ativo secundário o que, frequentemente, envolve o *contratransporte* da substância com íons sódio. No contratransporte, a energia liberada do movimento dissipativo de uma das substâncias (p. ex., íons sódio) permite o movimento ativo da segunda substância, na direção oposta.

Exemplo de contratransporte, mostrado na Figura 28-3, é a secreção ativa de íons hidrogênio acoplada à reabsorção de sódio, na membrana luminal do túbulo proximal. Nesse caso, a entrada de sódio na célula está acoplada à extrusão de hidrogênio da célula por contratransporte sódio-hidrogênio. Esse transporte é mediado por proteína específica (*trocador de sódio-hidrogênio*) na borda em escova da membrana luminal. Quando o sódio é transportado para o interior da célula, os íons hidrogênio são forçados para fora, na direção oposta, para o lúmen tubular. Os princípios básicos dos transportes ativos primário e secundário são discutidos no Capítulo 4.

Pinocitose — Um Mecanismo de Transporte Ativo para Reabsorção de Proteínas. Algumas porções do túbulo, especialmente o túbulo proximal, reabsorvem moléculas grandes, como proteínas, *pinocitose*, um tipo de *endocitose*. Nesse processo, a proteína se adere à borda em escova da membrana luminal e, então, essa porção da membrana se invagina para o interior da célula, até que esteja completamente envolvida e destacada e seja formada vesícula contendo a proteína. Uma vez dentro da célula, a proteína é digerida em seus aminoácidos constituintes, reabsorvidos, através da membrana basolateral, para o líquido intersticial. Como a pinocitose requer energia, é considerada forma de transporte ativo.

Transporte Máximo para Substâncias Reabsorvidas Ativamente. Para a maioria das substâncias reabsorvidas ou secretadas ativamente, existe limite para a intensidade com que o soluto pode ser transportado, frequentemente denominado *transporte máximo*. Esse limite é decorrente da saturação dos sistemas específicos de transporte envolvidos, quando a quantidade de soluto liberada para o túbulo (denominada *carga tubular*) excede a capacidade das proteínas transportadoras e de enzimas específicas envolvidas no processo de transporte.

O sistema de transporte de glicose, no túbulo proximal, é um bom exemplo. Normalmente, não há glicose mensurável na urina, porque quase toda a glicose filtrada é reabsorvida no túbulo proximal. No entanto, quando a carga filtrada excede a capacidade dos túbulos em reabsorver a glicose, há excreção urinária de glicose.

No ser humano adulto, o transporte máximo para glicose é, em média, cerca de 375 mg/min, enquanto a carga filtrada de glicose é de apenas cerca de 125 mg/min (FG × glicose plasmática = 125 mL/min × 1 mg/mL). Com grandes aumentos da FG e/ou na concentração plasmática de glicose que elevem a carga filtrada de glicose, para valores acima de 375 mg/min, a glicose filtrada em excesso não é reabsorvida e passa para a urina.

A Figura 28-4 mostra a relação entre a concentração plasmática de glicose, a carga filtrada de glicose, o transporte tubular máximo para glicose e a intensidade da perda de glicose na urina. Observe que quando a concentração plasmática de glicose é de 100 mg/100 mL e a carga filtrada está em seu nível normal, 125 mg/min, não há perda de glicose na urina. No entanto, quando a concentração plasmática de glicose ultrapassa cerca de 200 mg/100 mL, aumentando a carga filtrada para até aproximadamente 250 mg/min, pequena quantidade de glicose começa a aparecer na urina. Esse ponto é denominado *limiar* para glicose. *Observe que essa aparição de glicose na urina (no limiar) ocorre antes do transporte máximo ser alcançado.* Razão para a diferença entre limiar e transporte máximos é que nem todos os néfrons têm o mesmo transporte máximo para glicose, e alguns dos néfrons, portanto, começam a excretar glicose antes que outros tenham alcançado seu transporte máximo. *O transporte máximo global para os rins, que normalmente é em torno de 375 mg/min, é alcançado quando todos os néfrons já atingiram sua capacidade máxima para reabsorver glicose.*

A glicose plasmática de pessoa saudável quase nunca se torna suficientemente alta a ponto de causar excreção de glicose na urina, mesmo após refeição. No entanto, no *diabetes melito* não controlado, a glicose plasmática pode atingir níveis elevados, fazendo com que a carga filtrada de glicose exceda o transporte máximo, o que ocasiona excreção urinária de glicose. Alguns dos transportes máximos importantes para substâncias *reabsorvidas ativamente* pelos túbulos são os seguintes:

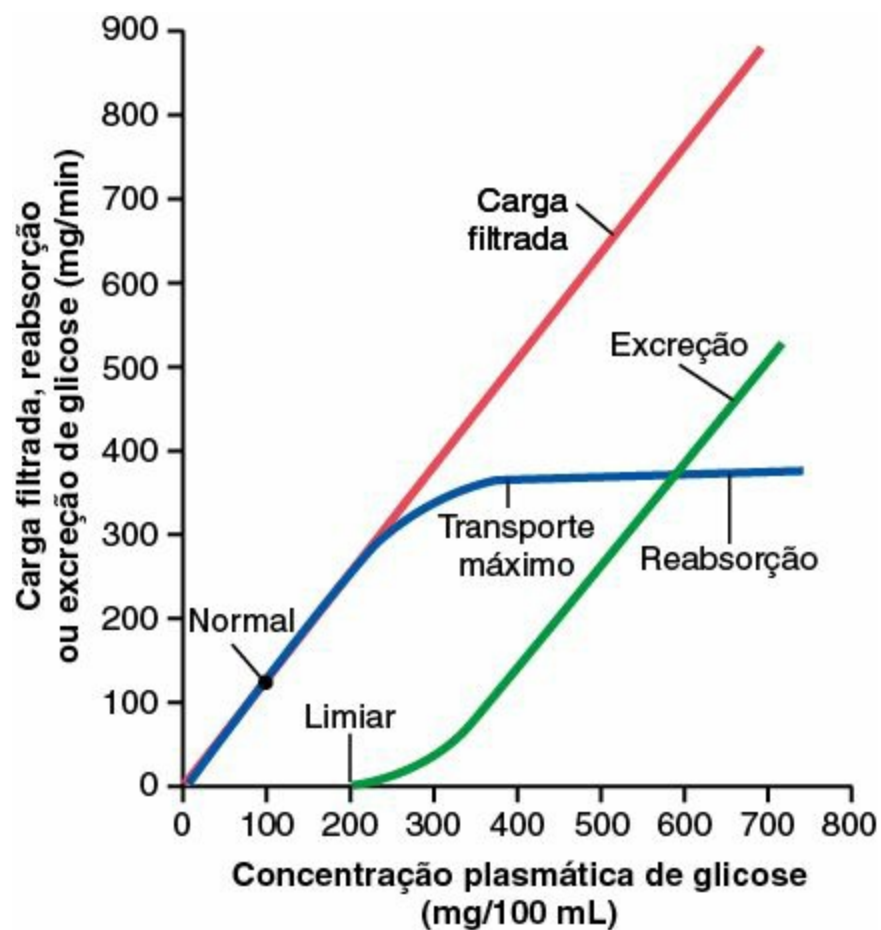



Figura 28-4. Relações entre a carga filtrada de glicose, a reabsorção de glicose pelos túbulos renais e a excreção de glicose na urina. O *transporte máximo* é a intensidade máxima com que a glicose pode ser reabsorvida dos túbulos. O *limiar* para glicose refere-se à carga filtrada de glicose, na qual a glicose começa a ser excretada na urina.

Substância	Transporte Máximo
Glicose	375 mg/min
Fosfato	0,10 mmol/min
Sulfato	0,06 mmol/min
Aminoácidos	1,5 mmol/min
Urato	15 mg/min
Lactato	75 mg/min
Proteína plasmática	30 mg/min

Transportes Máximos para Substâncias Secretadas Ativamente. Substâncias *secretadas ativamente* também exibem transportes máximos da seguinte forma:

Substância	Transporte Máximo
Creatinina	16 mg/min
Ácido paramino-hipúrico	80 mg/min

Substâncias Transportadas Ativamente, mas Que não Exibem Transporte Máximo. A

razão, pela qual os solutos transportados ativamente com frequência exibem transporte máximo, é que o sistema de transporte fica saturado à medida que a carga tubular aumenta. *Algumas substâncias reabsorvidas passivamente não demonstram transporte máximo*, pois sua intensidade de transporte é determinada por outros fatores, como (1) o gradiente eletroquímico para difusão da substância através da membrana; (2) a permeabilidade da membrana para a substância; e (3) o tempo que o líquido que contém a substância permanece no túbulo. O transporte desse tipo é denominado *transporte gradiente-tempo* porque a intensidade do transporte depende do gradiente eletroquímico e do tempo que a substância permanece no túbulo, o que, por sua vez, depende da intensidade do fluxo tubular.

As substâncias transportadas de forma passiva não exibem um transporte máximo e apresentam características de *transporte gradiente-tempo,* porque a velocidade de transporte depende (1) do gradiente eletroquímico; (2) da permeabilidade da membrana para a substância; e (3) do tempo em que o líquido que contém a substância permanece em contato com a membrana luminal do túbulo.

Um exemplo de transporte gradiente-tempo é a reabsorção de sódio no túbulo proximal em que a capacidade máxima de transporte da bomba sódio-potássio ATPase basolateral é normalmente bem maior do que a intensidade real da reabsorção efetiva do sódio, dada a importante quantidade de sódio transportado para fora da célula vaza de volta para o lúmen tubular, pelas junções epiteliais. A intensidade com que esse retrovazamento ocorre depende (1) da permeabilidade das junções oclusivas; e (2) das forças físicas intersticiais, que determinam a intensidade da reabsorção da ultrafiltração do líquido intersticial para os capilares peritubulares. Portanto, o transporte de sódio, nos túbulos proximais, obedece, principalmente, aos princípios do transporte gradiente-tempo, em detrimento das características do transporte máximo tubular. Essa observação significa que, quanto maior a concentração de sódio nos túbulos proximais, maior sua reabsorção. Além disso, quanto mais lenta for a intensidade do fluxo do líquido tubular, maior a porcentagem de sódio que pode ser reabsorvida pelos túbulos proximais.

Nas porções mais distais do néfron, as células epiteliais têm junções oclusivas bem mais aderentes e transportam quantidades bem menores de sódio. Nesses segmentos, a reabsorção de sódio exibe transporte máximo similar ao de outras substâncias transportadas ativamente. Além disso, esse transporte máximo pode ser aumentado por certos hormônios, como a *aldosterona*.

A REABSORÇÃO PASSIVA DE ÁGUA POR OSMOSE ESTÁ ACOPLADA PRINCIPALMENTE À REABSORÇÃO DE SÓDIO

Quando solutos são transportados para fora do túbulo por transporte ativo tanto primário quanto secundário, suas concentrações tendem a diminuir no túbulo, enquanto aumentam no interstício renal. Esse fenômeno cria diferença de concentração que causa osmose, na mesma direção em que os

solutos são transportados, do lúmen tubular para o interstício renal. Algumas porções do túbulo renal, sobretudo o túbulo proximal, são altamente permeáveis à água, e a reabsorção de água ocorre tão rapidamente que há apenas pequeno gradiente de concentração para os solutos, através da membrana tubular.

Grande parte do fluxo osmótico de água nos túbulos proximais ocorre das chamadas *junções oclusivas* entre as células epiteliais, bem como através das próprias células. O motivo dessa situação, como já foi discutido, é que as junções entre as células não são tão fechadas quanto seu nome denota, e permitem difusão significativa de água e de pequenos íons. Essa condição é especialmente verdadeira nos túbulos proximais que têm alta permeabilidade para água e permeabilidade pequena, mas significativa para a maioria dos íons, como sódio, cloreto, potássio, cálcio e magnésio.

À medida que a água se desloca pelas junções ocludentes por osmose, ela também pode carregar, com ela, alguns dos solutos, processo denominado *arrasto de solvente*. Além disso, uma vez que a reabsorção de água, dos solutos orgânicos e dos íons está acoplada à reabsorção de sódio, variações na reabsorção de sódio influenciam, de modo importante, a reabsorção de água e de muitos outros solutos.

Nas porções mais distais do néfron, começando na alça de Henle e se estendendo ao longo do túbulo coletor, as junções ocludentes se tornam bem menos permeáveis à água e aos solutos, e as células epiteliais também têm área de superfície de membrana acentuadamente diminuída. Portanto, a água não pode se mover, facilmente, através das junções ocludentes da membrana tubular por osmose. No entanto, o hormônio antidiurético (ADH) aumenta muito a permeabilidade à água nos túbulos distais e coletores, como será discutido adiante.

Dessa forma, a movimentação da água, através do epitélio tubular, só ocorre se a membrana for permeável à água, não importando quão grande é o gradiente osmótico. No túbulo proximal, a permeabilidade à água é sempre elevada, e a água é reabsorvida tão rapidamente quanto os solutos. No ramo ascendente da alça de Henle, a permeabilidade à água é sempre baixa, de modo que praticamente não ocorre reabsorção de água, apesar de grande gradiente osmótico. A permeabilidade à água, nas últimas porções dos túbulos — os túbulos distais, túbulos coletores e ductos coletores —, pode ser alta ou baixa, dependendo da presença ou ausência de ADH.

REABSORÇÃO DE CLORETO, UREIA E OUTROS SOLUTOS POR DIFUSÃO PASSIVA

Quando o sódio é reabsorvido através da célula epitelial tubular, íons negativos, como cloreto, são transportados com sódio, devido ao potencial elétrico; ou seja, o transporte dos íons sódio com carga positiva, para fora do lúmen, deixa o interior do lúmen com carga negativa, comparado ao líquido

intersticial. Esse ambiente faz com que os íons cloreto se difundam, *passivamente*, pela *via paracelular*. A reabsorção adicional de íons cloreto ocorre por causa de gradiente de concentração de cloreto que se desenvolve, quando a água é reabsorvida do túbulo por osmose, concentrando, dessa forma, os íons cloreto no lúmen tubular (Figura 28-5). Assim, a reabsorção ativa de sódio está intimamente acoplada à reabsorção passiva de cloreto por meio de potencial elétrico e de gradiente de concentração de cloreto.

Os íons cloreto também podem ser reabsorvidos por transporte ativo secundário. O mais importante dos processos de transporte ativo secundário para a reabsorção de cloreto envolve o cotransporte de cloreto e de sódio, através da membrana luminal.

A ureia também é reabsorvida passivamente do túbulo, mas em menor grau do que os íons cloreto. À medida que a água é reabsorvida dos túbulos (por osmose acoplada à reabsorção de sódio), a concentração de ureia no lúmen tubular aumenta (Figura 28-5). Esse aumento cria gradiente de concentração que favorece a reabsorção de ureia. No entanto, a ureia não permeia o túbulo tão facilmente quanto a água. Em algumas porções do néfron, especialmente, no ducto coletor medular interno, a reabsorção passiva de ureia é facilitada por *transportadores de ureia* específicos. Contudo, apenas cerca de metade da ureia filtrada pelos capilares glomerulares é reabsorvida dos túbulos. O restante da ureia passa para a urina, permitindo que os rins excretem grandes quantidades desse produto do metabolismo. Nos mamíferos, mais de 90% do nitrogênio residual, gerado principalmente no fígado como produto do metabolismo das proteínas, nas condições normais são excretados pelos rins, na forma de ureia.

Outro produto do metabolismo, a creatinina, é molécula ainda maior do que a ureia e é, essencialmente, impermeante na membrana tubular. Portanto, quase nada da creatinina que é filtrada é reabsorvida, de modo que praticamente toda a creatinina filtrada pelo glomérulo é excretada na urina.

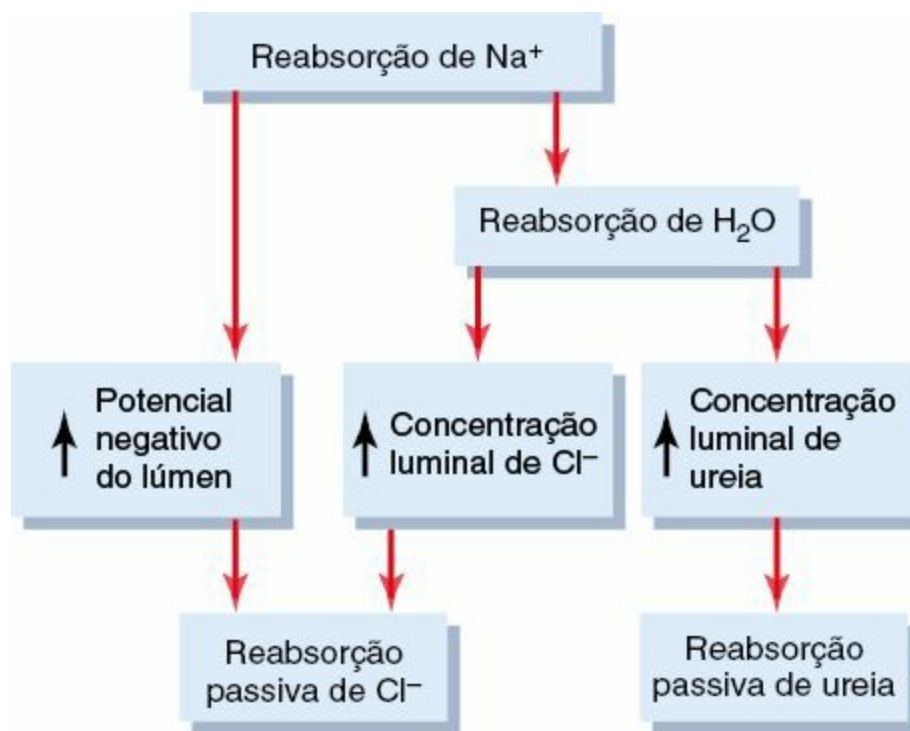



Figura 28-5. Mecanismos pelos quais a reabsorção de água, cloreto e ureia está acoplada à reabsorção de sódio.

REABSORÇÃO E SECREÇÃO AO LONGO DE PORÇÕES DIFERENTES DO NÉFRON

Nas seções anteriores, discutimos os princípios básicos pelos quais a água e os solutos são transportados através da membrana tubular. Tendo em mente essas generalizações, podemos, agora, discutir as diferentes características dos segmentos tubulares individuais que permitem que realizem suas funções excretoras específicas. Apenas as funções de transporte tubular, quantitativamente mais importantes, são discutidas, em especial, como se relacionam à reabsorção de sódio, cloreto e água. Em Capítulos subsequentes, discutiremos a reabsorção e a secreção de outras substâncias específicas, em partes diferentes do sistema tubular.

REABSORÇÃO TUBULAR PROXIMAL

Normalmente, cerca de 65% da carga filtrada de sódio e água e porcentagem ligeiramente menor do cloreto filtrado são reabsorvidos pelo túbulo proximal, antes do filtrado chegar às alças de Henle. Essas porcentagens podem aumentar ou diminuir em condições fisiológicas diferentes, como discutido adiante.

Os Túbulos Proximais Têm Elevada Capacidade para a Reabsorção Ativa e Passiva. A elevada capacidade do túbulo proximal para a reabsorção é decorrente de suas características celulares especiais, como mostradas na Figura 28-6. As células epiteliais do túbulo proximal têm alto metabolismo e grande número de mitocôndrias para suportar com força muitos processos de

transporte ativo. Além disso, as células tubulares proximais têm extensa borda em escova no lado luminal (apical) da membrana, além de extenso labirinto de canais intercelulares e basais, todos, em conjunto, formando área de superfície de membrana extensa nos lados luminal e basolateral do epitélio para o transporte rápido de íons sódio e de outras substâncias.

A extensa superfície da membrana da borda em escova epitelial também apresenta muitas moléculas proteicas carreadoras que transportam grande fração dos íons sódio, através da membrana luminal, ligados por meio do mecanismo de *cotransporte* a nutrientes orgânicos múltiplos, como aminoácidos e glicose. O sódio adicional é transportado do lúmen tubular para dentro da célula por mecanismos de *contratransporte* que reabsorvem sódio, ao mesmo tempo em que secretam outras substâncias no lúmen tubular, especialmente íons hidrogênio. Como discutido no Capítulo 31, a secreção de íons hidrogênio no lúmen tubular é etapa importante na remoção de íons bicarbonato do túbulo (pela combinação de H^+ com o HCO_3^- para formar H_2CO_3 que, então, se dissocia em H_2O e CO_2).

Embora a bomba de sódio-potássio ATPase forneça a força principal para a reabsorção de sódio, de cloreto e de água, ao longo do túbulo proximal, existem algumas diferenças nos mecanismos pelos quais sódio e cloreto são transportados através da face luminal das porções iniciais e finais do túbulo proximal.

Na primeira metade do túbulo proximal, o sódio é reabsorvido por cotransporte com glicose, aminoácidos e outros solutos. Entretanto, na segunda metade do túbulo proximal, a glicose e alguns aminoácidos restantes são reabsorvidos. Em vez disso, o sódio agora é reabsorvido, principalmente com íons cloreto. A segunda metade do túbulo proximal tem concentração relativamente elevada de cloreto (em torno de 140 mEq/L), comparada ao início do túbulo proximal (cerca de 105 mEq/L), pois, quando o sódio é reabsorvido, preferencialmente leva com ele glicose, bicarbonato e íons orgânicos, no início do túbulo proximal, deixando para trás uma solução que tem concentração mais elevada de cloreto. Na segunda metade do túbulo proximal, a concentração mais elevada de cloreto favorece a difusão desse íon do lúmen do túbulo pelas junções intercelulares para o líquido intersticial renal. Pequenas quantidades de cloreto também podem ser reabsorvidas, por canais de cloreto específicos, na membrana da célula tubular proximal.

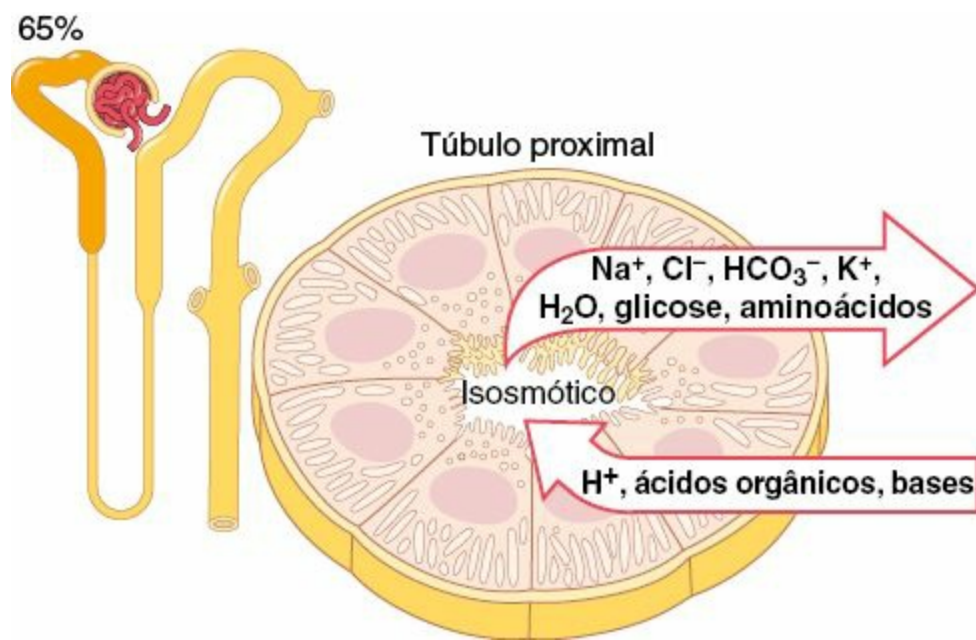



Figura 28-6. Ultraestrutura celular e transporte primário característicos do túbulo proximal. Os túbulos proximais reabsorvem em torno de 65% do sódio, cloreto, bicarbonato e potássio filtrados, e praticamente toda a glicose e aminoácidos filtrados. Os túbulos proximais também secretam ácidos orgânicos, bases e íons hidrogênio para dentro do lúmen tubular.

Concentrações de Solutos ao Longo do Túbulo Proximal. A Figura 28-7 resume as alterações das concentrações de vários solutos, ao longo do túbulo proximal. Embora a *quantidade* de sódio no líquido tubular diminua acentuadamente ao longo do túbulo proximal, a *concentração* de sódio (e a osmolaridade total) permanece relativamente constante, uma vez que a permeabilidade à água dos túbulos proximais é tão alta que a reabsorção de água acompanha a reabsorção de sódio. Certos solutos orgânicos, como glicose, aminoácidos e bicarbonato, são absorvidos bem mais avidamente do que a água, e, portanto, suas concentrações diminuem, acentuadamente, ao longo do comprimento do túbulo proximal. Outros solutos orgânicos, menos permeantes e não reabsorvidos ativamente, como a creatinina, aumentam sua concentração ao longo do túbulo proximal. A concentração total de soluto, refletida pela osmolaridade, permanece quase a mesma ao longo de todo o túbulo proximal, em função da permeabilidade muito alta dessa parte do néfron à água.

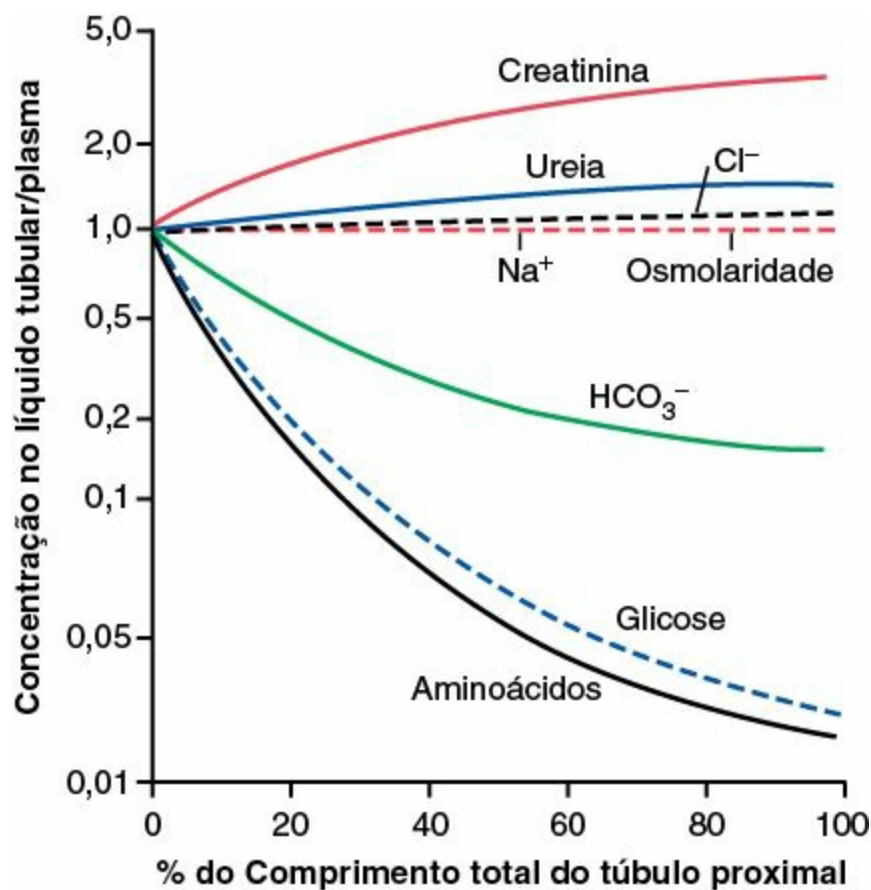



Figura 28-7. Alterações nas concentrações de diferentes substâncias no líquido tubular ao longo do túbulo proximal convoluto em relação às concentrações dessas substâncias no plasma e no filtrado glomerular. O valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

Secreção de Ácidos e Bases Orgânicos pelo Túbulo Proximal. O túbulo proximal também é local importante para secreção de ácidos e bases orgânicos, como *sais biliares*, *oxalato*, *urato* e *catecolaminas*. Muitas dessas substâncias são produtos finais do metabolismo, e devem ser removidas rapidamente do corpo. A *secreção* dessas substâncias no túbulo proximal, mais a *filtração* para o túbulo proximal, pelos capilares glomerulares, e a ausência quase total de reabsorção pelos túbulos, combinadas, contribuem para a rápida excreção dessas substâncias na urina.

Além dos produtos finais do metabolismo, os rins secretam muitos fármacos ou toxinas potencialmente danosos diretamente através das células tubulares para o lúmen tubular, e depuram com rapidez essas substâncias do sangue. No caso de certos fármacos, como penicilina e salicilatos, a depuração rápida pelos rins cria problema para a manutenção de concentração terapeuticamente eficaz do fármaco.

Outro composto, secretado rapidamente pelo túbulo proximal, é o ácido paramino-hipúrico (PAH). O PAH é secretado tão rapidamente que a pessoa média pode depurar cerca de 90% do PAH do plasma, que flui pelos rins, e excretá-lo na urina. Por isso, a intensidade de depuração de PAH pode ser usada para estimar o fluxo plasmático renal (FPR), como discutido adiante.

TRANSPORTE DE SOLUTO E DE ÁGUA NA ALÇA DE HENLE

A alça de Henle consiste em três segmentos funcionalmente distintos: o *segmento descendente fino*, o *segmento ascendente fino* e o *segmento ascendente espesso*. Os segmentos descendente fino e ascendente fino, como seus nomes denotam, têm membranas epiteliais finas, sem bordas em escova, poucas mitocôndrias e níveis mínimos de atividade metabólica (Figura 28-8).

A porção descendente do segmento fino é muito permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, incluindo ureia e sódio. A função desse segmento do néfron é principalmente permitir a difusão simples de substâncias através de suas paredes. Cerca de 20% da água filtrada é reabsorvida na alça de Henle e quase toda ocorre no componente descendente fino. O componente ascendente, incluindo tanto a porção fina quanto a espessa, é praticamente impermeável à água, característica importante para a concentração da urina.

O segmento espesso da alça de Henle, que se inicia em torno da metade do componente ascendente, tem células epiteliais espessas que apresentam alta atividade metabólica e são capazes de reabsorção ativa de sódio, cloreto e potássio (Figura 28-8). Aproximadamente 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio são reabsorvidos na alça de Henle, a maior parte no componente ascendente espesso. Quantidades consideráveis de outros íons, como cálcio, bicarbonato e magnésio, também são reabsorvidas na alça de Henle ascendente espessa. O segmento fino do componente ascendente tem capacidade de reabsorção bem menor que a do segmento espesso, e o componente descendente fino não reabsorve quantidades significativas de nenhum desses solutos.

Componente importante da reabsorção de soluto, no componente ascendente espesso, é a bomba sódio-potássio ATPase nas membranas basolaterais da célula epitelial. Da mesma forma que no túbulo proximal, a reabsorção de outros solutos no segmento espesso da alça de Henle ascendente está intimamente ligada à capacidade de reabsorção da bomba sódio-potássio ATPase, que mantém baixa concentração intracelular de sódio. A baixa concentração intracelular de sódio, por sua vez, produz gradiente favorável para a movimentação de sódio do líquido tubular para a célula. *Na alça ascendente espessa, a movimentação de sódio, através da membrana luminal, é mediada essencialmente por cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio* (Figura 28-9). Essa proteína cotransportadora da membrana luminal usa a energia potencial, liberada pela difusão de sódio para a célula, para conduzir a reabsorção de potássio para a célula contra o gradiente de concentração.

O componente ascendente espesso da alça de Henle é o local de ação dos potentes diuréticos "*de alça*", *furosemida*, *ácido etacrínico* e *bumetanida*, que inibem a ação do cotransportador de sódio, 2-cloreto, potássio. Esses diuréticos são discutidos noCapítulo 32.

O componente ascendente espesso também tem mecanismo de contratransporte de sódio e hidrogênio, em sua membrana celular luminal, que medeia a reabsorção de sódio e a secreção de hidrogênio nesse segmento (Figura 28-9).

Também ocorre reabsorção paracelular significativa de cátions, como Mg^{++}, Ca^{++}, Na^{+} e K^{+}, no componente ascendente espesso, devido à carga ligeiramente positiva do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial. Embora o cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio mova quantidades iguais de cátions e ânions para dentro da célula, existe discreto retrovazamento de íons potássio para o lúmen, criando carga positiva de cerca de $^{+}8$ milivolts no lúmen tubular. Essa carga positiva faz com que cátions como Mg^{++} e Ca^{++} se difundam do lúmen tubular, pelo espaço paracelular, para o líquido intersticial.

O segmento espesso da alça de Henle ascendente é praticamente impermeável à água. Portanto, a maior parte da água que chega a esse segmento permanece no túbulo, apesar da reabsorção de grandes quantidades de soluto. O líquido tubular no componente ascendente se torna muito diluído à medida que flui em direção ao túbulo distal, característica importante para permitir que os rins diluam ou concentrem a urina sob condições diferentes, como discutimos com mais detalhes no Capítulo 29.

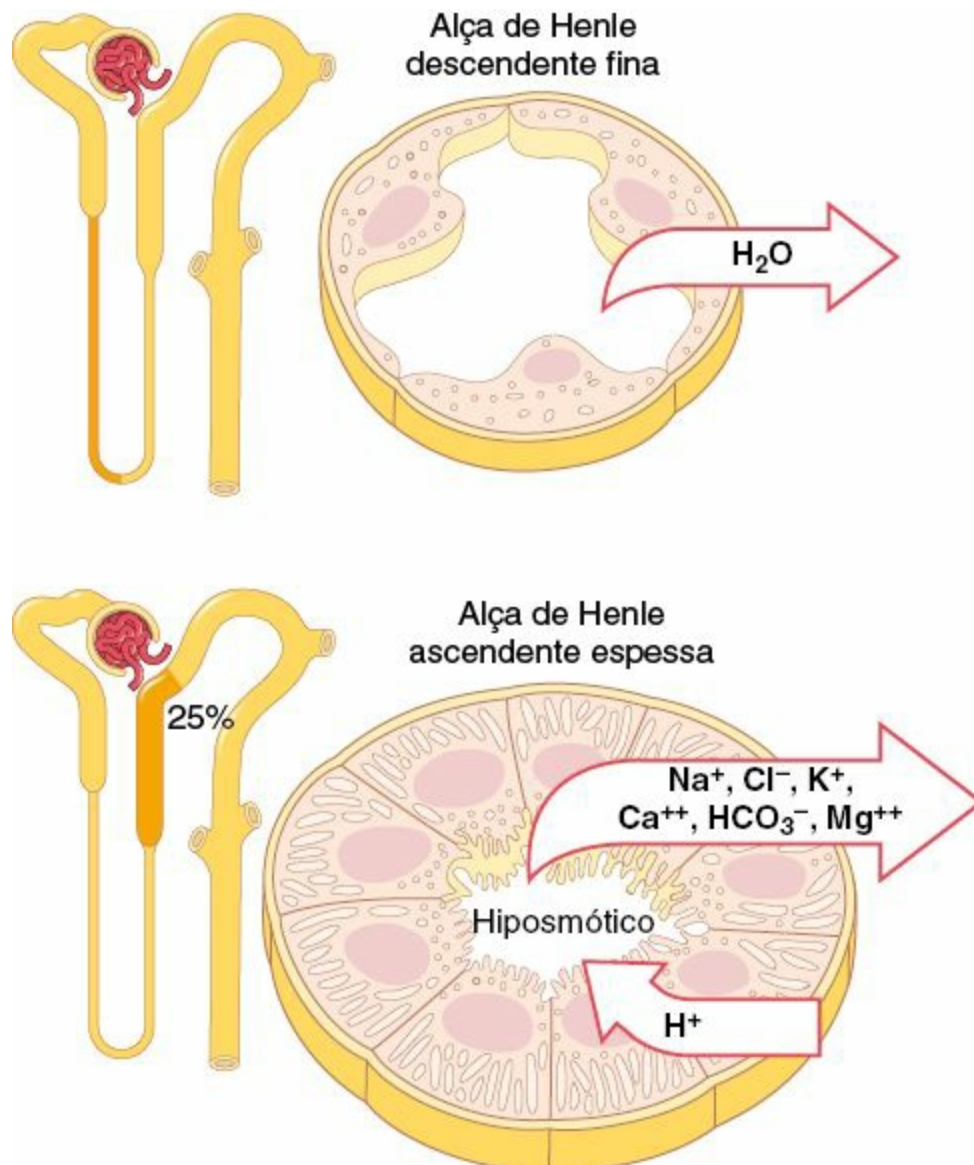



Figura 28-8. Ultraestrutura celular e características do transporte da alça de Henle descendente fina (*acima*) e do segmento ascendente espesso da alça de Henle (*embaixo*). A parte descendente do segmento fino da alça de Henle é

altamente permeável à água e moderadamente permeável à maioria dos solutos, mas tem poucas mitocôndrias e pouca ou nenhuma reabsorção ativa. O componente ascendente espesso da alça de Henle reabsorve cerca de 25% das cargas filtradas de sódio, cloreto e potássio, além de grandes quantidades de cálcio, bicarbonato e magnésio. Esse segmento também secreta íons hidrogênio para o lúmen tubular.

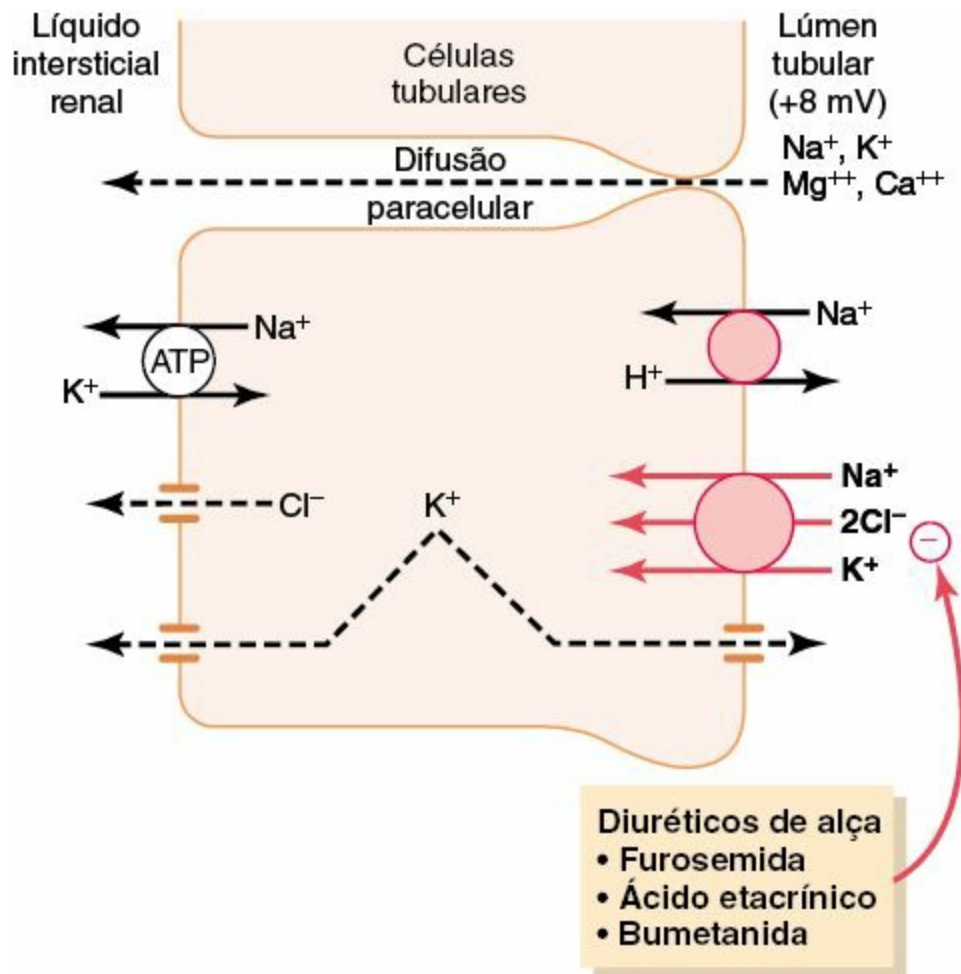



Figura 28-9. Mecanismos de transporte de sódio, cloreto e potássio na alça de Henle ascendente espessa. A bomba de sódio-potássio ATPase, na membrana basolateral celular, mantém a concentração intracelular de sódio baixa e o potencial elétrico negativo na célula. O cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio na membrana luminal transporta esses três íons do lúmen tubular para as células, usando a energia potencial liberada por difusão de sódio a favor do gradiente eletroquímico para as células. O sódio também é transportado para dentro da célula tubular por contratransporte de sódio-hidrogênio. A carga positiva ($^+$8 mV) do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial força cátions, como Mg^{++} e Ca^{++}, a se difundirem do lúmen para o líquido intersticial por meio da via paracelular.

TÚBULO DISTAL

O segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle se esvazia no *túbulo distal*. A primeira porção do túbulo distal forma a *mácula densa*, um grupo de células epiteliais agrupadas compactamente, que é parte do *complexo justaglomerular* e fornece controle por *feedback* da FG e do fluxo sanguíneo no mesmo néfron.

A porção seguinte do túbulo distal é muito convoluta e apresenta muitas das características de reabsorção do segmento espesso do componente ascendente da alça de Henle; ou seja, ela reabsorve avidamente a maioria dos íons, incluindo sódio, potássio e cloreto, mas é praticamente impermeável à água e à ureia. Por essa razão, é chamada *segmento de diluidor*, porque também dilui o líquido

tubular.

Aproximadamente 5% da carga filtrada de cloreto de sódio são reabsorvidos no túbulo distal inicial. O *cotransportador sódio-cloreto* move cloreto de sódio do lúmen tubular para a célula, e a bomba sódio-potássio ATPase transporta sódio para fora da célula através da membrana basolateral (Figura 28-10). O cloreto se difunde para fora da célula em direção ao líquido intersticial renal pelos canais de cloreto na membrana basolateral.

Os *diuréticos tiazidíacos*, muito usados para o tratamento de distúrbios como hipertensão e insuficiência cardíaca, inibem o cotransportador de sódio e cloreto.

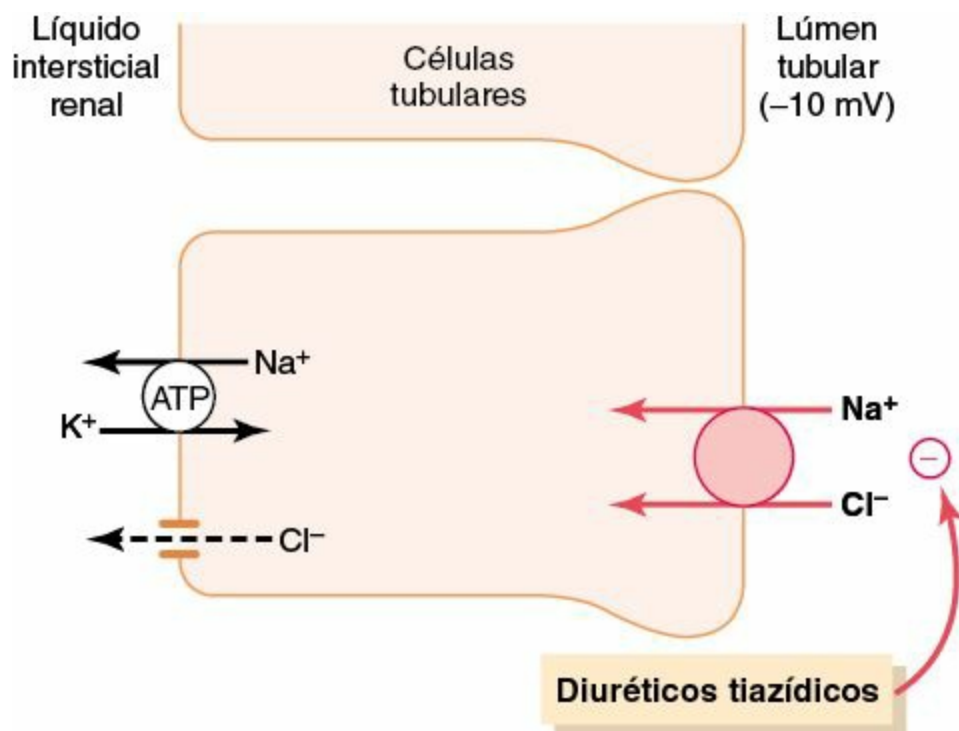



Figura 28-10. Mecanismo de transporte de cloreto de sódio no início do túbulo distal. Sódio e cloreto são transportados do lúmen tubular para a célula, por cotransportador que é inibido por diuréticos tiazídicos. O sódio é bombeado para fora da célula pela adenosina trifosfatase (ATPase) e o cloreto se difunde para o líquido intersticial por canais para cloreto.

TÚBULO DISTAL FINAL E TÚBULO COLETOR CORTICAL

A segunda metade do túbulo distal e o túbulo coletor cortical subsequente têm características funcionais similares. Anatomicamente, são compostos por dois tipos distintos de células, *as células principais* e *as células intercaladas* (Figura 28-11). As células principais reabsorvem sódio e água do lúmen e secretam íons potássio para o lúmen. As células intercaladas tipo A reabsorvem íons potássio e secretam íons hidrogênio para o lúmen tubular.

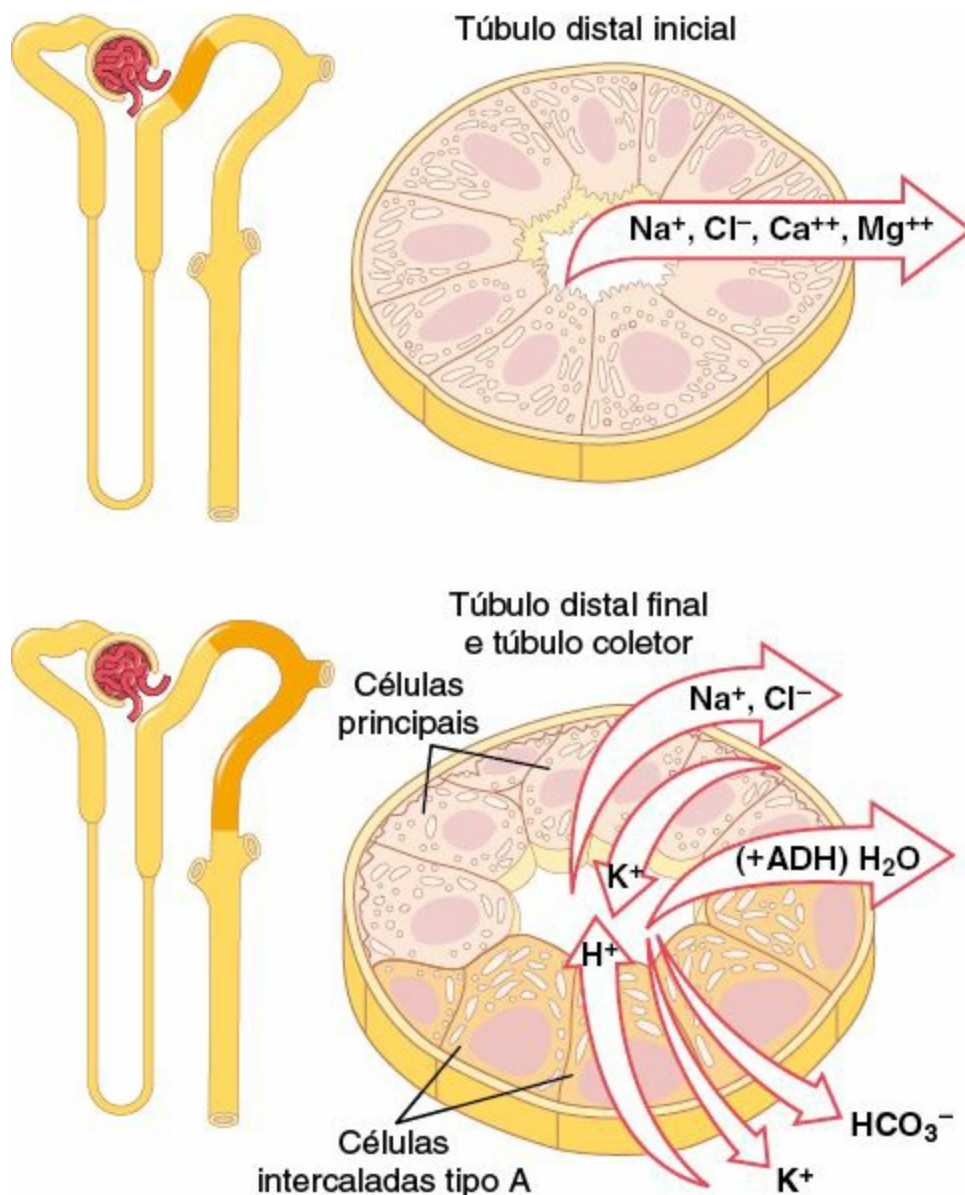



Figura 28-11. Ultraestrutura celular e características do transporte da parte inicial e do final do túbulo distal e do túbulo coletor. O túbulo distal inicial tem muitas características da alça de Henle ascendente espessa, e reabsorve sódio, cloreto, cálcio e magnésio, mas é praticamente impermeável à água e à ureia. Os túbulos distais finais e os túbulos coletores corticais são compostos de dois tipos distintos de célula, as *células principais* e as *células intercaladas*. As células principais reabsorvem sódio do lúmen e secretam íons potássio para o lúmen. As células intercaladas reabsorvem íons potássio e bicarbonato do lúmen e secretam íons hidrogênio no lúmen. A reabsorção de água desse segmento tubular é controlada pela concentração do *hormônio antidiurético*.

As Células Principais Reabsorvem Sódio e Secretam Potássio. A *reabsorção* de sódio e a *secreção* de potássio, pelas células principais, dependem da atividade da bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral de cada célula (Figura 28-12). Essa bomba mantém a baixa concentração de sódio dentro da célula e, portanto, favorece a difusão de sódio para a célula, através de canais especiais. A secreção de potássio por essas células do sangue para o lúmen tubular envolve duas etapas: (1) o potássio entra na célula por ação da bomba de sódio-potássio ATPase, que mantém concentração intracelular elevada de potássio; e, então, (2) uma vez na célula, o potássio se difunde, a favor de seu gradiente de concentração, através da membrana luminal para o líquido tubular.

As células principais são os locais de ação primária dos *diuréticos poupadores de potássio*, incluindo espironolactona, eplerenona, amilorida e trianтereno. A *espironolactona* e a *eplerenona* são *antagonistas de receptor de mineralocorticoides* que competem com a aldosterona por sítios no receptor nas células principais, inibindo, desse modo, os efeitos estimulantes da aldosterona sobre a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. A *amilorida* e o *triantereno* são *bloqueadores do canal de sódio* que inibem diretamente a entrada de sódio pelos canais de sódio nas membranas luminais, e, portanto, reduzem a quantidade de sódio que pode ser transportada, através das membranas basolaterais, pela bomba de sódio-potássio ATPase. Isso, por sua vez, diminui o transporte de potássio para as células e, em última análise, reduz a secreção de potássio para o líquido tubular. Por essa razão, os bloqueadores do canal de sódio, bem como os antagonistas da aldosterona, diminuem a excreção urinária de potássio e atuam como diuréticos poupadores de potássio.

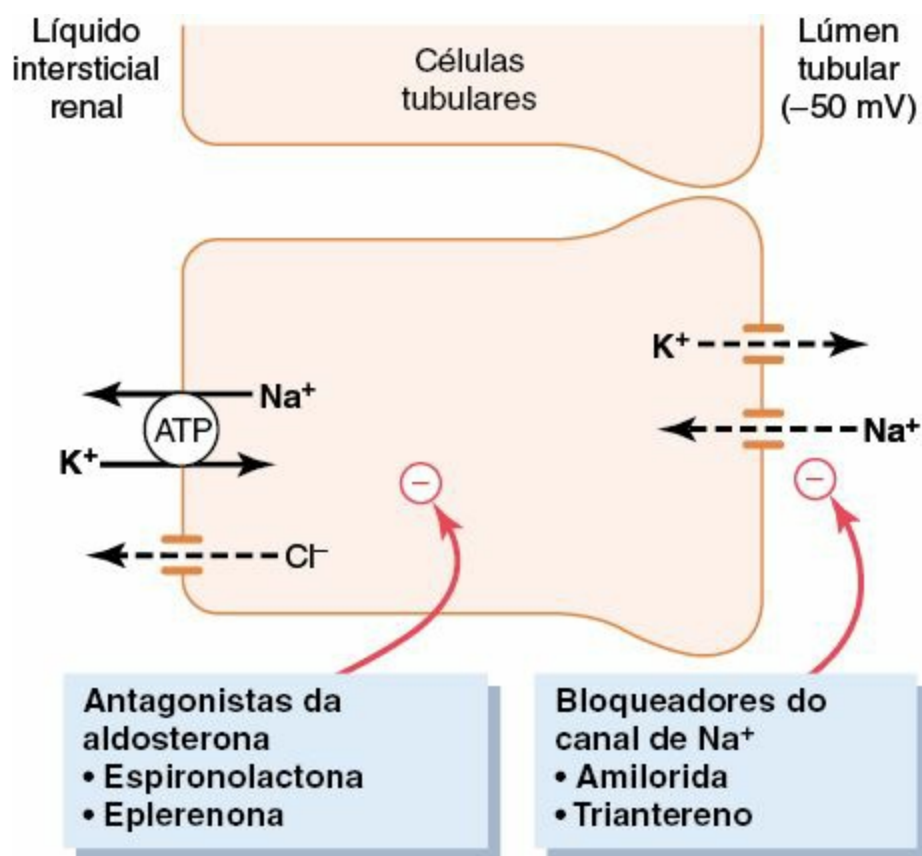



Figura 28-12. Mecanismo de reabsorção do cloreto de sódio e da secreção de potássio nas células principais do final dos túbulos distais e nos túbulos coletores corticais. Sódio entra na célula por canais especiais e é transportado para fora da célula pela bomba sódio-potássio ATPase. Os antagonistas da aldosterona competem com a aldosterona pelos locais de ligação na célula e, portanto, inibem os efeitos da aldosterona de estimular a reabsorção de sódio e a secreção de potássio. Bloqueadores do canal de sódio inibem, diretamente, a entrada de sódio nos canais de sódio.

As Células Intercaladas Secretam ou Reabsorvem Íons Hidrogênio, Bicarbonato e Potássio. As células intercaladas desempenham um papel importante na regulação acidobásica e constituem 30 a 40% das células presentes nos túbulos e ductos coletores. Existem dois tipos de

células intercaladas, A e B (Figura 28-13). As células intercaladas tipo A secretam íons hidrogênio mediante um transportador de hidrogênio-potássio-ATPase. Ocorre geração de íons hidrogênio nessa célula pela ação da anidrase carbônica sobre a água e dióxido de carbono, para formar ácido carbônico que, então, se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato. Os íons hidrogênio são secretados para o lúmen tubular e, para cada íon hidrogênio secretado, um íon bicarbonato fica disponível para a reabsorção através da membrana basolateral. As células intercaladas tipo A são especialmente importantes na eliminação de íons hidrogênio, enquanto reabsorvem bicarbonato na acidose.

As células intercaladas tipo B apresentam funções opostas às do tipo A e secretam bicarbonato para o lúmen tubular, enquanto reabsorvem íons hidrogênio na alcalose. Comparativamente às células tipo A, as células intercaladas tipo B apresentam transportadores de hidrogênio e de bicarbonato em lados opostos da membrana celular. Os íons hidrogênio são transportados ativamente para fora da célula no lado basolateral da membrana celular por hidrogênio-ATPases e o bicarbonato é secretado no lúmen, eliminando, assim, o excesso de bicarbonato plasmático na alcalose.

No Capítulo 31 é apresentada uma exposição mais detalhada desses mecanismos. As células intercaladas podem reabsorver ou secretar também íons potássio, tal como demonstrado na Figura 28-13.

As características funcionais do *túbulo distal final* e do *túbulo coletor cortical* podem ser resumidas da seguinte forma:

1. As membranas dos túbulos de ambos os segmentos são quase completamente impermeáveis à ureia, similar ao segmento de diluição do túbulo distal inicial; dessa forma, quase toda a ureia que entra nesses segmentos os percorre para chegar e penetra no ducto coletor, de onde é excretada na urina, embora ocorra alguma reabsorção de ureia nos ductos coletores medulares.
2. Os segmentos, tanto do túbulo distal final quanto do túbulo coletor cortical, reabsorvem íons sódio, e a intensidade dessa reabsorção é controlada por hormônios, especialmente pela aldosterona. Ao mesmo tempo, esses segmentos secretam íons potássio do sangue dos capilares peritubulares para o lúmen tubular, processo que também é controlado pela aldosterona e por outros fatores, como a concentração de íons potássio nos líquidos corporais.
3. As *células intercaladas* tipo A desses segmentos do néfron podem secretar intensamente íons hidrogênio por mecanismo ativo *hidrogênio-ATPase*. Esse processo é diferente da secreção ativa secundária de íons hidrogênio pelo túbulo proximal, pois é capaz de secretar íons hidrogênio contra grande gradiente de concentração, de até 1.000 para 1. Isso ocorre em contraste com o gradiente relativamente pequeno (4 a 10 vezes) dos íons hidrogênio, que pode ser obtido por secreção ativa secundária no túbulo proximal. Na alcalose, as células intercaladas tipo B secretam bicarbonato e reabsorvem ativamente íons hidrogênio. Dessa forma, as células intercaladas desempenham papel fundamental na regulação ácido-base dos líquidos corporais.

4. A permeabilidade do túbulo distal final e do ducto coletor cortical à água é controlada pela concentração de *ADH,* que também é conhecido como *vasopressina*; com níveis elevados de ADH, esses segmentos tubulares são permeáveis à água, mas, na sua ausência, são quase impermeáveis. Essa característica especial representa mecanismo importante para o controle do grau de diluição ou da concentração da urina.

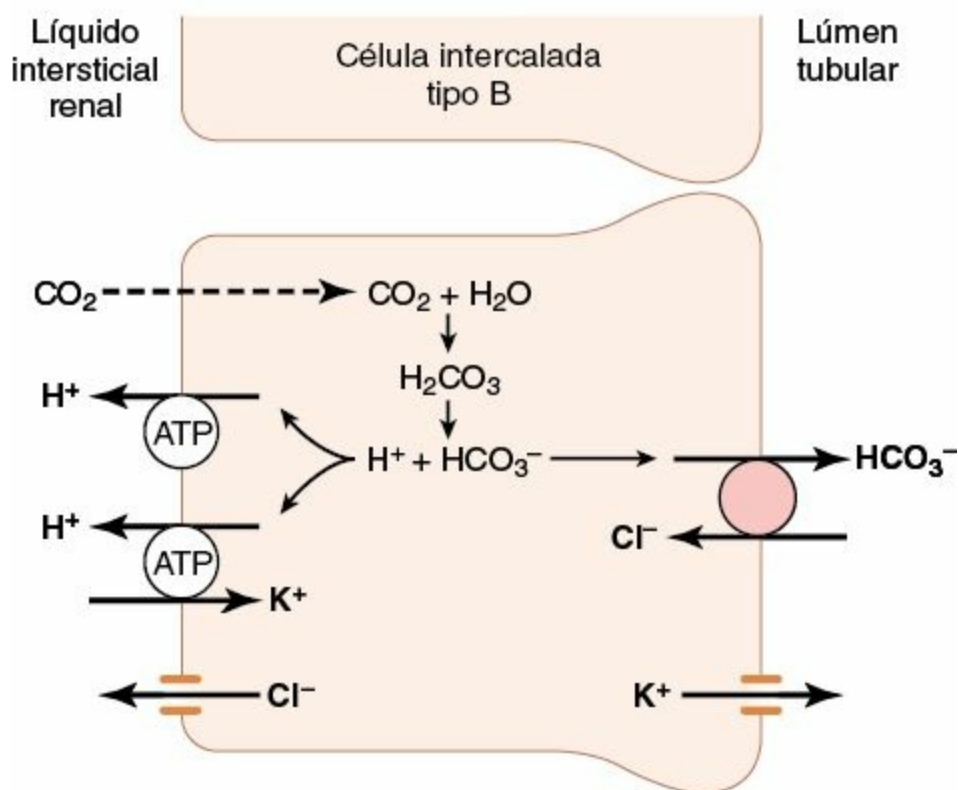
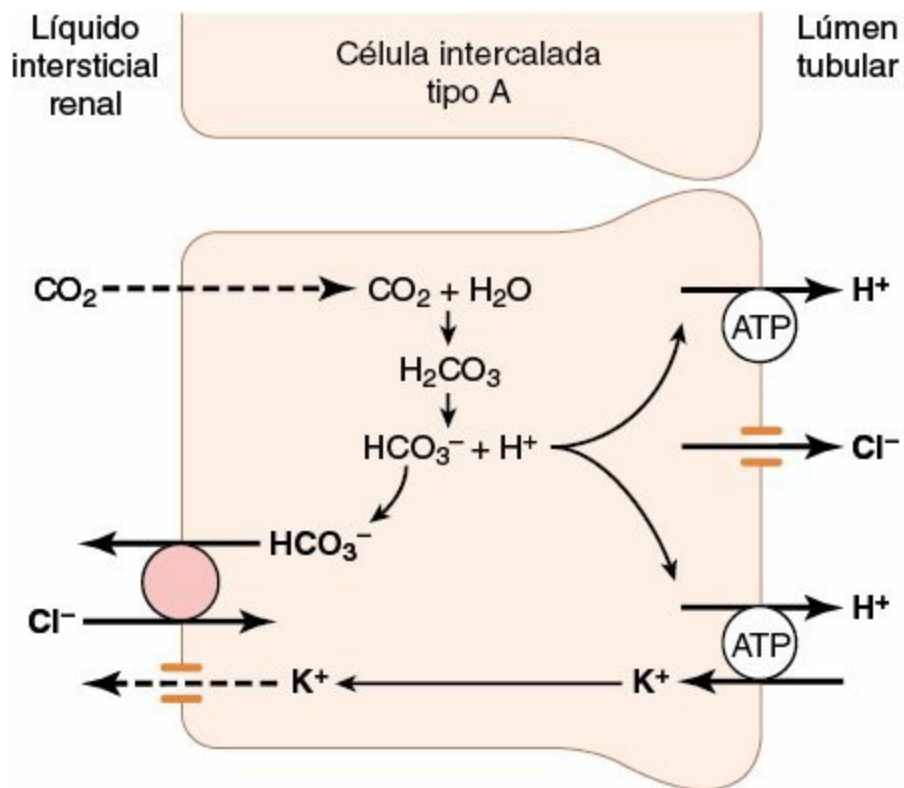



Figura 28-13. Células intercaladas tipos A e B do ducto coletor. As células tipo A apresentam hidrogênio-ATPase e hidrogênio-potássio-ATPase na membrana luminal e secretam íons hidrogênio enquanto reabsorvem íons bicarbonato e potássio, em caso de acidose. Nas células tipo B, os transportadores de hidrogênio-ATPase e hidrogênio-potássio-ATPase estão localizados na membrana basolateral e reabsorvem íons hidrogênio, enquanto secretam íons bicarbonato e potássio em situações de alcalose.

DUCTO COLETOR MEDULAR

Embora os ductos coletores medulares reabsorvam menos de 10% da água e do sódio filtrados, eles são o local final para o processamento da urina, e, portanto, têm papel extremamente importante na determinação da quantidade final do débito urinário de água e de solutos.

As células epiteliais dos ductos coletores têm forma aproximadamente cuboide, com superfícies lisas e relativamente poucas mitocôndrias (Figura 28-14). As características especiais desse segmento tubular são as seguintes:

1. A permeabilidade do ducto coletor medular à água é controlada pelo nível do ADH. Com níveis elevados de ADH, a água é absorvida avidamente para o interstício medular, reduzindo dessa forma o volume urinário e concentrando a maioria dos solutos na urina.
2. Diferentemente do túbulo coletor cortical, o ducto coletor medular é permeável à ureia e existem *transportadores de ureia* especiais, que facilitam a difusão da ureia, através da membrana luminal e basolateral. Portanto, parte da ureia tubular é reabsorvida para o interstício medular, ajudando a elevar a osmolaridade nessa região dos rins e contribuindo para a capacidade global dos rins, para formar urina concentrada. Esse assunto é discutido no Capítulo 29.
3. O ducto coletor medular é capaz de secretar íons hidrogênio contra grande gradiente de concentração, como também ocorre no túbulo coletor cortical. Dessa forma, o ducto coletor medular também desempenha papel fundamental na regulação do equilíbrio ácido-base.

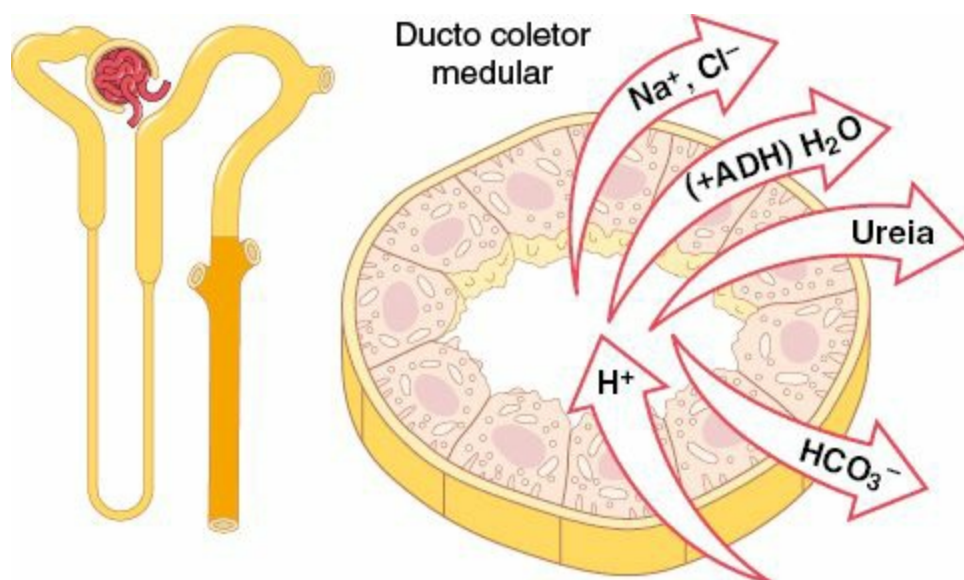



Figura 28-14. Ultraestrutura celular e características do transporte do ducto coletor medular. Os ductos coletores medulares reabsorvem ativamente sódio e secretam íons hidrogênio e são permeáveis à ureia, que é reabsorvida nesses segmentos tubulares. A reabsorção de água nos ductos coletores medulares é controlada pela concentração de hormônio

e antidiurético.

RESUMO DAS CONCENTRAÇÕES DE DIFERENTES SOLUTOS NOS SEGMENTOS TUBULARES

O que determina se um soluto será concentrado no líquido tubular é o grau relativo da reabsorção desse soluto *versus* a reabsorção de água. Se uma porcentagem maior de água for reabsorvida, a substância ficará mais concentrada; se uma porcentagem maior do soluto for reabsorvida, a substância ficará mais diluída.

A Figura 28-15 mostra o grau de concentração de várias substâncias nos diferentes segmentos tubulares. Todos os valores nessa figura representam a concentração do líquido tubular dividida pela concentração plasmática da substância. Presumindo-se que a concentração plasmática da substância seja constante, qualquer alteração na concentração no líquido tubular/plasma reflete alterações na concentração do líquido tubular.

À medida que o filtrado se move ao longo do sistema tubular, a concentração cresce progressivamente até mais de 1,0, caso seja reabsorvida mais água do que soluto, ou caso tenha havido secreção efetiva do soluto para o líquido tubular. Caso a proporção da concentração fique progressivamente menor que 1,0, isso significa que foi reabsorvido, relativamente, mais soluto do que água.

As substâncias representadas no topo da Figura 28-15, como a creatinina, ficam muito concentradas na urina. Em geral, essas substâncias não são necessárias ao corpo, e os rins se adaptaram para reabsorvê-las apenas ligeiramente ou não reabsorvê-las, ou até mesmo secretá-las para os túbulos, excretando dessa forma grandes quantidades na urina. Inversamente, as substâncias representadas na base da figura, como glicose e aminoácidos, são todas altamente reabsorvidas; todas elas são substâncias que o corpo precisa conservar, e quase nenhuma delas é perdida na urina.

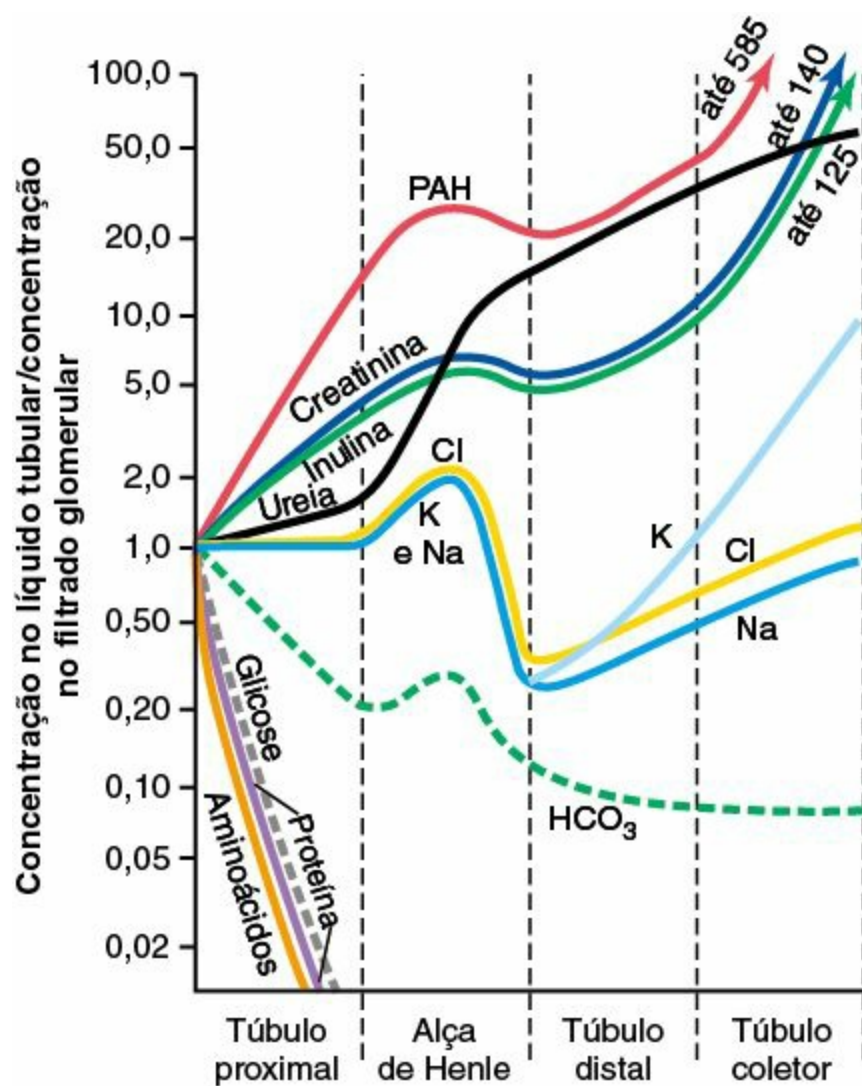



Figura 28-15. Alterações nas concentrações médias de diferentes substâncias em diferentes pontos no sistema tubular renal, em relação à concentração da substância no plasma e no filtrado glomerular. O valor de 1,0 indica que a concentração da substância no líquido tubular é a mesma que a concentração de substância no plasma. Valores abaixo de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida mais avidamente do que a água, enquanto valores acima de 1,0 indicam que a substância é reabsorvida em menor grau do que a água, ou que é secretada nos túbulos.

A Razão Entre as Concentrações de Inulina no Líquido Tubular/Plasma Pode ser Usada para Medir a Reabsorção de Água pelos Túbulos Renais. A inulina, polissacarídeo usado para medir a FG, não é absorvida ou secretada pelos túbulos renais. Alterações da concentração de inulina em diferentes pontos ao longo do túbulo renal, portanto, refletem mudanças na quantidade de água presente no líquido tubular.

Por exemplo, a proporção entre as concentrações no líquido tubular/plasma para a inulina aumenta até cerca de 3,0 no final dos túbulos proximais, indicando que a concentração de inulina no líquido tubular é três vezes maior do que no plasma e no filtrado glomerular. Como a inulina não é secretada ou reabsorvida dos túbulos, proporção da concentração no líquido tubular/plasma de 3,0 significa que apenas um terço da água que foi filtrada permanece no túbulo renal, e que dois terços da água filtrada são reabsorvidos à medida que o líquido passa pelo túbulo proximal. Ao final dos ductos coletores, a proporção da concentração líquido tubular/plasma de inulina aumenta até cerca de 125 (Figura 28-15), indicando que apenas 1/125 da água filtrada permanece no túbulo, e que mais de

99% foram reabsorvidos.

REGULAÇÃO DA REABSORÇÃO TUBULAR

Considerando que é essencial manter o equilíbrio preciso entre reabsorção tubular e filtração glomerular, existem múltiplos mecanismos de controle nervosos, hormonais e locais que regulam a reabsorção tubular, da mesma forma que também existem para o controle da filtração glomerular. Característica importante da reabsorção tubular é que a reabsorção de alguns solutos pode ser regulada, independentemente de outros, em especial por meio de mecanismos hormonais de controle.

equilíbrio GLOMERULOTUBULAR: A TAXA DE REABSORÇÃO AUMENTA EM RESPOSTA À CARGA TUBULAR

Um dos mecanismos mais básicos para o controle da reabsorção tubular é a capacidade intrínseca dos túbulos de aumentar sua intensidade de reabsorção em resposta à elevação da carga tubular (influxo tubular aumentado). Esse fenômeno é denominado *equilíbrio glomerulotubular*. Por exemplo, se a FG for aumentada de 125 mL/min para 150 mL/min, a intensidade absoluta da reabsorção tubular proximal também aumentará de cerca de 81 mL/min (65% da FG) para cerca de 97,5 mL/min (65% da FG). Dessa forma, o equilíbrio glomerulotubular refere-se ao fato de que a intensidade total de reabsorção aumenta à medida que a carga filtrada aumenta, muito embora a porcentagem da FG reabsorvida no túbulo proximal permaneça relativamente constante, em torno de 65%.

Algum grau de equilíbrio glomerulotubular também ocorre em outros segmentos tubulares, especialmente, na alça de Henle. Os mecanismos precisos responsáveis por isso não são totalmente compreendidos, mas podem ocorrer parcialmente por alterações nas forças físicas, no túbulo e no interstício renal circunjacente, como discutido adiante. É evidente que os mecanismos para o equilíbrio glomerulotubular podem ocorrer independentemente de hormônios, e podem ser demonstrados em rins completamente isolados ou até mesmo em segmentos tubulares proximais totalmente isolados.

A importância do equilíbrio glomerulotubular é que ele auxilia a evitar a sobrecarga dos segmentos tubulares distais, quando a FG aumenta. O equilíbrio glomerulotubular atua como uma segunda linha de defesa para amortecer os efeitos das alterações espontâneas na FG sobre o débito urinário (a primeira linha de defesa, discutida antes, inclui os mecanismos autorreguladores renais, especialmente o *feedback* tubuloglomerular, que ajuda a evitar grandes alterações na FG). Trabalhando em conjunto, os mecanismos autorreguladores e os do equilíbrio glomerulotubular evitam grandes alterações do fluxo de líquido nos túbulos distais, quando a pressão arterial se altera,

ou quando ocorrem outros distúrbios que, de outra forma, iriam interferir na manutenção da homeostasia de sódio e de volume.

FORÇAS FÍSICAS DO LÍQUIDO CAPILAR PERITUBULAR E INTERSTICIAL RENAL

Forças hidrostáticas e coloidosmóticas controlam a reabsorção, ao longo dos capilares peritubulares, da mesma forma que essas forças físicas controlam a filtração nos capilares glomerulares. Alterações da reabsorção capilar peritubular podem, por sua vez, influenciar as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal e, em última análise, a reabsorção de água e de solutos pelos túbulos renais.

Valores Normais para as Forças Físicas e de Reabsorção. À medida que o filtrado glomerular passa pelos túbulos renais, mais de 99% da água e a maioria dos solutos são, normalmente, reabsorvidos. Líquido e eletrólitos são reabsorvidos dos túbulos para o interstício renal, e aí para os capilares peritubulares. A intensidade normal de reabsorção dos capilares peritubulares é de cerca de 124 mL/min.

A reabsorção pelos capilares peritubulares pode ser calculada como:

$$\text{Reabsorção} = K_f \times \text{Força efetiva de reabsorção}$$

A força líquida de reabsorção representa a soma das forças hidrostáticas e coloidosmóticas, que podem tanto favorecer quanto se opor à reabsorção pelos capilares peritubulares. Essas forças incluem (1) pressão hidrostática dos capilares peritubulares (pressão hidrostática peritubular [P_c]), que se opõe à reabsorção; (2) pressão hidrostática no interstício renal (P_{if}) fora dos capilares, que favorece a reabsorção; (3) pressão coloidosmótica das proteínas plasmáticas, nos capilares peritubulares (π_c), que favorece a reabsorção; e (4) pressão coloidosmótica das proteínas no interstício renal (π_{if}), que se opõe à reabsorção.

A Figura 28-16 mostra as forças normais aproximadas que favorecem e se opõem à reabsorção peritubular. Uma vez que a pressão normal dos capilares peritubulares é, em média, cerca de 13 mmHg e a pressão hidrostática do líquido intersticial renal é, em média, 6 mmHg, existe gradiente positivo de pressão hidrostática do capilar peritubular para o líquido intersticial de aproximadamente 7 mmHg, que se opõe à reabsorção de líquido. Essa oposição à reabsorção de líquidos é mais do que contrabalançada pelas pressões coloidosmóticas que favorecem a reabsorção. A pressão coloidosmótica plasmática, que favorece a reabsorção, é de cerca de 32 mmHg, e a pressão coloidosmótica do interstício, que se opõe à reabsorção, é de 15 mmHg, produzindo força efetiva coloidosmótica em torno de 17 mmHg, que favorece a reabsorção. Subtraindo as forças

hidrostáticas efetivas que se opõem à reabsorção (7 mmHg) das forças efetivas coloidosmóticas que favorecem a reabsorção (17 mmHg), gera-se força efetiva de reabsorção de cerca de 10 mmHg. Esse valor é elevado, similar ao encontrado nos capilares glomerulares, mas em direção oposta.

O outro fator que contribui para a alta intensidade de reabsorção de líquido nos capilares peritubulares é o grande coeficiente de filtração (K_f), devido à grande condutividade hidráulica e à grande área de superfície dos capilares. Sendo a intensidade de reabsorção normalmente de cerca de 124 mL/min e a pressão de reabsorção resultante de 10 mmHg, K_f, costuma ser aproximadamente de 12,4 mL/min/mmHg.

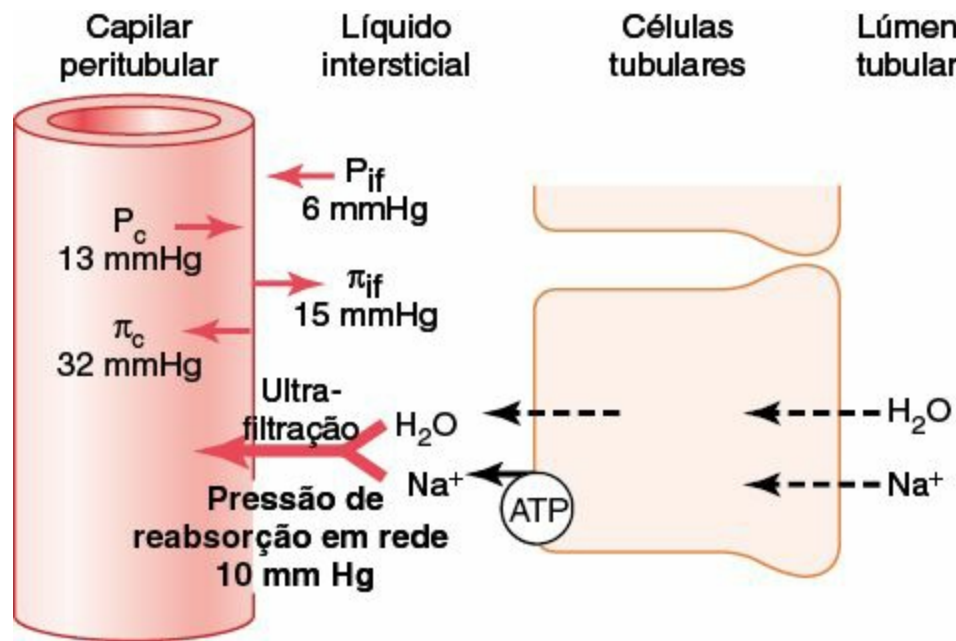



Figura 28-16. Resumo das forças hidrostáticas e coloidosmóticas que determinam a reabsorção de líquido pelos capilares peritubulares. Os valores numéricos mostrados são estimativas dos valores normais para seres humanos. A pressão efetiva de reabsorção é, normalmente, cerca de 10 mmHg, fazendo com que líquido e solutos sejam reabsorvidos para os capilares peritubulares à medida que são transportados através das células tubulares renais. ATP, trifosfato de adenosina; P_c, pressão hidrostática dos capilares peritubulares; P_{if}, pressão hidrostática do líquido intersticial; p_c, pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares; p_{if}, pressão coloidosmótica do líquido intersticial.

Regulação das Forças Físicas dos Capilares Peritubulares. Os dois determinantes da reabsorção pelos capilares peritubulares, influenciados diretamente pelas alterações hemodinâmicas renais, são as pressões hidrostáticas e coloidosmóticas dos capilares peritubulares. A *pressão hidrostática dos capilares peritubulares* é influenciada pela *pressão arterial* e pelas *resistências das arteríolas aferentes e eferentes* do seguinte modo: (1) Aumentos da pressão arterial tendem a elevar a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e a diminuir a intensidade de reabsorção. Esse efeito é amortecido, em parte, por mecanismos autorreguladores que mantêm o fluxo sanguíneo renal relativamente constante, bem como as pressões hidrostáticas relativamente constantes nos vasos sanguíneos renais; (2) a elevação da resistência das arteríolas aferentes ou eferentes reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares e tende a aumentar a intensidade de reabsorção. Embora a

constrição das arteríolas eferentes aumente a pressão hidrostática capilar glomerular, ela diminui a pressão hidrostática dos capilares peritubulares.

O segundo maior determinante da reabsorção capilar peritubular é a *pressão coloidosmótica* do plasma nesses capilares; o aumento da pressão coloidosmótica eleva a reabsorção dos capilares peritubulares. *A pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares é determinada*: (1) *pela pressão coloidosmótica plasmática sistêmica*; o aumento da concentração proteica plasmática do sangue sistêmico tende a aumentar a pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares, aumentando dessa forma a reabsorção; e (2) pela *fração de filtração*; quanto maior a fração de filtração, maior a fração de plasma filtrada pelo glomérulo e, consequentemente, mais concentrada fica a proteína plasmática que permanece no capilar. Dessa forma, o aumento da fração de filtração também tende a incrementar a intensidade de reabsorção dos capilares peritubulares. Uma vez que a fração de filtração é definida como a proporção de FG/FPR, o aumento da fração de filtração pode ocorrer como resultado da FG elevada ou de FPR diminuído. Alguns vasoconstritores renais, como a angiotensina II, aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares, pela diminuição do fluxo plasmático renal e pelo aumento da fração de filtração, como discutido adiante.

Alterações no K_f dos capilares peritubulares também podem influenciar a reabsorção, pois o K_f é medida da permeabilidade e da área de superfície dos capilares. Aumentos do K_f elevam a reabsorção, enquanto diminuições do K_f reduzem a reabsorção dos capilares peritubulares. K_f permanece relativamente constante na maioria das condições fisiológicas. A Tabela 28-2 resume os fatores que podem influenciar a reabsorção pelos capilares peritubulares.

Tabela 28-2 Fatores que Podem Influenciar a Reabsorção Capilar Peritubular

$\uparrow P_C \rightarrow \downarrow$ Reabsorção
• $\downarrow R_A \rightarrow \uparrow P_C$
• $\downarrow R_E \rightarrow \uparrow P_C$
• $\uparrow$ Pressão arterial $\rightarrow \uparrow P_C$
$\uparrow p_C \rightarrow \uparrow$ Reabsorção
• $\uparrow p_A \rightarrow \uparrow p_C$
• $\uparrow$ FF $\rightarrow \uparrow p_C$
$\uparrow K_f \rightarrow \uparrow$ Reabsorção

FF, fração de filtração; K_f, coeficiente de filtração dos capilares peritubulares; P_C, pressão hidrostática dos capilares peritubulares; p_A, pressão coloidosmótica arterial plasmática; p_C, pressão coloidosmótica capilar peritubular; R_A e R_E, resistências arteriolares aferente e eferente, respectivamente.

Pressões Hidrostáticas e Coloidosmóticas Intersticiais Renais. Em última análise, as alterações das forças físicas dos capilares peritubulares influenciam a reabsorção tubular, por alterarem as forças físicas no interstício renal que circunda os túbulos. Por exemplo, a queda da força de reabsorção através da membrana dos capilares peritubulares, causada tanto por aumento da

pressão hidrostática dos capilares peritubulares quanto por diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares, reduz a captação de líquido e de solutos do interstício para os capilares peritubulares. Essa ação, por sua vez, eleva a pressão hidrostática do líquido intersticial renal e reduz a pressão coloidosmótica do líquido intersticial, em decorrência da diluição das proteínas no interstício renal. Essas alterações, por conseguinte, reduzem a reabsorção efetiva de líquido dos túbulos renais para o interstício, especialmente nos túbulos proximais.

Os mecanismos, pelos quais alterações nas pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do líquido intersticial influenciam a reabsorção tubular, podem ser compreendidos pela análise das vias por onde são reabsorvidos os solutos e água (Figura 28-17). Uma vez ocorrendo a entrada de solutos nos canais intercelulares ou no interstício renal, por transporte ativo ou difusão passiva, a água é retirada do lúmen tubular para o interstício por osmose. Por outro lado, havendo água e solutos nos espaços intersticiais, eles podem tanto ser arrastados para os capilares peritubulares quanto serem difundidos de volta para o lúmen tubular através das junções epiteliais. As denominadas junções oclusivas entre as células epiteliais do túbulo proximal são passíveis de vazamentos, de modo que quantidades consideráveis de sódio podem ser difundidas em ambas as direções por essas junções. Com a alta intensidade da reabsorção normal dos capilares peritubulares, o movimento efetivo de água e de solutos ocorre nos capilares peritubulares, com pouco retrovazamento para o lúmen do túbulo. No entanto, quando há redução da reabsorção capilar peritubular, acontece aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial e tendência para que grandes quantidades de soluto e água vazem de volta para o lúmen tubular, reduzindo, assim, a reabsorção efetiva (Figura 28-17).

O oposto é verdadeiro quando aumenta a reabsorção capilar peritubular para valores acima do nível normal. O aumento inicial da reabsorção pelos capilares peritubulares tende a reduzir a pressão hidrostática do líquido intersticial e a elevar a pressão coloidosmótica do líquido intersticial. Essas duas forças favorecem o movimento de líquido e de solutos para fora do lúmen tubular e para o interstício; portanto, o retorno de água e de solutos para o lúmen tubular é reduzido, e a reabsorção tubular efetiva aumenta.

Dessa forma, por meio de alterações das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas do interstício renal, a captação de água e de solutos pelos capilares peritubulares está intimamente acoplada à reabsorção efetiva de água e de solutos do lúmen tubular para o interstício. Assim sendo, em geral, *as forças que aumentam a reabsorção dos capilares peritubulares também elevam a reabsorção dos túbulos renais*. *De forma inversa, alterações hemodinâmicas, que inibem a reabsorção dos capilares peritubulares, também inibem a reabsorção tubular de água e de solutos.*

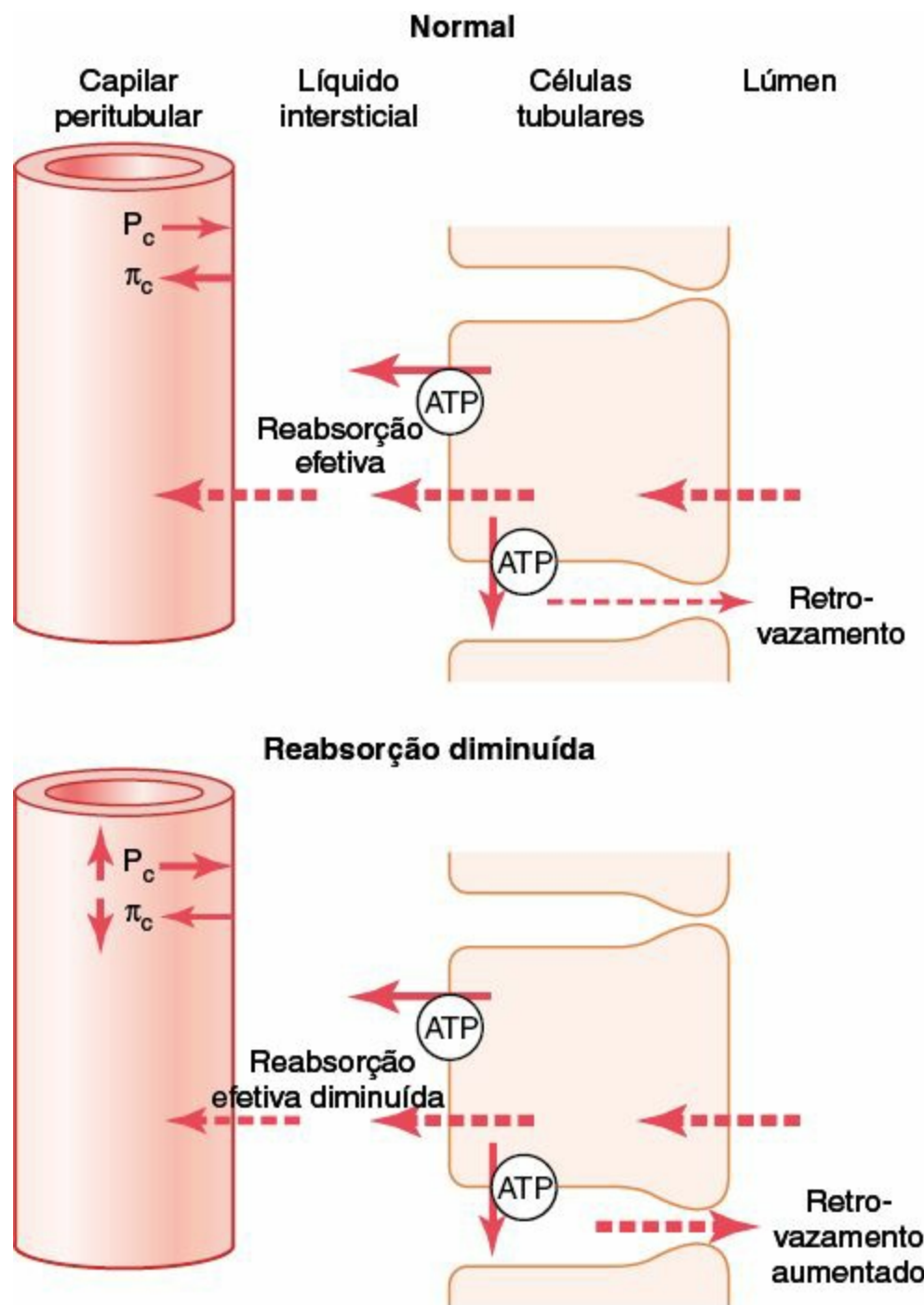



Figura 28-17. Reabsorção pelo túbulo proximal e capilares peritubulares sob condições normais (*acima*) e durante reabsorção diminuída dos capilares peritubulares (*embaixo*) causada pelo aumento da pressão hidrostática peritubular capilar (P_c) ou pela diminuição da pressão coloidosmótica dos capilares peritubulares (p_c). A reabsorção capilar peritubular reduzida por sua vez diminui a reabsorção efetiva de solutos e água pelo aumento das quantidades de solutos e água que vazam de volta para o lúmen tubular através das junções ocludentes das células epiteliais tubulares, especialmente no túbulo proximal.

EFEITO DA PRESSÃO ARTERIAL SOBRE O DÉBITO URINÁRIO — OS MECANISMOS DE NATRIURESE E DIURESE PRESSÓRICAs

Mesmo pequenos aumentos na pressão arterial podem causar aumentos acentuados da excreção urinária de sódio e água, fenômenos denominados *natriurese pressórica* e *diurese pressórica*. Por causa dos mecanismos autorreguladores, descritos noCapítulo 27, a elevação da pressão arterial entre os limites de 75 e 160 mmHg normalmente tem efeito pequeno sobre o fluxo sanguíneo renal e a

FG. O discreto aumento da FG, que realmente ocorre contribui, em parte, para o efeito da pressão arterial elevada sobre o débito urinário. Quando a autorregulação da FG está alterada, como ocorre frequentemente na doença renal, aumentos da pressão arterial podem produzir aumentos bem maiores da FG.

O segundo efeito da pressão arterial renal aumentada, que eleva o débito urinário, é que ela diminui a porcentagem das cargas filtradas de sódio e água que é reabsorvida pelos túbulos. Os mecanismos responsáveis por esse efeito incluem discreta elevação da pressão hidrostática capilar peritubular, especialmente nos *vasa recta* da medula renal, e aumento subsequente da pressão hidrostática do líquido intersticial renal. Como discutido antes, o aumento da pressão hidrostática do líquido intersticial renal intensifica o retorno de sódio para o lúmen tubular, reduzindo, dessa forma, a reabsorção efetiva de sódio e água e aumentando ainda mais o débito urinário, quando a pressão arterial renal se eleva.

O terceiro fator que contribui para os mecanismos de natriurese pressórica e de diurese pressórica é a formação reduzida de angiotensina II. A própria angiotensina II aumenta a reabsorção de sódio pelos túbulos; e também estimula a secreção de aldosterona, o que aumenta ainda mais a reabsorção de sódio. Por conseguinte, a formação diminuída de angiotensina II contribui para a reabsorção tubular de sódio diminuída que ocorre quando a pressão arterial está aumentada.

CONTROLE HORMONAL DA REABSORÇÃO TUBULAR

A regulação precisa dos volumes de líquidos corporais e das concentrações de soluto exige que os rins excretem solutos diferentes e água com intensidades variáveis, algumas vezes independentemente entre eles. Por exemplo, quando a ingestão de potássio está aumentada, os rins devem excretar mais potássio, ao mesmo tempo em que mantêm a excreção normal de sódio e de outros eletrólitos. Da mesma forma, quando a ingestão de sódio está alterada, os rins devem ajustar, adequadamente, a excreção urinária de sódio, sem maiores alterações da excreção de outros eletrólitos. Vários hormônios no corpo proporcionam essa especificidade da reabsorção tubular para diferentes eletrólitos e para água. A Tabela 28-3 resume alguns dos hormônios mais importantes para a regulação da reabsorção tubular, seus principais locais de ação no túbulo renal e seus efeitos sobre a excreção de soluto e água. Alguns desses hormônios são discutidos, com mais detalhes, nos Capítulos 29 e 30, mas revisaremos, de forma breve, suas ações renais tubulares nos parágrafos seguintes.

Tabela 28-3 Hormônios que Regulam a Reabsorção Tubular

Hormônio	Local de Ação	Efeitos
Aldosterona	Túbulo e ducto coletores	↑ Reabsorção de NaCl e H_2O, ↑ secreção de K^+, ↑ secreção de H^+

Angiotensina II	Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal, túbulo coletor	↑ Reabsorção de NaCl e H_2O, ↑ secreção de H^+
Hormônio antidiurético	Túbulo distal/túbulo e ducto coletores	↑ Reabsorção de H_2O
Hormônio da paratireoide	Túbulo proximal, porção ascendente espessa da alça de Henle/túbulo distal	↓ Reabsorção de PO_4^-, ↑ reabsorção de Ca^{++}
Peptídeo natriurético atrial	Túbulo distal/túbulo e ducto coletores	↓ Reabsorção de NaCl

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção de Sódio e Estimula a Secreção de Potássio. A aldosterona, secretada pelas células da zona glomerulosa do córtex adrenal, é regulador importante da reabsorção de sódio e da secreção de íons potássio e hidrogênio pelos túbulos renais. *O primeiro sítio tubular renal da ação da aldosterona é o conjunto das células principais do túbulo coletor cortical.* O mecanismo, pelo qual a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e a secreção de potássio, é por estimulação da bomba sódio-potássio ATPase, na face basolateral da membrana do túbulo coletor cortical. A aldosterona também aumenta a permeabilidade ao sódio da face luminal da membrana. Os mecanismos celulares da ação da aldosterona são discutidos no Capítulo 78.

Os estímulos mais importantes para a aldosterona são: (1) concentração de potássio extracelular aumentada; e (2) níveis de angiotensina II elevados, o que ocorre, geralmente, em condições associadas à depleção de sódio e de volume ou pressão sanguínea baixa. A secreção aumentada de aldosterona, associada a essas condições, causa retenção de sódio e de água, ajudando a aumentar o volume do líquido extracelular e restaurar a pressão sanguínea aos níveis normais.

Na ausência de aldosterona, como ocorre com a destruição ou mau funcionamento das adrenais (*doença de Addison*), há perda acentuada de sódio do corpo e acúmulo de potássio. Inversamente, o excesso de secreção de aldosterona, como acontece em pacientes com tumores adrenais (*síndrome de Conn*), está associado à retenção de sódio e à diminuição da concentração plasmática de potássio, devido, em parte, à secreção excessiva de potássio pelos rins. Embora a regulação diária do equilíbrio do sódio possa ser mantida, desde que estejam presentes níveis mínimos de aldosterona, a incapacidade de ajustar adequadamente a secreção de aldosterona prejudica muito a regulação da excreção renal de potássio e a concentração de potássio dos líquidos corporais. Dessa forma, a aldosterona é ainda mais importante como reguladora da concentração de potássio do que é para a concentração de sódio.

A Angiotensina II Aumenta a Reabsorção de Sódio e Água. A angiotensina II, talvez seja o hormônio de retenção de sódio mais potente do organismo. Como discutido no Capítulo 19, a formação de angiotensina II aumenta em circunstâncias associadas à pressão sanguínea baixa e/ou ao volume de líquido extracelular diminuído, como ocorre durante hemorragia ou perda de sal e água dos líquidos corporais por sudorese ou diarreia grave. A formação aumentada de angiotensina II

auxilia o retorno da pressão sanguínea e o volume extracelular aos níveis normais pelo aumento da reabsorção de sódio e água dos túbulos renais por meio de três efeitos principais:

1. A *angiotensina II estimula a secreção* de aldosterona que, por sua vez, eleva a reabsorção de sódio.
2. A *angiotensina II contrai as arteríolas eferentes*, o que produz dois efeitos sobre a dinâmica dos capilares peritubulares que elevam a reabsorção de sódio e água. Primeiro, a contração da arteríola eferente reduz a pressão hidrostática dos capilares peritubulares, o que aumenta a reabsorção tubular efetiva especialmente nos túbulos proximais. Segundo, a contração arteriolar eferente, ao reduzir o fluxo sanguíneo renal, eleva a fração de filtração do glomérulo e aumenta a concentração de proteínas e a pressão coloidosmótica nos capilares peritubulares; esse mecanismo aumenta a força de reabsorção nos capilares peritubulares e eleva a reabsorção tubular de sódio e água.
3. A *angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de sódio em túbulos proximais, alças de Henle, túbulos distais e túbulos coletores*. Um dos efeitos diretos da angiotensina II é o de estimular a bomba de sódio-potássio ATPase na membrana basolateral da célula epitelial tubular. Um segundo efeito é estimular a troca de sódio-hidrogênio na membrana luminal, especialmente no túbulo proximal. Um terceiro efeito da angiotensina II é o de estimular o cotransporte de sódio e bicarbonato, através das membranas basolaterais (Figura 28-18).

Assim, a angiotensina II estimula o transporte de sódio através das faces luminal e basolateral da membrana das células epiteliais, da maior parte dos segmentos tubulares renais. Essas ações múltiplas da angiotensina II produzem retenção acentuada de água e de sódio, pelos rins, quando os níveis de angiotensina II estão aumentados e têm participação crítica, permitindo que o corpo se adapte a amplas variações na entrada de sódio, sem grandes variações do volume do líquido extracelular e na pressão arterial, como discutido no Capítulo 30.

Ao mesmo tempo que a angiotensina II aumenta a reabsorção tubular renal de sódio, seu efeito vasoconstritor nas arteríolas eferentes também auxilia na manutenção da excreção normal de resíduos metabólicos, tais como ureia e creatinina, que dependem principalmente de FG adequada para sua excreção. Assim, o aumento da formação de angiotensina II permite a retenção de sódio e água pelos rins, sem causar retenção dos produtos residuais metabólicos.

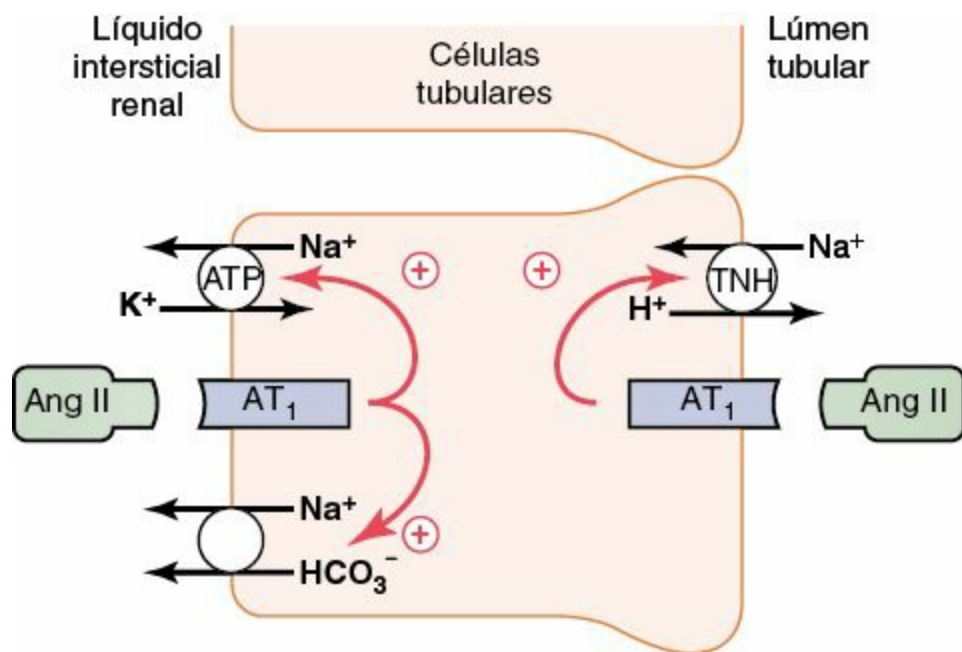



Figura 28-18. Efeitos diretos da angiotensina II (*Ang II*) de aumentar a reabsorção de sódio, pelo túbulo proximal. A Ang II estimula a troca sódio-hidrogênio (*TNH),* pela membrana luminal e o transportador sódio potássio ATPase, bem como o cotransporte sódio-bicarbonato, pela membrana basolateral. Esses mesmos efeitos da Ang II provavelmente ocorrem em diversas outras áreas do túbulo renal, incluindo a alça de Henle, o túbulo distal e coletor.

O ADH Aumenta a Reabsorção de Água. A ação renal mais importante do ADH é a de aumentar a permeabilidade à água dos epitélios do túbulo distal, túbulo coletor e do ducto coletor. Esse efeito ajuda a poupar água, em circunstâncias como a desidratação. Na ausência de ADH, a permeabilidade dos túbulos distais e dos ductos coletores à água é baixa, fazendo com que os rins excretem grandes quantidades de urina diluída, uma condição chamada de diabetes insípido. Dessa forma, as ações do ADH têm papel fundamental no controle do grau de diluição ou da concentração da urina, como discutido com mais detalhes nos Capítulos 29 e 76.

O ADH se liga a *receptores* V_2 específicos, no final dos túbulos distais, nos túbulos coletores e nos ductos coletores, aumentando a formação de monofosfato de adenosina cíclico e ativando proteinocinases (Figura 28-19). Essa ação por sua vez estimula o movimento de proteína intracelular, chamada *aquaporina 2* (*AQP-2*), para o lado luminal das membranas celulares. As moléculas de AQP-2 se agrupam e se fundem à membrana celular por exocitose, formando *canais para água* que permitem a difusão rápida de água para as células. Existem outras aquaporinas, AQP-3 e AQP-4, no lado basolateral da membrana celular que formam via para que a água saia rapidamente das células, embora não se acredite que essas aquaporinas sejam reguladas pelo ADH. Aumentos crônicos dos níveis de ADH também elevam a formação da proteína AQP-2, nas células tubulares renais, pela estimulação da transcrição do gene da AQP-2. Quando a concentração de ADH diminui, as moléculas de AQP-2 são deslocadas de volta para o citoplasma celular, removendo, dessa forma, os canais de água da membrana luminal e reduzindo a permeabilidade à água. Essas ações celulares da ADH são discutidas no Capítulo 76.

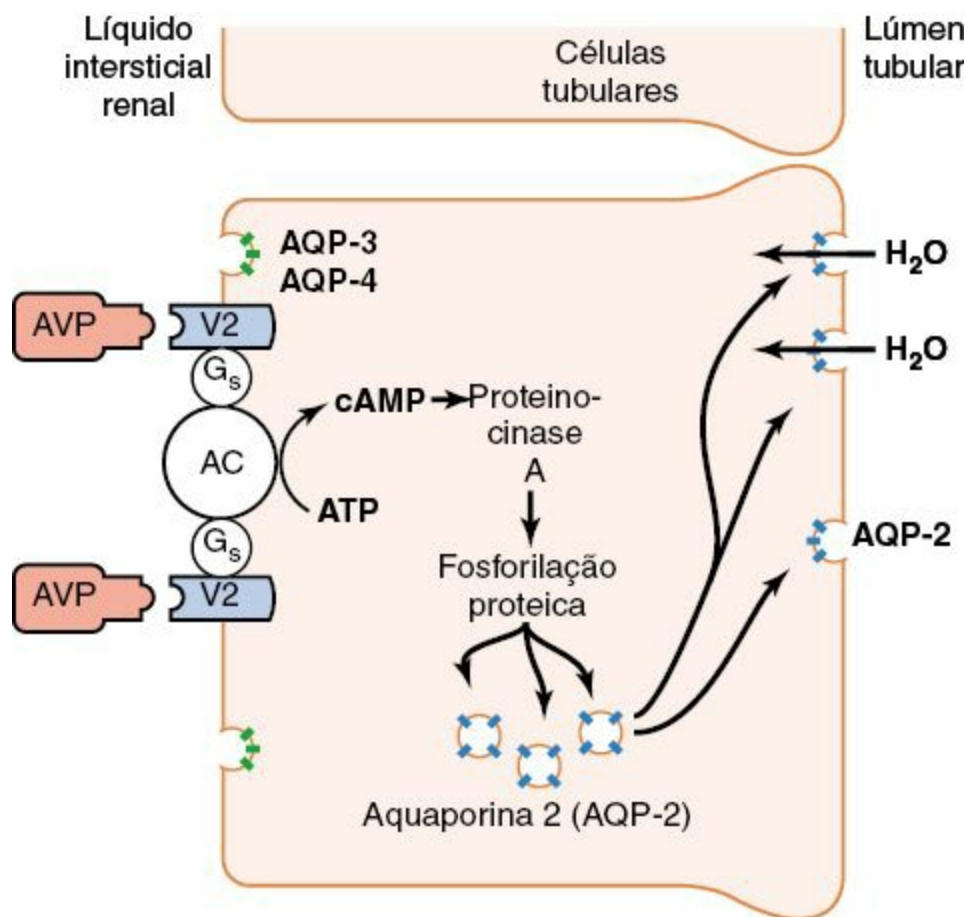



Figura 28-19. Mecanismo de ação da arginina vasopressina (*AVP*) nas células epiteliais do trecho final do túbulo distal, dos túbulos coletores e dos ductos coletores. A AVP se liga a seus receptores V_2 que estão acoplados às proteínas G estimulantes (G_s), que ativam a adenilatocinase (*AC*) e estimulam a formação do monofosfato de adenosina cíclico (*AMPc*). Este, por sua vez, ativa a proteinocinase A e a fosforilação de proteínas intracelulares, promovendo o movimento de moléculas de aquaporina 2 (*AQP-2*) para a face luminal da membrana celular. As moléculas de *AQP-2* se fundem, formando canais para a água. Na fase basolateral da membrana celular, existem outras aquaporinas, *AQP-3* e *AQP-4*, que permitem a saída da água da célula, embora pareça que essas aquaporinas não sejam reguladas pela AVP.

O Peptídeo Natriurético Atrial Diminui a Reabsorção de Sódio e Água. Quando as células específicas dos átrios cardíacos são distendidas em função da expansão do volume plasmático e aumento da pressão arterial, secretam o peptídeo chamado de *peptídeo natriurético atrial (PNA)*. Níveis aumentados desse peptídeo, por sua vez, inibem diretamente a reabsorção de sódio e água pelos túbulos renais, especialmente nos ductos coletores. O PNA também inibe a secreção de renina e, portanto, a formação de angiotensina II, que por sua vez reduz a reabsorção tubular renal. Essa reabsorção diminuída de sódio e água aumenta a excreção urinária, o que auxilia a retornar o volume sanguíneo ao normal.

Os níveis do PNA ficam muito aumentados na insuficiência cardíaca congestiva, quando os átrios cardíacos são estirados, devido ao bombeamento deprimido dos ventrículos. O PNA aumentado ajuda a atenuar a retenção de sódio e de água, na insuficiência cardíaca.

O Hormônio da Paratireoide Aumenta a Reabsorção de Cálcio. O hormônio da paratireoide é um dos hormônios reguladores de cálcio mais importantes no organismo. Sua ação

principal nos rins é a de elevar a reabsorção tubular de cálcio, especialmente nos túbulos distais e com muita probabilidade também nas alças de Henle. O hormônio da paratireoide também tem outras ações, incluindo a inibição da reabsorção de fosfato pelo túbulo proximal e a estimulação da reabsorção de magnésio, pela alça de Henle, como discutido no Capítulo 30.

A ATIVAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO AUMENTA A REABSORÇÃO DE SÓDIO

A ativação do sistema nervoso simpático, se intensa, pode diminuir a excreção de sódio e água, ao contrair as arteríolas renais, reduzindo assim a FG. Mesmo os baixos níveis de ativação simpática, porém, diminuem a excreção de sódio e água pelo aumento da reabsorção de sódio no túbulo proximal, no ramo ascendente espesso da alça de Henle e, talvez, em porções mais distais do túbulo renal. Isso ocorre pela ativação de receptores alfa-adrenérgicos nas células epiteliais do túbulo renal.

A estimulação do sistema nervoso simpático aumenta a liberação de renina e a formação de angiotensina II, o que se soma ao efeito global para aumentar a reabsorção tubular e diminuir a excreção renal de sódio.

USO DE MÉTODOS DE DEPURAÇÃO PARA QUANTIFICAR A FUNÇÃO RENAL

As intensidades, com que diferentes substâncias são “depuradas” do plasma, representam forma útil de quantificar a eficiência com que os rins excretam várias substâncias (Tabela 28-4). Por definição, a *depuração renal de uma substância é o volume de plasma que é completamente depurado da substância pelos rins por unidade de tempo*.

Embora não exista um volume único de plasma que seja *completamente* depurado de uma substância, a depuração renal fornece forma útil de quantificar a função excretora dos rins. A depuração renal pode ser usada para quantificar a intensidade com que o sangue flui pelos rins, bem como as taxas de filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular.

Para ilustrar o princípio da depuração, considere o seguinte exemplo: se o plasma que passa pelos rins contém 1 miligrama de uma substância em cada mililitro, e se 1 miligrama dessa substância também é excretado na urina a cada minuto, então 1 mL/min do plasma é “depurado” da substância. Dessa forma, a depuração refere-se ao volume de plasma que seria necessário para fornecer a quantidade de substância excretada na urina por unidade de tempo. De forma matemática, temos que

$$C_s \times P_s = U_s \times V,$$

em que C_s é a intensidade da depuração da substância s, P_s é a concentração plasmática da

substância, U_s é a concentração urinária dessa substância e V é a intensidade do fluxo urinário. Reorganizando essa equação, a depuração pode ser expressa como:

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Dessa forma, a depuração renal de uma substância é calculada a partir da excreção urinária (U_s × V) dessa substância, dividida por sua concentração plasmática.

Tabela 28-4 Uso da Depuração para Quantificar a Função Renal

Termo	**Equação**	**Unidades**
Depuração (C_S)	$C_s = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s}$	mL/min
Filtração glomerular (FG)	$FG = \frac{U_{Inulina} \times \dot{V}}{P_{Inulina}}$	
Depuração	$Depuração = \frac{C_s}{C_{Inulina}}$	Nenhuma
Fluxo plasmático renal efetivo (FPRE)	$FPRE = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH}}$	mL/min
Fluxo plasmático renal (FPR)	$FPR = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times \dot{V}/P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH})/P_{PAH}} = \frac{U_{PAH} \times \dot{V}}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	mL/min
Fluxo sanguíneo renal (FSR)	$FSR = \frac{FPR}{1 - Hematócrito}$	mL/min
Taxa de excreção	$Taxa\ de\ excreção = U_s \times \dot{V}$	mg/min, mmol/min ou mEq/min
Taxa de reabsorção	$Taxa\ de\ reabsorção = Carga\ filtrada - Taxa\ de\ excreção = (FG \times P_s) - (\dot{U}_s \times V)$	mg/min, mmol/min ou mEq/min
Taxa de secreção	Taxa de secreção = Taxa de excreção − Carga filtrada	mg/min, mmol/min ou mEq/min

C_s, depuração da substância "s"; E_{PAH}, proporção de extração de PAH; FPRE, fluxo plasmático renal efetivo; P, concentração plasmática; PAH, ácido paramino-hipúrico; P_{PAH}, concentração arterial renal de PAH; S, substância; U, concentração urinária; V., taxa de fluxo urinário; V_{PAH}, concentração venosa renal de PAH.

A DEPURAÇÃO DE INSULINA PODE SER USADA PARA ESTIMAR A FG

Se uma substância é filtrada livremente (tão livremente quanto a água) e não é reabsorvida ou secretada pelos túbulos renais, a taxa com que essa substância é excretada na urina (U_s × V) é igual à

taxa da filtração da substância pelos rins (FG × P_s). Dessa forma,

$$FG \times P_s = U_s \times V$$

A FG, portanto, pode ser calculada como a depuração da substância, da seguinte forma:

$$FG = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

A substância que obedece a esses critérios é a *inulina*, molécula de polissacarídeo com peso molecular de cerca de 5.200. A inulina não é produzida pelo organismo e é encontrada nas raízes de certas plantas e deve ser administrada por via intravenosa ao paciente para a medida da FG.

A Figura 28-20 mostra a depuração renal da inulina. Nesse exemplo, a concentração plasmática é de 1 mg/mL, a concentração urinária é de 125 mg/mL e o fluxo urinário é de 1 mL/min. Portanto, 125 mg/min de inulina passam para a urina. Por conseguinte, a depuração de inulina é calculada como a excreção urinária de inulina dividida pela concentração plasmática, o que gera o valor de 125 mL/min. Dessa forma, 125 mililitros de plasma, que fluem através dos rins, devem ser filtrados para liberar a inulina que aparece na urina.

A inulina não é a única substância que pode ser usada para a determinação da FG. Outras substâncias que foram usadas clinicamente para estimar a FG incluem *iotalamato radioativo* e *creatinina*.

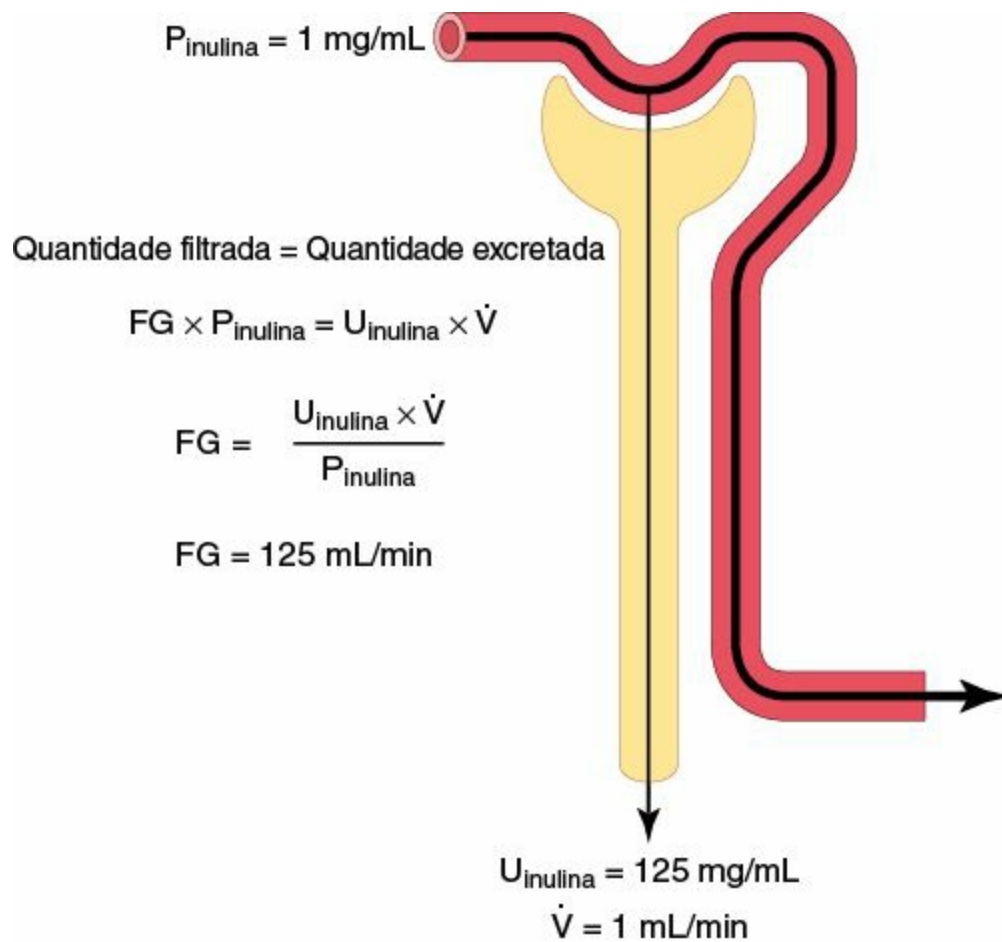



Figura 28-20. Medida da filtração glomerular (*FG*) pela depuração renal de inulina. A inulina é filtrada, livremente, pelos capilares glomerulares, mas não é reabsorvida pelos túbulos renais. $P_{inulina}$, concentração plasmática de inulina; $U_{inulina}$, concentração urinária de inulina; V, taxa de fluxo urinário.

A DEPURAÇÃO DE CREATININA E A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DE CREATININA PODEM SER USADAS PARA ESTIMAR A FG

A creatinina é subproduto do metabolismo muscular, sendo quase totalmente depurada dos líquidos corporais por filtração glomerular. Portanto, a depuração de creatinina também pode ser usada para avaliar a FG. Uma vez que a medida da depuração de creatinina não requer infusão intravenosa no paciente, esse método é usado de modo mais amplo do que a depuração de inulina para estimar clinicamente a FG. No entanto, a depuração de creatinina não é marcador perfeito da FG, pois uma quantidade pequena é secretada pelos túbulos, de modo que a quantidade de creatinina excretada excede discretamente a quantidade filtrada. Ocorre normalmente erro ligeiro na medida da creatinina plasmática, que leva à superestimativa da concentração plasmática de creatinina, e, casualmente, esses dois erros tendem a se anular. Portanto, a depuração de creatinina fornece estimativa razoável da FG.

Em alguns casos, pode não ser prático coletar a urina de paciente para medir a depuração de creatinina (C_{Cr}). Uma aproximação das *variações* da FG, no entanto, pode ser obtida, de modo simples, medindo a concentração plasmática de creatinina (P_{Cr}), que é inversamente proporcional à

FG:

$$FG \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times \dot{V}}{P_{Cr}}$$

Se a FG diminuir subitamente para 50%, os rins filtrarão e excretarão transitoriamente apenas metade da creatinina, produzindo acúmulo de creatinina nos líquidos corporais e elevando sua concentração plasmática. A concentração plasmática de creatinina continuará a crescer até que a carga filtrada de creatinina ($P_{Cr} \times FG$) e a excreção de creatinina ($U_{Cr} \times \dot{V}$) retornem ao normal e seja restabelecido o equilíbrio entre a produção e a excreção de creatinina. Isso ocorrerá quando a creatinina plasmática aumentar até aproximadamente duas vezes o normal, como mostrado na Figura 28-21.

Caso a FG caísse a um quarto do valor normal, a creatinina plasmática aumentaria até por cerca de quatro vezes o valor normal, e a diminuição da FG a um oitavo do valor normal elevaria a creatinina plasmática por oito vezes o valor normal. Dessa forma, sob condições estáveis a excreção de creatinina é igual à produção de creatinina, apesar das reduções na FG. No entanto, essa intensidade normal da excreção de creatinina ocorre à custa da concentração plasmática de creatinina elevada, como mostrado naFigura 28-22.

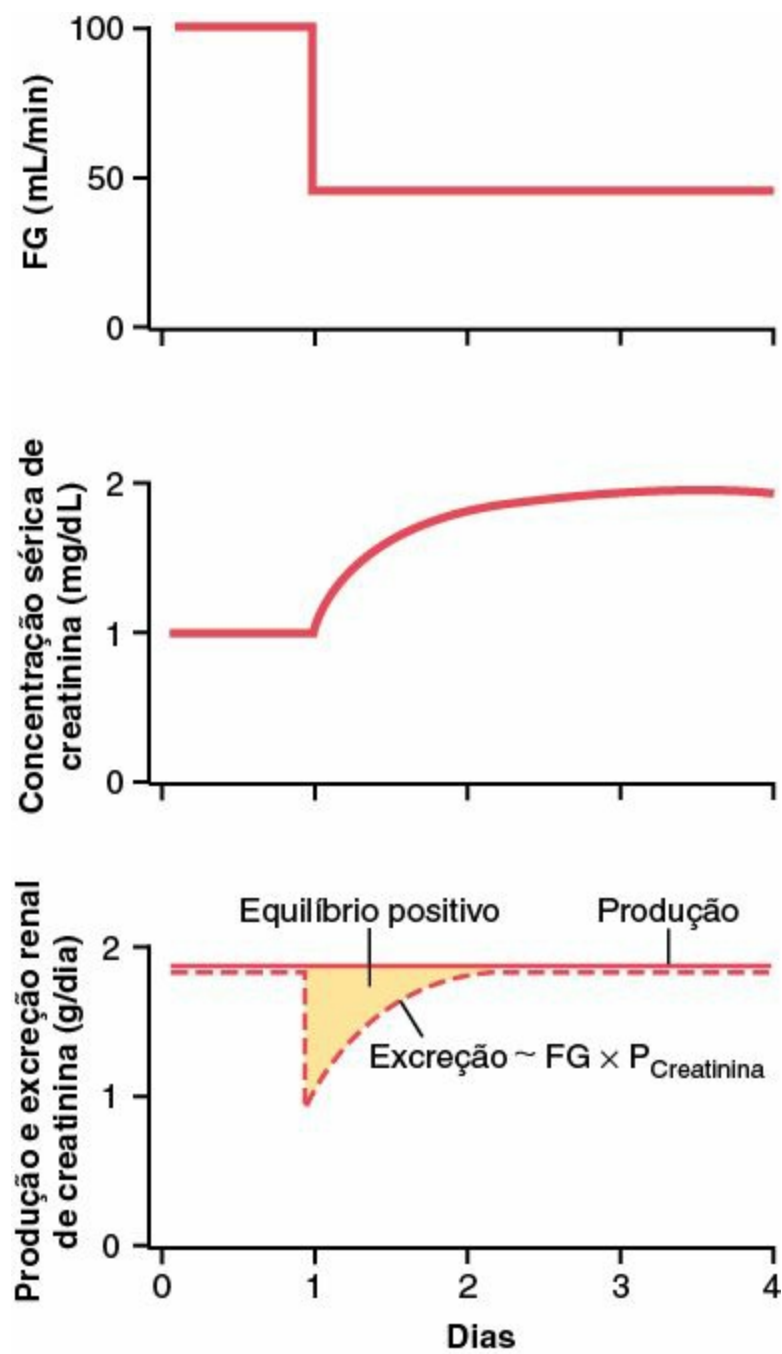



Figura 28-21. Efeito da redução da filtração glomerular (*FG*) por 50% sobre a concentração sérica de creatinina e sobre a excreção de creatinina permanece constante. $P_{Creatinina}$, concentração plasmática de creatinina.

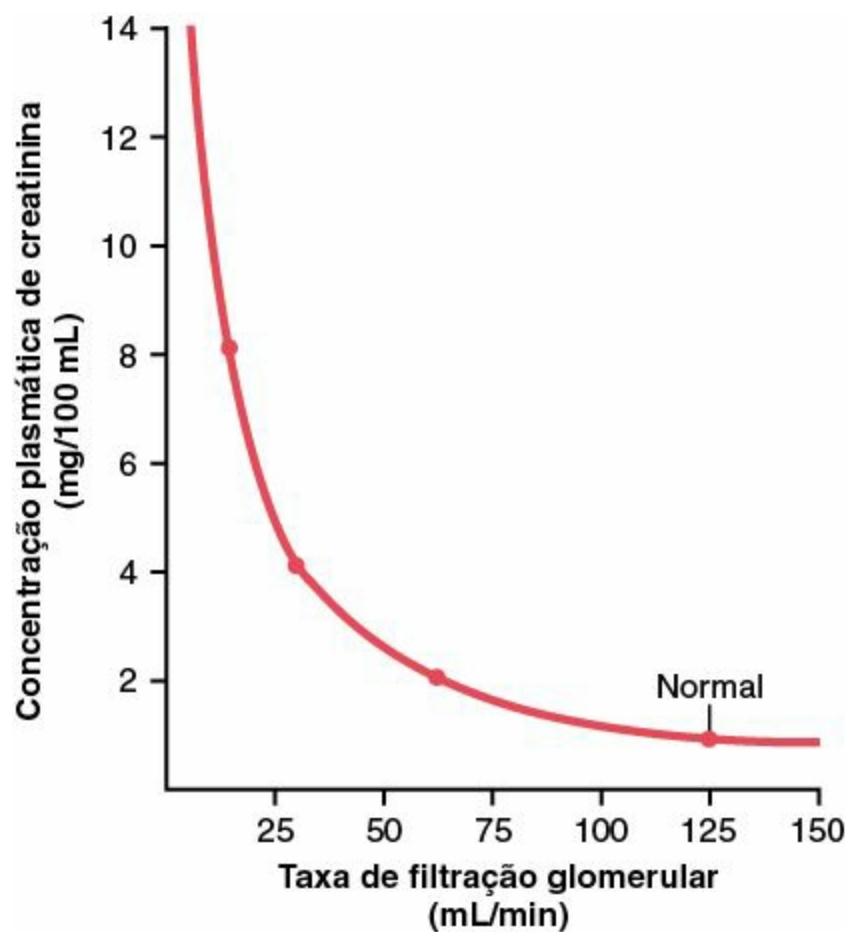



Figura 28-22. Relação aproximada entre a filtração glomerular (*FG*) e a concentração plasmática de creatinina sob estado estável. A diminuição da FG em 50% aumentará a creatinina plasmática para duas vezes o normal, se a produção de creatinina pelo corpo permanecer constante.

A DEPURAÇÃO DO PAH PODE SER USADA PARA ESTIMAR O FLUXO PLASMÁTICO RENAL

Teoricamente, se uma substância é *completamente* depurada do plasma, a depuração dessa substância será igual ao fluxo plasmático renal (FPR) total. Em outras palavras, a quantidade da substância liberada para os rins pelo sangue (FPR × P_s) seria igual à quantidade excretada na urina (U_s × $\dot{V}$). Dessa forma, o FPR poderia ser calculado como:

$$FPR = \frac{U_s \times \dot{V}}{P_s} = C_s$$

Uma vez que a FG corresponde apenas a cerca de 20% do fluxo plasmático total, a substância completamente depurada do plasma deve ser excretada por secreção tubular e também por filtração glomerular (Figura 28-23). Não existe substância conhecida que seja *completamente* depurada pelos rins. Uma substância, o PAH, é cerca de 90% depurada do plasma. Portanto, a depuração de PAH pode ser usada como aproximação do FPR. Para ser mais preciso, pode-se corrigir a porcentagem do PAH que ainda está no sangue quando este chega aos rins. A porcentagem de PAH removida do sangue é conhecida como a *proporção de extração de PAH* e é, em média, cerca de 90% em rins

normais. Em rins doentes, essa proporção de extração pode ficar reduzida em função da inabilidade dos túbulos danificados em secretar PAH para o líquido tubular.

O cálculo do FPR pode ser demonstrado pelo seguinte exemplo: supondo que a concentração plasmática de PAH seja 0,01 mg/mL, a concentração urinária seja 5,85 mg/mL e o fluxo urinário seja 1 mL/min; a depuração de PAH pode ser calculada a partir da excreção urinária de PAH (5,85 mg/mL × 1 mL/min), dividida pela concentração plasmática de PAH (0,01 mg/mL). Dessa forma, a depuração do PAH é calculada sendo 585 mL/min.

Se a proporção de extração para PAH for de 90%, o verdadeiro FPR pode ser calculado pela divisão de 585 mL/min por 0,9, gerando valor de 650 mL/min. Dessa forma, o FPR total pode ser calculado como

$$\text{Fluxo plasmático renal total} = \frac{\text{Depuração de PAH}}{\text{Taxa de extração de PAH}}$$

A taxa de extração (E_{PAH}) é calculada como a diferença entre as concentrações arterial renal de PAH (P_{PAH}) e venosa renal de PAH (V_{PAH}) dividida pela concentração arterial renal de PAH:

$$E_{PAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Pode-se calcular o fluxo sanguíneo total pelos rins a partir do fluxo plasmático renal total e do hematócrito (a porcentagem de hemácias no sangue). Se o hematócrito for 0,45 e o FPR total 650 mL/min, o fluxo sanguíneo total por ambos os rins será de 650/(1 a 0,45), ou 1.182 mL/min.

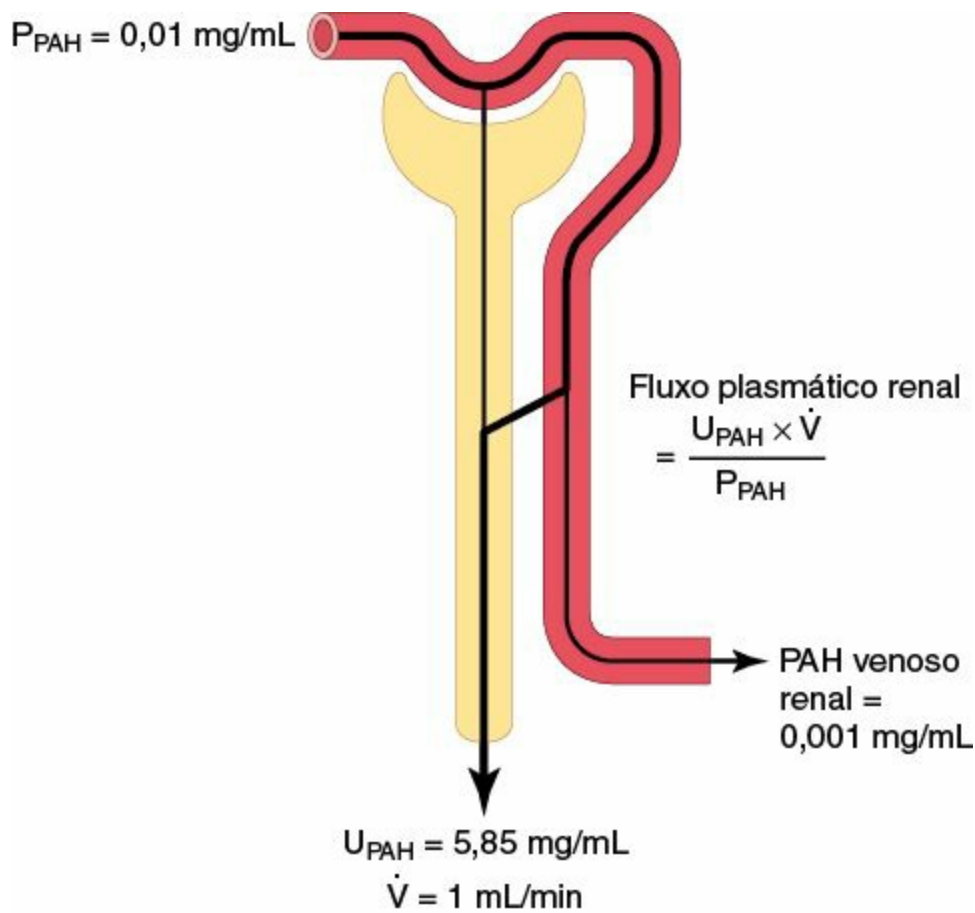



Figura 28-23. Medida do fluxo plasmático renal a partir da depuração renal de ácido paramino-hipúrico (*PAH*). O PAH é livremente filtrado pelos capilares glomerulares e, também, é secretado pelo sangue capilar peritubular para o lúmen tubular. A quantidade de PAH no plasma da artéria renal é aproximadamente igual à quantidade de PAH excretada na urina. Portanto, o fluxo plasmático renal pode ser calculado a partir da depuração de PAH (C_{PAH}). Para ser mais preciso, é possível ainda corrigir a porcentagem de PAH que ainda está no sangue quando ele deixa os rins. P_{PAH}, concentração plasmática arterial de PAH; U_{PAH}, concentração urinária de PAH; $\dot{V}$, intensidade de fluxo urinário.

A FRAÇÃO DE FILTRAÇÃO É CALCULADA A PARTIR DA FG DIVIDIDA PELO FPR

Para calcular a fração de filtração, que é a fração de plasma filtrada através da membrana glomerular, primeiro é preciso conhecer o FPR (a depuração de PAH) e a FG (a depuração de inulina). Se o FPR for 650 mL/min e a FG 125 mL/min, a fração de filtração (FF) é calculada como

$$FF = FG/FPR = 125/650 = 0,19$$

CÁLCULO DA REABSORÇÃO OU SECREÇÃO TUBULAR A PARTIR DE DEPURAÇÕES RENAIS

Se as intensidades da filtração glomerular e da excreção renal de uma substância forem conhecidas, é possível calcular se ocorre reabsorção ou secreção efetiva dessa substância pelos túbulos renais. Por exemplo, se a excreção da substância ($U_s \times \dot{V}$) for menor do que a carga filtrada da substância ($FG \times P_s$), parte da substância deverá ter sido reabsorvida pelos túbulos renais.

Inversamente, se a excreção da substância for maior do que sua carga filtrada, a intensidade com que ela aparece na urina representa a soma da filtração glomerular mais a secreção tubular.

O exemplo seguinte demonstra o cálculo de reabsorção tubular. Supondo que foram obtidos os seguintes valores de laboratório para um paciente:

Intensidade do fluxo urinário = 1 mL/min

Concentração urinária de sódio (U_{Na}) = 70 mEq/L = 70 mEq/mL

Concentração plasmática de sódio = 140 mEq/L = 140 mEq/mL

FG (depuração de inulina) = 100 mL/min

Neste exemplo, a carga filtrada de sódio é FG × P_{Na}, ou 100 mL/min × 140 mEq/mL = 14.000 mEq/min. A excreção urinária de sódio (U_{Na} × fluxo urinário) é de 70 mEq/min. Portanto, a reabsorção tubular de sódio é a diferença entre a carga filtrada e a excreção urinária, ou 14.000 mEq/min − 70 mEq/min = 13.930 mEq/min.

Comparações entre a Depuração de Inulina e a Depuração de Diferentes Solutos. As generalizações seguintes podem ser feitas pela comparação da depuração de uma substância com a depuração de inulina, uma medida da FG: (1) se a depuração da substância for igual à de inulina, a substância será apenas filtrada, e não reabsorvida ou secretada; (2) se a depuração da substância for menor do que a depuração de inulina, a substância deverá ser reabsorvida pelos túbulos do néfron; e (3) se a depuração da substância for maior do que a de inulina, a substância deverá ser secretada pelos túbulos do néfron. São listadas, a seguir, as intensidades aproximadas de depuração para algumas das substâncias normalmente processadas pelos rins:

Substância	Depuração (mL/min)
Glicose	0
Sódio	0,9
Cloreto	1,3
Potássio	12,0
Fosfato	25,0
Inulina	125,0
Creatinina	140,0

Bibliografia

Al-Awqati Q, Gao XB: Differentiation of intercalated cells in the kidney. Physiology (Bethesda) 26:266, 2011.

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA: Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 301:F1143, 2011.

Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al: Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. Physiology (Bethesda) 26:115, 2011.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Christensen EI, Birn H, Storm T, et al: Endocytic receptors in the renal proximal tubule. Physiology (Bethesda) 27:223, 2012.

Féraille E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase–dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. Physiol Rev 81:345, 2001.

Ferrannini E, Solini A: SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. Nat Rev Endocrinol 8:495, 2012.

Gamba G, Wang W, Schild L: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW (eds): Seldin Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 5th ed. London: Academic Press, 2013.

Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hamilton KL, Devor DC: Basolateral membrane K^+ channels in renal epithelial cells. Am J Physiol Renal Physiol 302:F1069, 2012.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. Physiol Rev 82:735, 2002.

Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.

Kohan DE: Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R659, 2013.

Nielsen S, Frøkiær J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. Kidney Int 57:1324, 2000.

Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. Physiol Rev 80:277, 2000.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. Physiol Rev 80:211, 2000.

Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. Am J Physiol Renal Physiol 283:F221, 2002.

Staruschenko A: Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. Compr Physiol 2:1541, 2012.

Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. J Am Soc Nephrol 19:2272, 2008.

Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.

Wright EM: Renal Na(+)-glucose cotransporters. Am J Physiol Renal Physiol 280:F10, 2001.

CAPÍTULO 29

Concentração e Diluição da Urina; Regulação da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Para que as células do corpo funcionem normalmente, elas devem estar banhadas por líquido extracelular com concentração relativamente constante de eletrólitos e outros solutos. A *concentração* total de solutos no líquido extracelular — e, portanto, a osmolaridade —, deve ser também regulada com precisão para evitar que as células murchem ou inchem de tamanho. A osmolaridade é determinada pela quantidade de soluto (principalmente, cloreto de sódio) dividida pelo volume do líquido extracelular. Assim, a concentração de cloreto de sódio e a osmolaridade do líquido extracelular são em grande parte reguladas pela quantidade de água extracelular. Toda a água corporal, por sua vez, é controlada pela (1) ingestão de líquido, regulada por fatores determinantes da sede; e (2) excreção renal de água, controlada por múltiplos fatores que influenciam a filtração glomerular e a reabsorção tubular.

Neste Capítulo, discutimos especificamente (1) os mecanismos renais de eliminação do excesso de água, por meio da excreção de urina diluída; (2) os mecanismos renais que conservam água no corpo pela excreção de urina concentrada; (3) os mecanismos de *feedback* renais que controlam a concentração de sódio no líquido extracelular e a osmolaridade; e (4) os mecanismos da sede e do apetite por sal, determinantes do consumo de água e sal, o que também auxilia no controle do volume da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

OS RINS EXCRETAM O EXCESSO DE ÁGUA PELA PRODUÇÃO DE URINA DILUÍDA

Os rins normais têm extraordinária capacidade de variar as proporções relativas de solutos e água na urina em resposta aos diversos desafios. Quando existe um excesso de água no corpo e queda da osmolaridade do líquido corporal, os rins podem excretar urina com osmolaridade de até 50 mOsm/L, concentração correspondente a cerca de um sexto da osmolaridade do líquido extracelular normal. Ao contrário, quando existe déficit de água no corpo e a osmolaridade do líquido extracelular se eleva, os rins podem excretar urina com concentração de 1.200 a 1.400 mOsm/L. Igualmente importante, os rins podem excretar grande volume de urina diluída ou pequeno volume de urina concentrada, sem grandes alterações nas excreções de solutos, como o sódio e o potássio. Essa capacidade de regular a excreção de água, independentemente da excreção de soluto, é necessária para a sobrevivência sobretudo quando a ingestão de líquido é limitada.

O HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO CONTROLA A CONCENTRAÇÃO URINÁRIA

O corpo conta com um sistema de *feedback* muito eficaz para regular a osmolaridade e a concentração do sódio plasmático. Esse mecanismo atua por meio da alteração na excreção renal de água, independentemente da excreção de solutos. Um efetor importante desse *feedback* é o *hormônio antidiurético (ADH)*, também conhecido por *vasopressina*.

Quando a osmolaridade dos líquidos corporais se eleva para valores acima do normal (isto é, os solutos, nos líquidos corporais ficam muito concentrados), a glândula hipófise posterior secreta mais ADH, o que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, como discutido no Capítulo 28. Esse mecanismo aumenta a reabsorção de água e reduz o volume urinário, porém sem alterações acentuadas na excreção renal dos solutos.

Quando ocorre excesso de água no corpo e, por conseguinte, diminuição da osmolaridade do líquido extracelular, a secreção do ADH pela hipófise posterior diminui, reduzindo, consequentemente, a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água; isso, por sua vez, leva à excreção de maiores quantidade de urina mais diluída. Assim, a secreção do ADH determina, em grande parte, a excreção renal de urina diluída ou concentrada.

MECANISMOS RENAIS PARA A EXCREÇÃO DE URINA DILUÍDA

Quando ocorre grande excesso de água no corpo, o rim é capaz de excretar o equivalente a 20 L/dia de urina diluída, com concentração tão baixa quanto 50 mOsm/L. O rim executa essa função pela manutenção da reabsorção de solutos, ao mesmo tempo que deixa de reabsorver a maior parte da

água do líquido tubular nas partes distais do néfron, incluindo o túbulo distal final e os ductos coletores.

A Figura 29-1 demonstra as respostas renais aproximadas em seres humanos após a ingestão de 1 litro de água. Observe que o volume urinário aumenta, por cerca de seis vezes o normal, 45 minutos após a ingestão da água. Contudo, a quantidade total de soluto excretada permanece relativamente constante, já que a urina formada fica diluída e a diminuição da osmolaridade urinária diminui de 600 para cerca de 100 mOsm/L. Portanto, após a ingestão de água em excesso, o rim elimina do corpo esse excesso, porém sem aumentar a excreção de solutos.

O filtrado glomerular recém-formado tem osmolaridade semelhante à do plasma (300 mOsm/L). Para excretar o excedente de água, há necessidade de diluição do filtrado à medida que ele passa ao longo do túbulo. A diluição é produzida pela reabsorção de solutos, em escala maior que a água, como mostrado na Figura 29-2; no entanto, isso acontece apenas em certos segmentos do sistema tubular renal, como descrito nas seções seguintes.

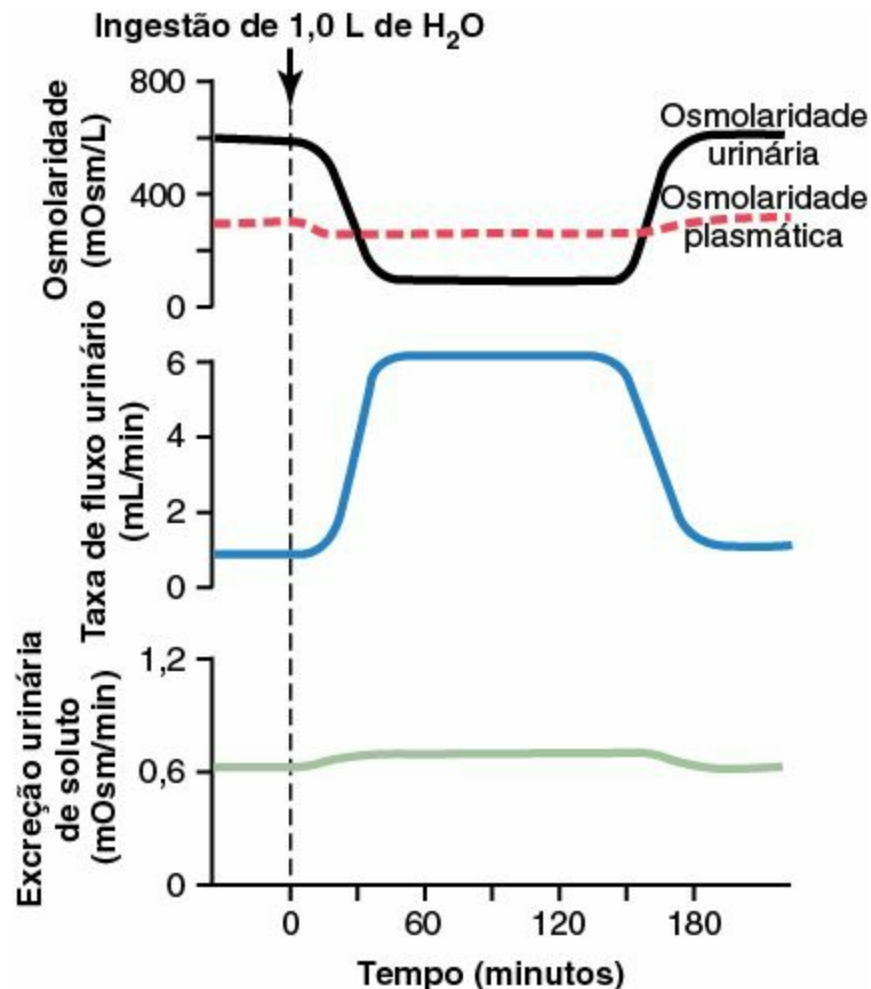



Figura 29-1. Diurese de água no ser humano após a ingestão de 1 litro de água. Observe que, após a ingestão de água, o volume urinário aumenta e a osmolaridade urinária diminui, provocando a excreção de grande volume de urina diluída; entretanto, a quantidade total de soluto excretada pelos rins permanece relativamente constante. Essas respostas dos rins evitam a diminuição acentuada da osmolaridade plasmática, quando ocorre ingestão excessiva de água.

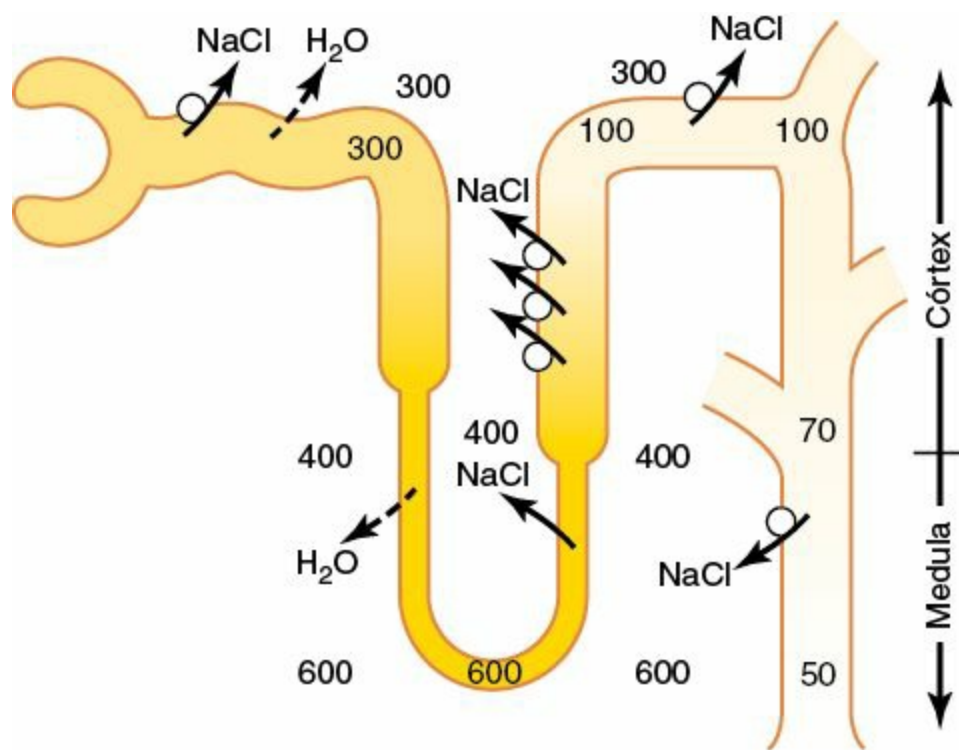



Figura 29-2. Formação de urina diluída quando os níveis do hormônio antidiurético (ADH) são muito baixos. Observe que o líquido tubular do ramo ascendente da alça de Henle fica muito diluído. Nos túbulos distais e nos túbulos coletores, o líquido tubular é ainda mais diluído pela reabsorção do cloreto de sódio e pela reabsorção de água quando os níveis do ADH estão muito baixos. Essa falha na reabsorção de água e a reabsorção continuada de solutos levam à produção de grande volume de urina diluída. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

O Líquido Tubular Permanece Isosmótico no Túbulo Proximal. À medida que o líquido flui pelo túbulo proximal, os solutos e a água são reabsorvidos em proporções equivalentes,- ocorrendo pequena alteração da osmolaridade; ou seja, o líquido do túbulo proximal permanece isosmótico ao plasma, com osmolaridade de aproximadamente 300 mOsm/L. Conforme o líquido chega ao ramo descendente da alça de Henle, a água é reabsorvida, por osmose, e o líquido tubular atinge o equilíbrio com o líquido intersticial adjacente da medula renal que é bastante hipertônico — cerca de 2 a 4 vezes a osmolaridade do filtrado glomerular inicial. Portanto, o líquido tubular fica mais concentrado à medida que flui pela alça de Henle, em direção à medula interna.

O Líquido Tubular é Diluído no Ramo Ascendente da Alça de Henle. No ramo ascendente da alça de Henle, especialmente no segmento espesso há ávida reabsorção de sódio, potássio e cloreto. Entretanto, essa porção do segmento tubular é impermeável à água, mesmo em presença de grande quantidade de ADH. Portanto, o líquido tubular fica mais diluído à medida que flui pelo ramo ascendente da alça de Henle até o início do túbulo distal, ocasionando a redução progressiva da osmolaridade para cerca de 100 mOsm/L, quando ele chega ao tubular distal. *Dessa forma, independentemente da presença ou da ausência do ADH, o líquido que deixa o segmento tubular distal inicial é hiposmótico, com osmolaridade de apenas um terço da osmolaridade do plasma.*

O Líquido Tubular É Diluído Adicionalmente nos Túbulos Distais e Coletores na

Ausência do ADH. Quando o líquido diluído no túbulo distal inicial passa para o túbulo convoluto distal final, ducto coletor cortical e ducto coletor, ocorre reabsorção adicional de cloreto de sódio. Na ausência do ADH, essa porção do túbulo também é impermeável à água, e a reabsorção extra de solutos faz com que o líquido tubular fique ainda mais diluído, diminuindo sua osmolaridade para valores em torno de 50 mOsm/L. A falha na reabsorção de água e a reabsorção continuada de solutos levam à produção de grande volume de urina diluída.

Em resumo, o mecanismo de formação de urina diluída consiste na reabsorção contínua de solutos, a partir dos segmentos distais do sistema tubular sem reabsorção de água. Em rins saudáveis, o líquido que deixa a alça descendente de Henle e o túbulo distal inicial é sempre diluído, independentemente do nível do ADH. Na ausência desse hormônio, ocorre diluição maior da urina no túbulo distal final e nos ductos coletores, além da excreção de grande volume de urina diluída.

OS RINS CONSERVAM ÁGUA EXCRETANDO URINA CONCENTRADA

A capacidade do rim, de formar urina mais concentrada que o plasma, é essencial para a sobrevivência dos mamíferos terrestres, inclusive dos seres humanos. A água é continuamente perdida do corpo por várias vias, incluindo os pulmões, por evaporação para o ar expirado, o trato gastrointestinal, pelas fezes, a pele, por evaporação e sudorese, e os rins, pela eliminação de urina. Consumo de líquido é necessário para compensar essa perda, mas a capacidade dos rins em produzir pequeno volume de urina concentrada minimiza a ingestão de líquido necessária para manter a homeostasia, função especialmente importante quando ocorre escassez de água.

Quando ocorre déficit hídrico no corpo, os rins geram urina concentrada por continuar a excretar solutos, ao mesmo tempo em que aumenta a reabsorção de água, diminuindo o volume de urina formado. O rim humano pode produzir urina com osmolaridade máxima de 1.200 a 1.400 mOsm/L, 4 a 5 vezes a osmolaridade do plasma.

Alguns animais do deserto, como o camundongo saltador australiano, conseguem eliminar urina com osmolaridade de até 10.000 mOsm/L. Essa habilidade permite que o camundongo sobreviva no deserto sem ingestão de água; quantidade suficiente de água pode ser obtida por meio do alimento ingerido e pela água produzida no corpo pelo metabolismo dos alimentos. Os animais adaptados aos ambientes de água doce apresentam capacidade mínima de concentração urinária. Os castores, por exemplo, conseguem concentrar a urina até apenas 500 mOsm/L

Volume Urinário Obrigatório

A capacidade máxima de concentração da urina pelos rins prediz o volume diário obrigatório de urina para eliminar do corpo os produtos residuais metabólicos e os íons ingeridos. O ser humano normal, pesando 70 kg, deve excretar em torno de 600 miliosmóis de soluto por dia. Se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L, o volume mínimo de urina que deverá ser excretado, conhecido como volume urinário obrigatório, poderá ser calculado conforme exposto a seguir:

$$\frac{600 \text{ mOsm/dia}}{1.200 \text{ mOsm/L}} = 0,5 \text{ L/dia}$$

Essa perda mínima de volume na urina contribui para a desidratação, juntamente com a perda hídrica pela pele e tratos respiratório e gastrointestinal, quando não existe disponibilidade de água.

A capacidade limitada do rim humano de concentrar a urina até aproximadamente 1.200 mOsm/L explica por que ocorre grave desidratação quando se ingere água do mar. A concentração de cloreto de sódio nos oceanos gira em torno de 3,0% a 3,5%, com osmolaridade variando entre 1.000 e 1.200 mOsm/L. O consumo de 1 litro de água do mar, com concentração de 1.200 mOsm/L representaria ingestão total de cloreto de sódio de 1.200 miliosmóis. Se a capacidade máxima de concentração da urina for de 1.200 mOsm/L, a quantidade de volume urinário necessária para excretar esses 1.200 miliosmóis seria de um 1.200 miliosmóis divididos por 1.200 mOsm/L, ou 1,0 litro. Por que então a ingestão de água do mar causa desidratação? A resposta é que os rins devem também excretar outros solutos, especialmente ureia que sozinha contribui com cerca de 600 mOsm/L quando a urina é maximamente concentrada. Portanto, a concentração máxima do cloreto de sódio que pode ser excretada pelos rins é cerca de 600 mOsm/L. Assim, para cada litro de água salgada ingerida, 1,5 litro de urina seria necessário para livrar o corpo de 1.200 miliosmóis de cloreto de sódio ingerido, além dos 600 miliosmóis dos outros solutos, como a ureia. Isso resultaria em perda real de meio litro de líquido para cada litro de água do mar ingerido; tal fato explica a ocorrência de rápida desidratação em vítimas de naufrágio que ingerem a água do mar. Entretanto, o camundongo saltador australiano vítima de naufrágio poderia beber impunemente toda a água do mar necessária ou desejada.

GRAVIDADE ESPECÍFICA DA URINA

A *gravidade específica* da urina é, com frequência, utilizada no ambiente clínico para dar estimativa rápida da concentração de solutos na urina. Quanto mais concentrada for a urina, maior será sua gravidade específica. Na maioria das vezes, a gravidade específica de urina aumenta linearmente com a elevação da osmolaridade urinária (Figura 29-3). Todavia, a gravidade específica da urina é medida do peso dos solutos, em dado volume de urina, sendo assim determinada pelo número e dimensões das moléculas de soluto. Em contraste, a osmolaridade é determinada pelo número de moléculas do soluto em dado volume.

A gravidade específica da urina é, em geral, expressa em gramas/mL; nos seres humanos, em condições normais, varia entre 1,002 e 1,028 g/mL, aumentando por 0,001 para cada incremento de 35 a 40 mOsmol/L da osmolaridade urinária. Essa relação entre a gravidade específica e a osmolaridade é alterada quando existe quantidade significativa de grandes moléculas na urina, como de glicose, de meios de radiocontraste usados para finalidade diagnóstica, ou de alguns antibióticos. Nesses casos, a medida da gravidade específica da urina poderá falsamente sugerir urina altamente concentrada, a despeito da osmolaridade normal da urina.

Existem tiras de papel ou bastões (*dipsticks*), que permitem a medida aproximada da gravidade específica da urina, mas a maioria dos laboratórios a mede por refratômetro.

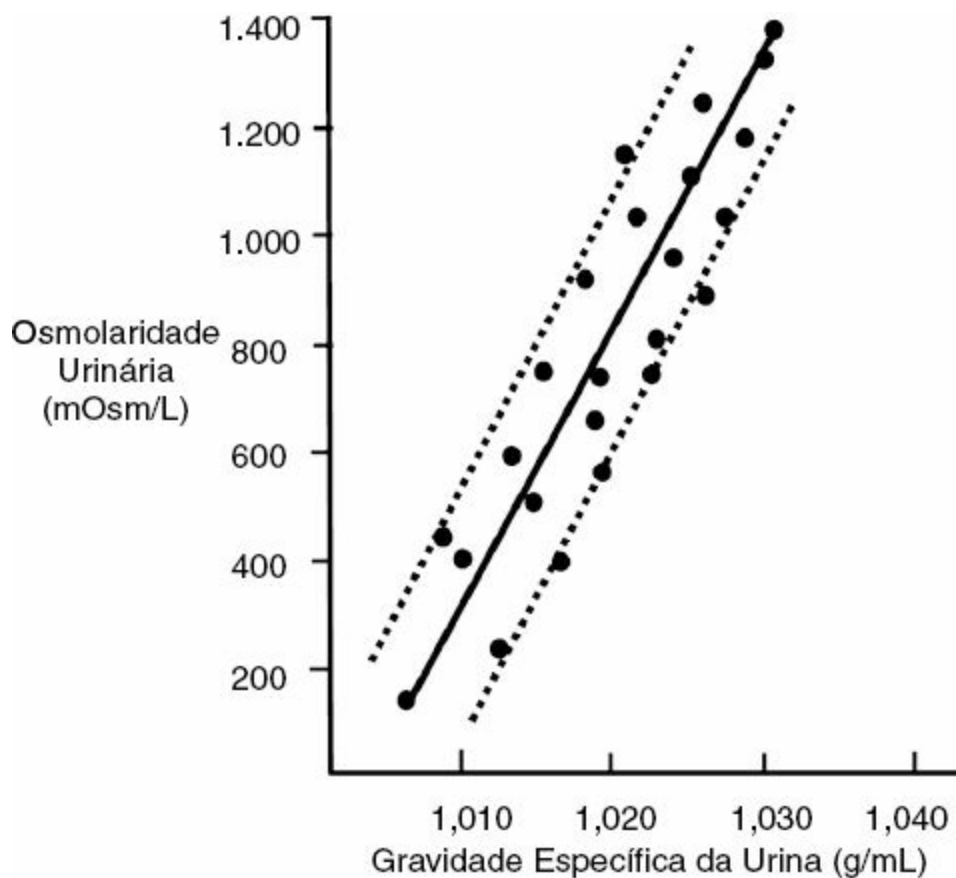



Figura 29-3. Relação entre a gravidade específica (g/mL) e a osmolaridade da urina.

REQUISITOS PARA A EXCREÇÃO DE URINA CONCENTRADA — NÍVEIS ELEVADOS DE ADH E MEDULA RENAL HIPEROSMÓTICA

Os requerimentos básicos para a formação de urina concentrada incluem (1) *nível alto de ADH* que aumenta a permeabilidade dos túbulos distais e ductos coletores à água, permitindo que esses segmentos tubulares reabsorvam água com avidez; e (2) *alta osmolaridade do líquido intersticial medular renal* que produz o gradiente osmótico necessário para a reabsorção de água em presença de altos níveis de ADH.

O interstício medular renal que circunda os ductos coletores é normalmente hiperosmótico; dessa forma, quando os níveis do ADH estão elevados, a água se desloca, através da membrana tubular, por osmose para o interstício renal e, então, retorna à circulação sanguínea pelos *vasa recta*. Assim, a capacidade de concentração urinária é limitada pelo nível de ADH e pelo grau de hiperosmolaridade da medula renal. Mais adiante, discutiremos os fatores que controlam a secreção do ADH. No momento, relataremos o processo pelo qual o líquido intersticial da medula renal se torna hiperosmótico. Esse processo envolve a atuação do *mecanismo multiplicador de contracorrente*.

O mecanismo multiplicador de contracorrente depende da disposição anatômica peculiar das alças de Henle e dos vasa recta, *dos capilares peritubulares especializados da medula renal*. No ser humano, cerca de 25% dos néfrons correspondem a *néfrons justaglomerulares*, com alças de

Henle e *vasa recta* que mergulham profundamente na medula renal antes de retornarem ao córtex. Algumas das alças de Henle ocupam todo o trajeto até as extremidades das papilas renais que se projetam da medula até a pelve renal. Paralelamente às longas alças de Henle, estão os *vasa recta* que também descem sob forma de alças rumo à medula, antes de retornarem ao córtex renal. E finalmente os ductos coletores, que conduzem a urina pela medula renal hiperosmótica antes de sua excreção, desempenham papel crítico no mecanismo de contracorrente.

O MECANISMO

A osmolaridade do líquido intersticial, em quase todas as partes do corpo, é de cerca de 300 mOsm/L, o que representa valor similar à osmolaridade do plasma. (Como discutido no Capítulo 25, a *atividade osmolar corrigida*, responsável pela atração e repulsão intermoleculares, fica em torno de 282 mOsm/L.) A osmolaridade do líquido intersticial medular renal é muito mais alta e pode aumentar, progressivamente, para 1.200 a 1.400 mOsm/L no limite pélvico da medula. Isso significa que o interstício medular renal tem acumulado solutos em excesso da água. Assim, logo que a alta concentração de solutos for atingida na medula, ela será mantida pelo equilíbrio entre a entrada e a saída de solutos e água na medula.

Os principais fatores que contribuem para o aumento da concentração de solutos na medula renal são os seguintes:

1. Transporte ativo de íons sódio e cotransporte de íons potássio, cloreto e outros íons, do ramo ascendente espesso da alça de Henle para o interstício medular.
2. Transporte ativo de íons dos ductos coletores para o interstício medular.
3. Difusão facilitada de grande quantidade de ureia, dos ductos coletores medulares internos para o interstício medular.
4. Difusão de apenas pequena quantidade de água dos túbulos medulares para o interstício medular, em proporção bastante inferior à reabsorção de solutos para o interstício medular.

CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DA ALÇA DE HENLE QUE MANTÊM SOLUTOS CONFINADOS NA MEDULA RENAL

As características dos transportes, que ocorrem nas alças de Henle, estão resumidas na Tabela 29-1, junto com as propriedades dos túbulos proximais, túbulos distais, túbulos coletores corticais e ductos coletores medulares internos.

Uma razão importante da alta osmolaridade medular é o transporte ativo de sódio e o cotransporte de potássio, cloreto e outros íons do ramo ascendente espesso da alça de Henle para o interstício. O resultado é o transporte transepitelial de NaCl que pode gerar gradiente osmótico de

aproximadamente 200 miliosmóis por litro entre o lúmen tubular e o líquido intersticial. Como o ramo ascendente espesso é quase impermeável à água, os solutos transportados não são acompanhados pelo fluxo osmótico de água para o interstício. Portanto, o transporte ativo de sódio e outros íons para fora do ramo ascendente espesso adiciona solutos em excesso da água para o interstício medular renal. Ocorre certa reabsorção de cloreto de sódio pelo ramo ascendente delgado da alça de Henle, que é também impermeável à água, o que também aumenta a concentração de solutos do interstício medular renal.

O ramo descendente da alça de Henle em contraste ao ramo ascendente é bastante permeável à água, e a osmolaridade do líquido tubular torna-se rapidamente igual à osmolaridade da medula renal. Portanto, a água difunde-se para fora do ramo descendente da alça de Henle em direção ao interstício, e a osmolaridade do líquido tubular gradativamente eleva-se à medida que ele flui pelo ramo descendente da alça de Henle.

Tabela 29-1 Resumo de Características Tubulares — Concentração Urinária

		Permeabilidade		
	Transporte Ativo de NaCl	**H2O**	**NaCl**	**Ureia**
Túbulo proximal	++	++	+	+
Ramo descendente delgado	0	++	+	+
Ramo ascendente delgado	0	0	+	+
Ramo ascendente espesso	++	0	0	0
Túbulo distal	+	+ADH	0	0
Túbulo coletor cortical	+	+ADH	0	0
Ducto coletor medular interno	+	+ADH	0	+ADH

ADH, hormônio antidiurético; NaCl, cloreto de sódio; 0, nível mínimo de transporte ativo ou permeabilidade; +, nível moderado de transporte ativo ou permeabilidade; ++, nível elevado de transporte ativo ou permeabilidade; +ADH, aumento na permeabilidade à água ou ureia pelo ADH.

Etapas Participantes da Geração de Interstício Medular Renal Hiperosmótico. Considerando essas características da alça de Henle, discutiremos agora o modo pelo qual a medula renal se torna hiperosmótica. Primeiro, é assumido que a alça de Henle seja cheia por líquido com concentração de 300 mOsm/L, a mesma da que deixa o túbulo proximal (Figura 29-4, etapa 1). Em seguida, a bomba de íons ativa do *ramo ascendente espesso*, na alça de Henle, reduz a concentração tubular e eleva a concentração do interstício; essa bomba estabelece gradiente de concentração de 200 mOsm/L entre o líquido tubular e o líquido intersticial (etapa 2). O limite desse gradiente de concentração gira em torno de 200 mOsm/L, pois a difusão paracelular de íons de volta ao túbulo contrabalança o transporte de íons para fora do lúmen, quando o gradiente de concentração atinge esse valor.

A etapa 3 corresponde ao rápido equilíbrio osmótico atingido entre o líquido tubular, no *ramo descendente da alça de Henle*, e o líquido intersticial, devido ao movimento de água por osmose, para fora do ramo descendente. A osmolaridade intersticial é mantida em 400 mOsm/L, pelo transporte contínuo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle. Assim, por ele mesmo, o transporte ativo do cloreto de sódio, para fora do ramo ascendente espesso, é capaz de estabelecer gradiente de concentração de apenas 200 mOsm/L, que é muito menos do que o atingido pelo sistema multiplicador de contracorrente.

A etapa 4 se refere ao fluxo adicional de líquido do túbulo proximal para a alça de Henle, fazendo com que o líquido hiperosmótico, formado no ramo descendente, flua para o ramo ascendente. Desse líquido, uma vez tendo chegado ao ramo ascendente, íons adicionais são bombeados para o interstício, com retenção da água no líquido tubular, até que seja estabelecido de 200 mOsm/L com a osmolaridade do líquido intersticial aumentando para 500 mOsm/L (etapa 5). Então, mais uma vez, o líquido no ramo descendente atinge o equilíbrio com o líquido intersticial medular hiperosmótico (etapa 6) e, à medida que o líquido tubular hiperosmótico do ramo descendente da alça de Henle flui para o ramo ascendente, ainda mais soluto é bombeado dos túbulos para o interstício medular.

Essas etapas ocorrem repetidas vezes, apresentando efeito real de adição crescente de solutos à medula muito mais do que de água; com tempo suficiente, *esse processo gradativamente retém solutos na medula e multiplica o gradiente de concentração, estabelecido pelo bombeamento ativo de íons para fora do ramo ascendente espesso da alça de Henle, elevando, por fim, a osmolaridade do líquido intersticial para 1.200 a 1.400 mOsm/L, como exposto na etapa 7.*

Assim, a reabsorção repetitiva de cloreto de sódio pelo ramo ascendente espesso da alça de Henle, e o influxo contínuo de novo cloreto de sódio do túbulo proximal para a alça de Henle recebem o nome de *multiplicador de contracorrente*. O cloreto de sódio, reabsorvido no ramo ascendente da alça de Henle, se soma continuamente ao cloreto de sódio que acaba de chegar, vindo do túbulo proximal, e assim “multiplicando” sua concentração no interstício medular.

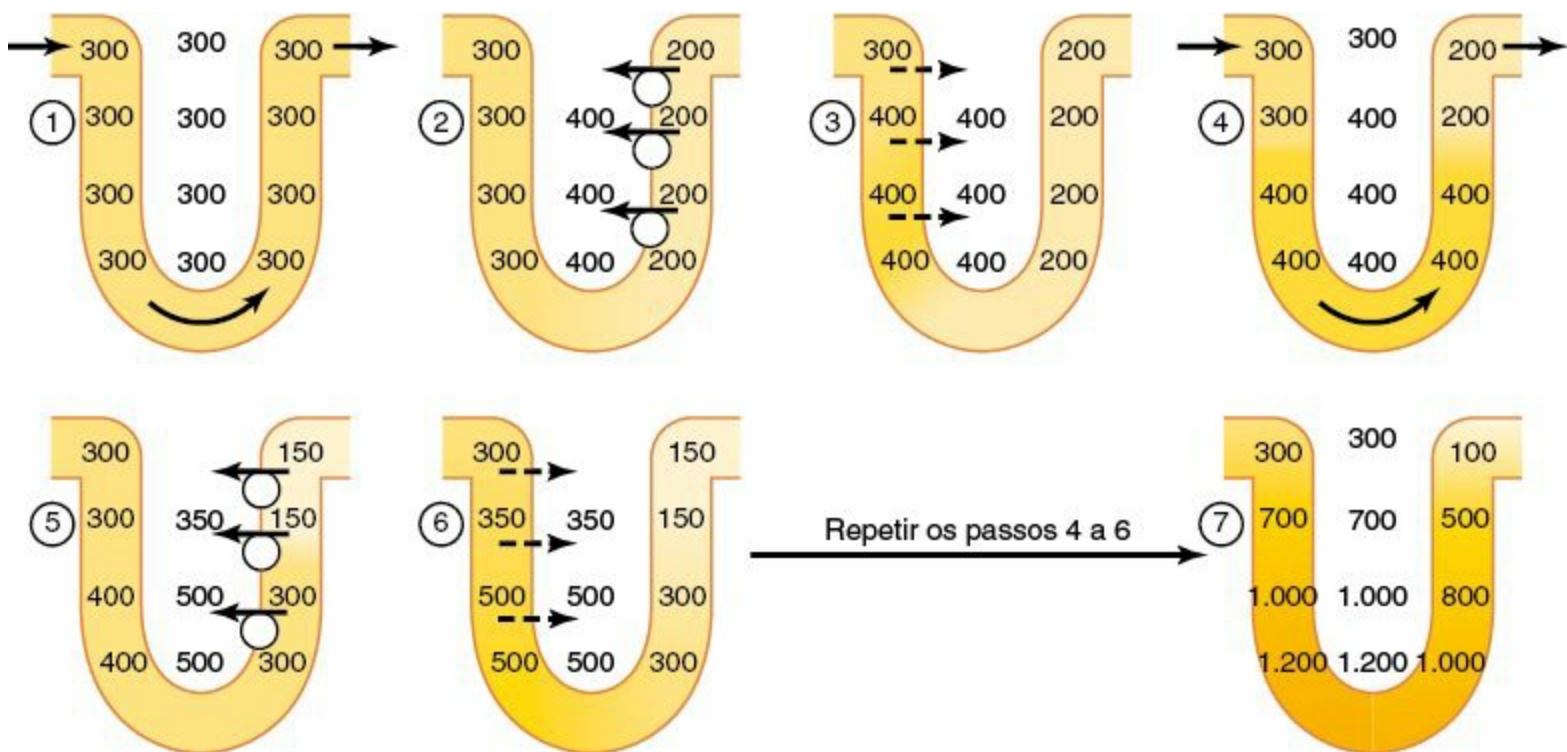



Figura 29-4. Sistema multiplicador de contracorrente na alça de Henle para a produção de medula renal hiperosmótica. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

PAPEL DO TÚBULO DISTAL E DOS DUCTOS COLETORES NA EXCREÇÃO DE URINA CONCENTRADA

Quando o líquido tubular deixa a alça de Henle e flui para o túbulo convoluto distal no córtex renal, o líquido passa por processo de diluição, com osmolaridade de apenas 100 mOsm/L (Figura 29-5). A porção inicial do túbulo distal dilui ainda mais o líquido tubular, pois esse segmento semelhante à alça ascendente de Henle promove o transporte ativo do cloreto de sódio para fora do túbulo, mas é relativamente impermeável à água.

A quantidade de água, reabsorvida no túbulo coletor cortical, é criticamente dependente da concentração plasmática do ADH. Na ausência desse hormônio, esse segmento fica quase impermeável à água e não pode reabsorvê-la, mas continua a reabsorver solutos, diluindo ainda mais a urina. Quando ocorre alta concentração de ADH, o túbulo coletor cortical fica muito permeável à água; desse modo, grande quantidade de água passa a ser reabsorvida do túbulo para o interstício cortical, local de onde é removida pelos capilares peritubulares com fluxo rápido. *O fato de essa grande quantidade de água ser absorvida no córtex e, não na medula renal, auxilia na conservação da alta osmolaridade do líquido intersticial medular*.

À medida que o líquido tubular flui ao longo dos ductos coletores medulares, ocorre reabsorção hídrica adicional do líquido tubular para o interstício, mas a quantidade total de água é relativamente pequena em comparação à adicionada ao interstício cortical. A água reabsorvida é conduzida pelos *vasa recta* para o sangue venoso. Em presença de altos níveis de ADH, os ductos coletores ficam permeáveis à água, de modo que o líquido no final desses ductos tenha basicamente a mesma

osmolaridade do líquido intersticial da medula renal — aproximadamente 1.200 mOsm/L (Figura 29-4). Assim, por meio da reabsorção da maior quantidade possível de água, os rins formam urina muito concentrada, excretando quantidades normais de solutos na urina, enquanto devolvem a água de volta ao líquido extracelular, compensando os déficits hídricos do corpo.

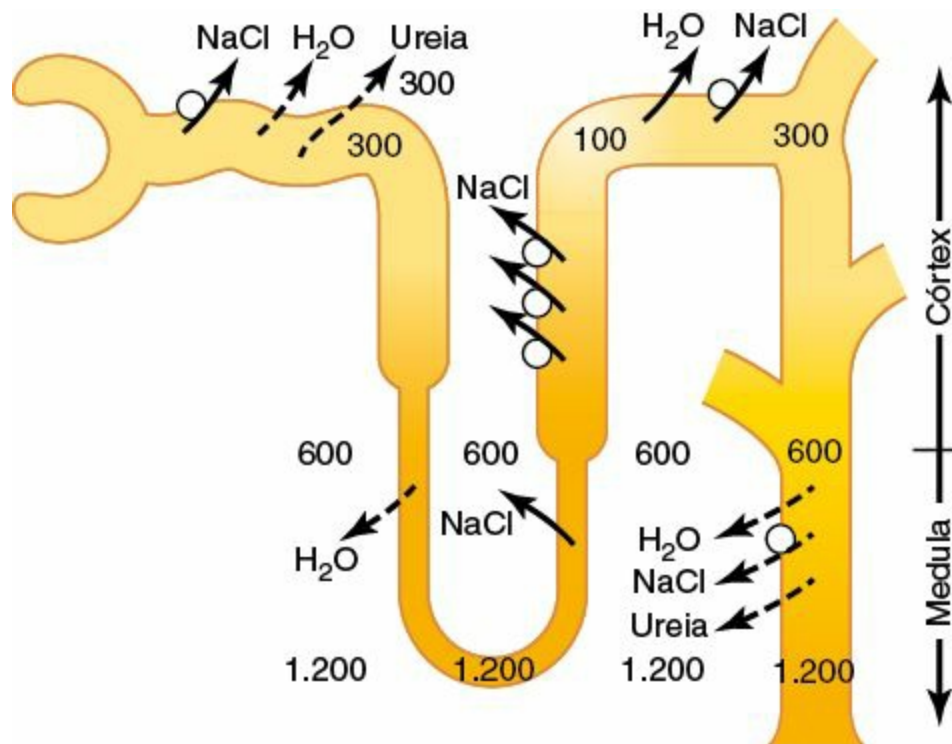



Figura 29-5. Formação de urina concentrada quando os níveis do hormônio antidiurético (ADH) estão elevados. Observe que o líquido que sai da alça de Henle está diluído, mas fica concentrado à medida que a água é absorvida nos túbulos distais e nos túbulos coletores. Com altos níveis do ADH, a osmolaridade da urina é quase a mesma da do líquido intersticial medular próximo às papilas, que é cerca de 1.200 mOsm/L. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

A UREIA CONTRIBUI PARA UM INTERSTÍCIO MEDULAR RENAL HIPEROSMÓTICO E PARA A FORMAÇÃO DE URINA CONCENTRADA

Até aqui, consideramos apenas a contribuição do cloreto de sódio para a hiperosmolaridade do interstício medular renal. Contudo, a ureia contribui com cerca de 40% a 50% da osmolaridade (500 a 600 mOsm/L) do interstício da medula renal, quando o rim está formando urina maximamente concentrada. Ao contrário do cloreto de sódio, a ureia é reabsorvida passivamente pelo túbulo. Quando ocorre déficit de água e a concentração de ADH é alta, grande quantidade de ureia é passivamente reabsorvida dos ductos coletores medulares internos para o interstício.

O mecanismo de reabsorção da ureia para o interstício medular renal é o seguinte: quando o líquido tubular sobe pelo ramo ascendente grosso para chegar aos túbulos distais e coletores corticais, pequena quantidade de ureia é reabsorvida, pois esses segmentos são impermeáveis à ureia (Tabela 29-1). Na presença de altas concentrações de ADH, a água é rapidamente reabsorvida pelo túbulo coletor cortical e a concentração de ureia aumenta rapidamente, já que essa parte do túbulo não é

muito permeável à ureia.

À medida que o líquido tubular flui para os ductos coletores medulares internos, ocorre reabsorção ainda maior de água, aumentando a concentração de ureia no líquido tubular. Essa concentração elevada da ureia no líquido tubular do ducto coletor medular interno faz com que esse metabólito se difunda para fora do túbulo para o líquido intersticial renal. Essa difusão é bastante facilitada por *transportadores específicos de ureia, UT-A1* e *UT-A3*. Esses transportadores de ureia são ativados pelo ADH, aumentando o transporte de ureia para fora do ducto coletor medular interno, mesmo quando os níveis de ADH se encontram elevados. O movimento simultâneo de água e de ureia para fora dos ductos coletores medulares internos mantém a alta concentração de ureia no líquido tubular e, finalmente, na urina, ainda que esse metabólito esteja sendo reabsorvido.

O papel fundamental da ureia, em contribuir para concentração da urina, é evidenciado pelo fato de que indivíduos com dieta rica em proteína, com subsequente produção de grande quantidade de ureia, como "resíduo" nitrogenado, se mostram capazes de concentrar sua urina de forma muito mais satisfatória, em comparação a indivíduos com dieta pobre em proteína e, portanto, com baixa produção de ureia. A desnutrição está associada à baixa concentração da ureia no interstício medular e à considerável diminuição da capacidade de concentração urinária.

A Recirculação da Ureia do Ducto Coletor para a Alça de Henle Contribui para uma Medula Renal Hiperosmótica. A pessoa saudável costuma excretar cerca de 20% a 50% da carga filtrada de ureia. Em geral, a excreção da ureia é determinada principalmente por dois fatores: (1) a concentração desse metabólito no plasma; (2) a filtração glomerular (FG); e (3) a reabsorção de ureia tubular renal. Em pacientes com doença renal e amplas reduções da FG, a concentração plasmática de ureia aumenta acentuadamente, fazendo retornar a carga filtrada e a excreção desse metabólito aos níveis normais (igual à sua produção), apesar da FG reduzida.

No túbulo proximal, 40% a 50% da ureia filtrada são reabsorvidos; mesmo assim, a concentração da ureia no líquido tubular aumenta, já que esse metabólito não é tão permeável quanto a água. A concentração da ureia continua a subir à medida que o líquido tubular flui para o segmento delgado da alça de Henle, parcialmente em virtude da reabsorção de água, mas também devido à pequena *secreção* de ureia no ramo delgado da alça de Henle do interstício medular (Figura 29-6). A secreção passiva de ureia, nos segmentos delgados da alça de Henle, é facilitada pelo transportador de ureia *UT-A2*.

O ramo espesso da alça de Henle, o túbulo distal e o túbulo coletor cortical são relativamente impermeáveis à ureia, ocorrendo uma reabsorção muito pequena desse metabólito nesses segmentos tubulares. Quando os rins estão formando urina concentrada e existem altos níveis de ADH, a reabsorção de água a partir do túbulo distal e do túbulo coletor cortical aumenta a concentração de ureia. Quando esse líquido flui em direção ao ducto coletor medular interno, a alta concentração de

ureia no túbulo e a presença de transportadores específicos de ureia promovem a difusão de ureia para o interstício medular. À medida que essa ureia flui para o ducto coletor na medula interna, as altas concentrações de ureia e dos transportadores de ureia UT-A1 e UT-A3 fazem com que a ureia se difunda para o interstício medular. Fração moderada da ureia que se desloca para o interstício medular eventualmente se difunde para as porções delgadas da alça de Henle e, então, a ureia que se difunde para a alça de Henle retorna ao ramo ascendente espesso da alça de Henle, do túbulo distal, do túbulo coletor cortical e novamente ao ducto coletor medular. Nesse caso, a ureia pode recircular, por essas porções terminais do sistema tubular, diversas vezes antes de ser excretada. Cada volta no circuito contribui para a concentração mais elevada de ureia.

Essa recirculação da ureia provê mecanismo adicional para a formação de medula renal hiperosmótica. Como a ureia é um dos produtos residuais mais abundantes que devem ser excretados pelos rins, esse mecanismo de concentração do metabólito no interstício renal é essencial para a economia do líquido corporal, quando ocorre escassez de água no ambiente externo.

Quando existe excesso de água no corpo, o fluxo de urina (débito urinário), em geral, fica aumentado e, por conseguinte, a concentração de ureia nos ductos coletores da medula interna é diminuída, provocando menor difusão de ureia para o interstício medular renal. Os níveis de ADH também ficam reduzidos quando ocorre excesso de água no corpo e, assim, a permeabilidade à água e ureia é diminuída nos túbulos coletores da medula interna, o que leva à maior excreção de ureia na urina.

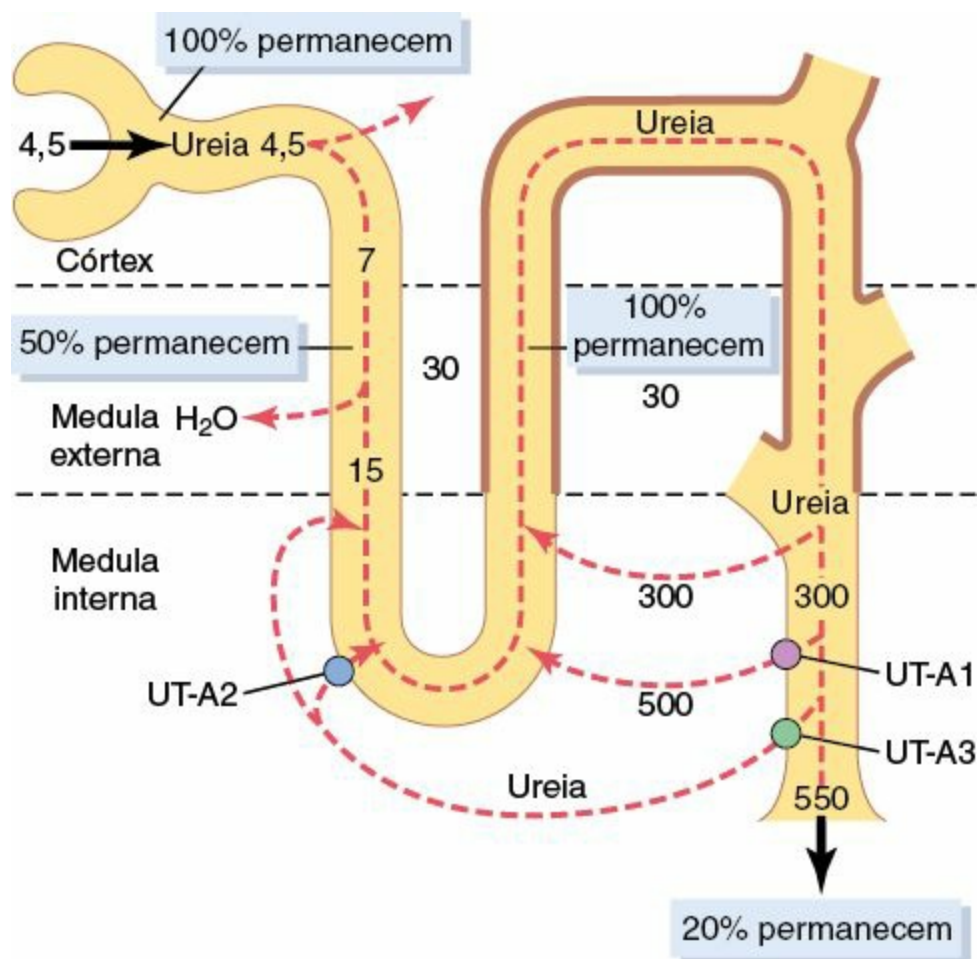



Figura 29-6. Recirculação da ureia absorvida pelo ducto coletor medular para o líquido intersticial. A ureia se difunde para a parte delgada da alça de Henle, passa pelos túbulos distais e, por fim, retorna ao ducto coletor. A recirculação da ureia auxilia na retenção de ureia, no interstício medular, e contribui para a hiperosmolaridade da medula renal. As *linhas contínuas escuras*, desde o ramo ascendente espesso da alça até os ductos coletores medulares, indicam que esses segmentos não são muito permeáveis à ureia. Os transportadores de ureia UT-A1 e UT-A3 facilitam a difusão de ureia para fora dos ductos colectores medulares, enquanto os UT-A2 facilitam a difusão de ureia para dentro da alça de Henle descendente delgada. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro de ureia durante a antidiurese, quando existe grande quantidade de hormônio antidiurético. As porcentagens da carga filtrada da ureia que permanece nos túbulos estão indicadas nos retângulos azuis.)

A TROCA POR CONTRACORRENTE NOS VASA RECTA PRESERVA A HIPEROSMOLARIDADE DA MEDULA RENAL

Fluxo sanguíneo deve ser fornecido à medula renal para suprir as necessidades metabólicas das células nessa parte do rim. Sem sistema de fluxo sanguíneo medular especial, os solutos, bombeados na medula renal pelo sistema multiplicador de contracorrente, seriam rapidamente dissipados.

Existem duas características peculiares do fluxo sanguíneo medular renal que contribuem para a preservação das altas concentrações de soluto:

1. O fluxo sanguíneo medular é baixo, demandando menos que 5% do fluxo sanguíneo renal total. Esse lento fluxo sanguíneo é suficiente para suprir as necessidades metabólicas dos tecidos e auxilia na minimização da perda de soluto do interstício medular.
2. Os *vasa recta* servem como trocadores por contracorrente, minimizando a retirada de solutos do interstício medular.

O mecanismo de troca por contracorrente atua da seguinte forma (Figura 29-7): o sangue entra e sai da medula por meio dos *vasa recta*, situados no limite entre o córtex e a medula renal. Os *vasa recta*, semelhantes a outros capilares, são muito permeáveis a solutos do sangue, exceto às proteínas plasmáticas. À medida que o sangue desce pela medula em direção às papilas ele fica progressivamente mais concentrado, em parte pelo ganho de solutos a partir do interstício, em parte pela perda de água para o interstício. Quando o sangue chega às porções mais internas da medula, apresenta concentração de aproximadamente 1.200 mOsm/L, semelhante à do interstício medular. Quando o sangue ascende retornando ao córtex fica progressivamente menos concentrado, já que os solutos se difundem de volta para o interstício medular, e a água, de volta aos *vasa recta*.

Embora grandes quantidades de líquido e solutos sejam trocadas através dos *vasa recta*, verifica-se pequena diluição da concentração do líquido intersticial, em cada nível da medula renal, em virtude do formato em U dos capilares dos *vasa recta* que atuam como trocadores por contracorrente. *Dessa forma, os* vasa recta *não geram a hiperosmolaridade medular, mas evitam sua dissipação.*

O formato em U dos vasos minimiza a perda de soluto do interstício, mas não impede a ultrafiltração de líquido e de solutos para o sangue através das pressões hidrostáticas e coloidosmóticas usuais que favorecem a reabsorção nesses capilares. Nas condições de estado estável, os *vasa recta* retiram do interstício apenas a quantidade de soluto e de água absorvida dos túbulos medulares, e a alta concentração de solutos estabelecida pelo mecanismo de contracorrente é preservada.

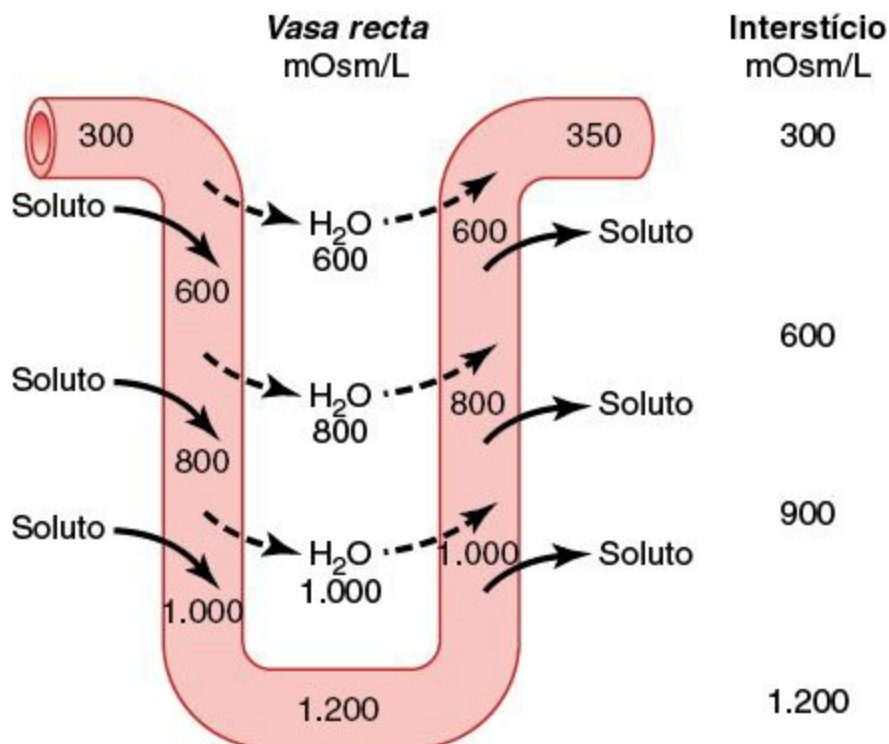



Figura 29-7. Troca por contracorrente nos *vasa recta*. O plasma que flui no ramo descendente dos *vasa recta* fica mais hiperosmótico, em decorrência da difusão de água para fora do sangue e da difusão de solutos do líquido intersticial renal para o sangue. No ramo ascendente dos *vasa recta*, os solutos se difundem de volta ao líquido intersticial, e a água retorna aos *vasa recta* também por difusão. Sem o formato em U dos capilares dos *vasa recta*, haveria grande perda de solutos

pela medula renal. (Os valores numéricos estão em miliosmóis por litro.)

O Aumento do Fluxo Sanguíneo Medular Reduz a Capacidade de Concentração da Urina. Certos vasodilatadores são capazes de aumentar, acentuadamente, o fluxo sanguíneo medular renal, "removendo" alguns dos solutos da medula renal e reduzindo a capacidade máxima de concentração da urina. Grandes elevações da pressão arterial também podem aumentar o fluxo sanguíneo da medula renal, em escala maior do que em outras regiões do rim, e tendem a lavar o interstício hiperosmótico, diminuindo a capacidade de concentração urinária. Como discutido antes, a capacidade máxima de concentração do rim é determinada não somente pelos níveis de ADH, mas também pela osmolaridade do líquido intersticial da medula renal. Mesmo diante de níveis mais elevados de ADH, a capacidade de concentração urinária é reduzida quando o fluxo sanguíneo, para a medula renal, aumenta o suficiente a ponto de diminuir a hiperosmolaridade nessa região do rim.

RESUMO DO MECANISMO DE CONCENTRAÇÃO URINÁRIA E ALTERAÇÕES NA OSMOLARIDADE EM DIFERENTES SEGMENTOS DOS TÚBULOS

As modificações da osmolaridade e do volume do líquido tubular, nas diferentes porções do néfron, são mostradas na Figura 29-8.

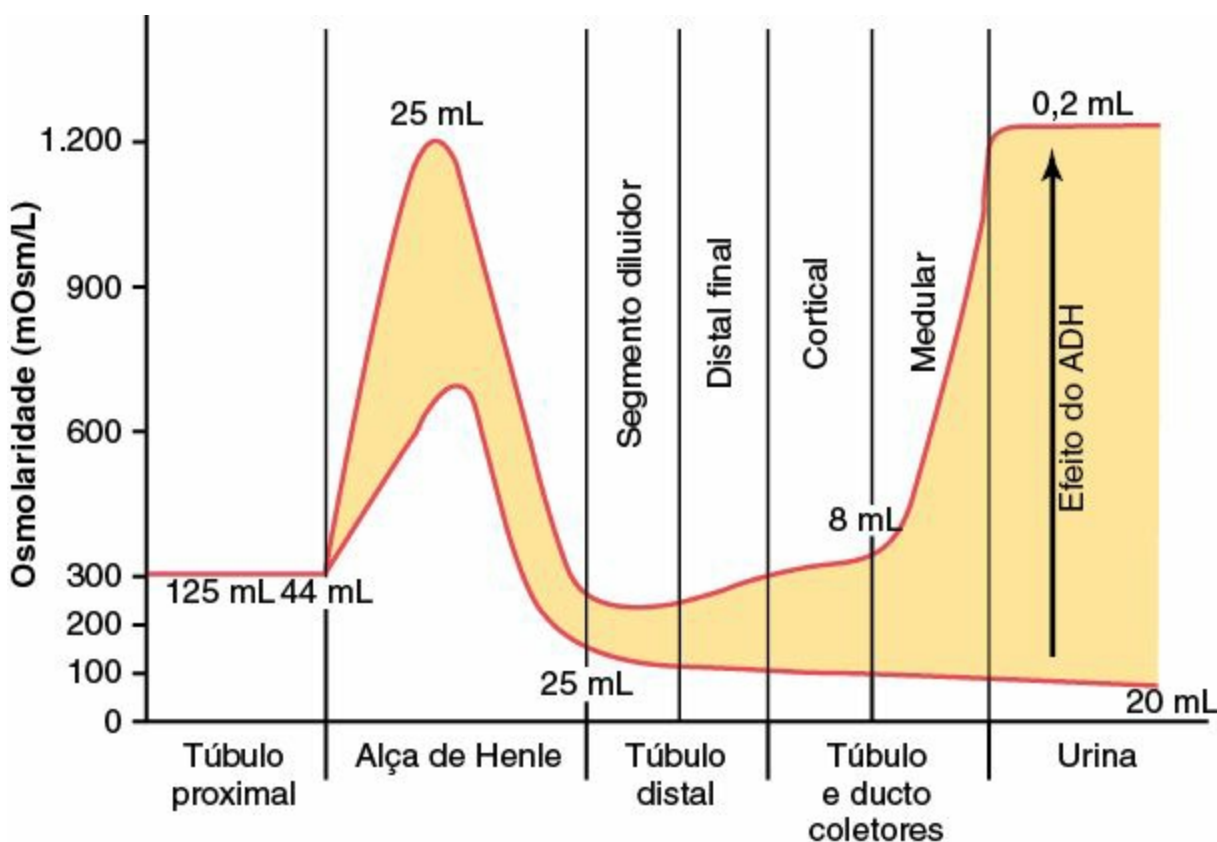



Figura 29-8. Alterações na osmolaridade do líquido tubular, à medida que ele passa pelos diferentes segmentos tubulares, na presença de altos níveis do hormônio antidiurético (*ADH*) e na ausência desse hormônio. (Os valores numéricos indicam os volumes aproximados em mililitros por minuto ou em osmolaridades em miliosmóis por litro de líquido que flui

ao longo dos diferentes segmentos tubulares.)

Túbulo Proximal. Cerca de 65% dos eletrólitos filtrados são reabsorvidos no túbulo proximal. Contudo, as membranas tubulares são muito permeáveis à água. Dessa forma, sempre que os solutos são reabsorvidos, a água também se difunde através da membrana tubular por osmose. A difusão de água através do epitélio tubular proximal é auxiliada pelo canal de água, *aquaporina 1(AQP-1).* Portanto, a osmolaridade do líquido remanescente permanece quase a mesma da do filtrado glomerular, 300 mOsm/L.

Ramo Descendente da Alça de Henle. À medida que o líquido flui pelo ramo descendente da alça de Henle, a água é absorvida para o interstício da medula renal. O ramo descendente contém também AQP-1 e é muito permeável à água, porém muito menos permeável ao cloreto de sódio e à ureia. Portanto, a osmolaridade do líquido que flui pela alça descendente aumenta de forma gradativa até se tornar próxima à do líquido intersticial adjacente que gira em torno de 1.200 mOsm/L, quando a concentração plasmática de ADH é elevada.

Quando urina diluída estiver sendo formada, devido às baixas concentrações do ADH, a osmolaridade do interstício medular será inferior a 1.200 mOsm/L; consequentemente, a osmolaridade do líquido tubular no ramo descendente da alça de Henle também fica menos concentrada. Essa redução na concentração se deve, em parte, à menor reabsorção de ureia para o interstício medular pelos ductos coletores quando existem baixos níveis de ADH e a formação renal de grande volume de urina diluída.

Ramo Ascendente Delgado da Alça de Henle. O ramo ascendente delgado da alça de Henle é basicamente impermeável à água, mas reabsorve certa quantidade de cloreto de sódio. Em virtude da alta concentração desse último composto no líquido tubular, devido à perda de água por osmose no ramo descendente da alça, ocorre certa difusão passiva do cloreto de sódio do lúmen do ramo ascendente delgado para o interstício medular. Dessa forma, o líquido tubular fica mais diluído, já que o cloreto de sódio se difunde para fora do túbulo e a água permanece no túbulo.

Parte da ureia reabsorvida pelo interstício medular a partir dos ductos coletores também se difunde pelo ramo ascendente delgado, retornando a ureia para o sistema tubular e auxiliando na manutenção da medula hiperosmótica por impedir que o interstício medular seja diluído. Essa *reciclagem da ureia* é um mecanismo adicional que contribui com a medula renal hiperosmótica.

Ramo Ascendente Espesso da Alça de Henle. A parte espessa do ramo ascendente da alça de Henle é também praticamente impermeável à água, mas grande quantidade de sódio, cloreto, potássio e outros íons é ativamente transportada do túbulo para o interstício medular. Por essa razão, o líquido no ramo ascendente espesso da alça de Henle torna-se bastante diluído, com a

osmolaridade baixando para valores em torno de 100 mOsm/L.

Porção Inicial do Túbulo Distal. A porção inicial do túbulo distal tem propriedades similares às do ramo ascendente espesso da alça de Henle, desse modo o líquido tubular fica ainda mais diluído, por cerca de 50 mOsm/L, enquanto a água permanece no túbulo.

Porção Final do Túbulo Distal e Túbulos Coletores Corticais. Na porção final do túbulo distal e nos túbulos coletores corticais, a osmolaridade do líquido depende do nível de ADH. Com altos níveis desse hormônio, esses túbulos ficam muito permeáveis à água, ocorrendo reabsorção significativa de água. A ureia, no entanto, não é muito permeável nessa parte do néfron, resultando em aumento de sua concentração à medida que água é reabsorvida. Esse processo faz com que a maior parte da ureia, que chega ao túbulo distal e túbulo coletor, passe para os ductos coletores medulares internos e, a partir dessa região, acabe sendo reabsorvida ou excretada na urina. Na ausência de ADH, pequena quantidade de água é reabsorvida na porção final do túbulo distal e túbulo coletor cortical; por essa razão, a osmolaridade diminui ainda mais, em virtude da reabsorção contínua de íons nesses segmentos.

Ductos Coletores Medulares Internos. A concentração de líquido pelos ductos coletores da medula interna depende (1) do ADH; e (2) da osmolaridade do interstício medular que os circundam, que foi estabelecida pelo mecanismo de contracorrente. Na presença de grande quantidade de ADH, esses ductos ficam muito permeáveis à água; dessa forma, ocorre difusão de água do túbulo para o líquido intersticial até que seja atingido equilíbrio osmótico e o líquido tubular chegue à concentração semelhante à do interstício medular renal (1.200 a 1.400 mOsm/L). Assim, quando os níveis do ADH estão elevados, temos a produção de urina bastante concentrada, porém com baixo volume. Como a reabsorção da água aumenta a concentração de ureia no líquido tubular e devido à presença de transportadores específicos nos ductos coletores, grande quantidade de ureia muito concentrada nos ductos se difunde para o interstício medular. Essa absorção da ureia para a medula renal contribui para a alta osmolaridade do interstício medular e para a elevada capacidade de concentração de urina pelo rim.

Existem diversos pontos importantes a serem considerados que podem não estar evidentes nesta discussão. Em primeiro lugar, embora o cloreto de sódio seja um dos principais solutos que contribuem para a hiperosmolaridade do interstício medular, *o rim pode, quando necessário, excretar urina muito concentrada com pouca quantidade desse sal*. Nessas circunstâncias, a hiperosmolaridade da urina se deve às altas concentrações de outros solutos, especialmente de produtos residuais, como a ureia e a creatinina. Condição em que isso ocorre é a desidratação, acompanhada por baixa ingestão de sódio. Como discutido no Capítulo 30, o baixo consumo de sódio estimula a formação dos hormônios angiotensina II e aldosterona que, juntos, levam à ávida

reabsorção de sódio pelos túbulos, ao mesmo tempo em que não interferem na ureia e nos outros solutos para manter a urina muito concentrada.

Em segundo lugar, *grandes quantidades de urina diluída podem ser excretadas sem aumentar a excreção de sódio*. Esse feito é desempenhado pela diminuição da secreção de ADH, o que reduz a reabsorção da água nos segmentos tubulares mais distais, sem alterar, significativamente, a reabsorção de sódio.

Finalmente, devemos considerar a existência de um *volume urinário obrigatório*, ditado pela capacidade máxima de concentração de urina pelo rim e pela quantidade de soluto que deve ser excretada. Consequentemente, se a excreção de grande quantidade de soluto for necessária, ela deverá ser acompanhada por quantidade mínima de água necessária para excretá-lo. Por exemplo, caso ocorra a necessidade de excreção diária de 600 miliosmóis de soluto, isso exigirá, *no mínimo*, 0,5 litro de urina, se a capacidade máxima de concentração urinária for de 1.200 mOsm/L.

Quantificação da Concentração e Diluição de Urina pelos Rins: Clearance de "Água Livre" e Clearance Osmolar

O processo de concentração ou diluição da urina requer a excreção renal de água e solutos de forma independente. Quando a urina é diluída, ocorre maior excreção de água, em comparação aos solutos. De modo inverso, quando a urina está concentrada, a excreção de solutos é maior que a de água.

A depuração total de solutos do sangue pode ser expressa como a *depuração osmolar* (C_{osm}); isto é, o volume de plasma depurado a cada minuto. O cálculo para a depuração de uma só substância é o seguinte:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times \dot{V}}{P_{osm}}$$

em que U_{osm} é a osmolaridade da urina, V é o débito urinário e P_{osm} é a osmolaridade plasmática. Por exemplo, se a osmolaridade do plasma for de 300 mOsm/L, a osmolaridade da urina de 600 mOsm/L e o débito urinário de 1 mL/min (0,001 L/min), a excreção osmolar será de 0,6 mOsm/min (600 mOsm/L × 0,001 L/min), e a depuração osmolar corresponderá a 0,6 mOsm/min, dividido por 300 mOsm/L, ou 0,002 L/min (2,0 mL/min). Isso significa que 2 mililitros de plasma são depurados por minuto.

As Intensidades Relativas com que Solutos e Água São Excretados Podem Ser Estimadas Usando-se o Conceito de "Depuração de Água Livre"

A depuração da água livre (C_{H2O}) é calculada como a diferença entre a excreção de água (débito urinário) e a depuração osmolar:

$$C_{H2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times \dot{V})}{P_{osm}}$$

Assim, a depuração da água livre representa a intensidade com que a água livre de solutos é excretada pelos rins. Quando a depuração de água livre é positiva, ocorre excreção excessiva de água pelos rins; por outro lado, quando essa depuração é negativa, ocorre remoção do excesso de solutos do sangue pelos rins, além da conservação da água.

Utilizando o exemplo discutido anteriormente, se o débito urinário fosse de 1 mL/min e a depuração osmolar de 2 mL/min, a depuração de água livre seria de −1 mL/min. Isso significa que, em vez de os rins excretarem mais água que solutos, os rins, na verdade, promovem o retorno da água à circulação sistêmica, como ocorre durante os déficits hídricos. Dessa forma, sempre que a

osmolaridade urinária for maior que a osmolaridade plasmática, a depuração de água livre será negativa, indicando a conservação hídrica.

Quando os rins estiverem formando urina diluída (*i. é.*, osmolaridade urinária inferior à osmolaridade plasmática), a depuração de água livre terá valor positivo, denotando que água está sendo removida do plasma pelos rins com excesso de solutos. Nesse caso, temos a perda corporal da "água livre" de solutos concentrando o plasma quando o valor da depuração de água livre é positivo.

Distúrbios da Capacidade de Concentração Urinária

A incapacidade dos rins em concentrar ou diluir a urina de forma apropriada pode ocorrer em uma ou mais das anormalidades expostas a seguir:

1. *Secreção inadequada do ADH.* Tanto a secreção aumentada quanto a diminuída de ADH resulta em anormalidade da excreção de água pelos rins.
2. *Mecanismo contracorrente inadequado.* Para a capacidade máxima de concentração urinária, há necessidade de interstício medular hiperosmótico. Independentemente da quantidade de ADH presente, a concentração máxima da urina é limitada pelo grau de hiperosmolaridade do interstício medular.
3. *Incapacidade do túbulo distal, do túbulo coletor e dos ductos coletores em responder ao ADH.*

Produção Insuficiente de ADH: Diabetes Insípido "Central". A incapacidade da produção ou da liberação de ADH pela hipófise posterior pode ser causada por lesões ou infecções da cabeça ou então ter base congênita. Como os segmentos tubulares distais não reabsorvem água na falta de ADH, essa condição, denominada *diabetes insípido* "*central*", resulta na formação de grande volume de urina diluída, com volumes urinários que podem exceder 15 L/dia. Os mecanismos da sede, discutidos adiante neste Capítulo, são ativados quando há perda excessiva de água do corpo; por esse motivo, não ocorrerão grandes quedas nos níveis de água dos líquidos corporais desde que o indivíduo beba a quantidade suficiente de água. A principal anormalidade, observada clinicamente em seres humanos com essa condição, é o volume abundante de urina diluída. Contudo, no caso da restrição de água, como ocorre no ambiente hospitalar, quando a ingestão de líquidos é limitada ou o paciente se encontra inconsciente (p. ex., em virtude de traumatismo craniano), poderá rapidamente ocorrer desidratação.

O tratamento do diabetes insípido central consiste na administração de análogo sintético do ADH, a *desmopressina* que atua seletivamente sobre os receptores V2, de modo a elevar a permeabilidade da parte final dos túbulos distais e dos túbulos coletores à água. A desmopressina pode ser aplicada de diversos modos: por meio de injeção, na forma de spray nasal ou por via oral, normalizando rapidamente a eliminação de urina.

Inabilidade dos Rins em Responder ao ADH: Diabetes Insípido "Nefrogênico". Existem casos em que se tem a presença de níveis normais ou elevados do ADH, mas os segmentos tubulares renais não respondem a esse hormônio de forma apropriada. Essa condição recebe o nome de *diabetes insípido* "*nefrogênico*", já que a anormalidade reside nos rins. Tal alteração pode ser decorrente tanto da falha do mecanismo de contracorrente em formar interstício medular renal hiperosmótico como da falha dos túbulos distais e coletores e dos ductos coletores de responder ao ADH. Em ambos os casos, ocorrerá a formação de grande volume de urina diluída, com tendência à desidratação, a menos que ocorra aumento da ingestão hídrica equivalente à elevação do volume urinário.

Muitos tipos de doenças renais podem prejudicar o mecanismo de concentração, particularmente as que lesionam a medula renal (consulte o Capítulo 32 para discussão mais aprofundada). Além disso, a diminuição da função da alça de Henle, como ocorre quando se usam diuréticos que inibem a reabsorção de eletrólitos por esse segmento, como a furosemida, pode comprometer a capacidade de concentração urinária. Por outro lado, certos fármacos, como o lítio (utilizado para tratar os distúrbios maníaco-depressivos) e as tetraciclinas (agentes empregados como antibióticos), podem diminuir a capacidade dos segmentos distais do néfron de responder ao ADH.

O diabetes insípido nefrogênico pode ser diferenciado do tipo central por meio da administração da desmopressina, o análogo sintético do ADH. A falta de diminuição imediata do volume urinário e do aumento na osmolaridade urinária dentro de duas horas, após a injeção de desmopressina, são altamente sugestivos de diabetes insípido nefrogênico. O tratamento para o diabetes insípido nefrogênico consiste na correção, se possível, do distúrbio renal subjacente. A hipernatremia também pode ser atenuada por dieta com baixo teor de sódio e pelo tratamento com diuréticos capazes de aumentar a excreção renal de sódio, como os tiazídicos.

CONTROLE DA OSMOLARIDADE E DA CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO DO

LÍQUIDO EXTRACELULAR

A regulação da osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular estão intimamente relacionadas, já que o sódio é o íon mais abundante no compartimento extracelular. A concentração plasmática de sódio é normalmente regulada dentro de limites estritos de 140 a 145 mEq/L, com concentração média em torno de 142 mEq/L. A osmolaridade média gira em torno de 300 mOsm/L (cerca de 282 mOsm/L quando corrigida pela atração interiônica) e raramente se altera por mais do que ±2% a 3%. Como discutido no Capítulo 25, essas variáveis devem ser precisamente controladas, pois elas determinam a distribuição do líquido entre os compartimentos intracelular e extracelular.

ESTIMATIVA DA OSMOLARIDADE PLASMÁTICA A PARTIR DA CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO NO PLASMA

Na maioria dos laboratórios clínicos, a osmolaridade plasmática não é rotineiramente medida. No entanto, como o sódio e seus ânions associados respondem por, aproximadamente, 94% dos solutos do compartimento extracelular, a osmolaridade plasmática (P_{osm}) pode ser estimada, em geral, a partir da concentração plasmática de sódio (P_{Na^+}) como

$$P_{osm} = 2,1 \times P_{Na^+} \text{ (mmol/L)}$$

Por exemplo, com concentração plasmática de sódio de 142 mEq/L, a osmolaridade plasmática seria estimada, segundo a fórmula dada, em aproximadamente 298 mOsm/L. Para ser mais exato, em especial em condições associadas à doença renal, a contribuição da concentração plasmática de outros dois solutos, glicose e ureia, deve ser incluída:

$$P_{osm} = 2 \times [P_{Na^+}, \text{mmol/L}] + [P_{glicose}, \text{mmol/L}] + [P_{ureia}, \text{mmol/L}]$$

Tais estimativas da osmolaridade plasmática costumam ser precisas, estando dentro do limite de alguns pontos percentuais dos valores medidos diretamente.

Nas condições normais, os íons sódio e os ânions associados (principalmente o bicarbonato e o cloreto) representam cerca de 94% dos osmóis extracelulares, com a glicose e a ureia contribuindo com 3% a 5% dos osmóis totais. Contudo, como a ureia se difunde facilmente através de grande parte das membranas celulares, ela exerce pressão osmótica pouco *efetiva* sob condições estáveis. Portanto, os íons sódio do líquido extracelular e os respectivos ânions associados são os principais determinantes do movimento de líquido através das membranas celulares. Como consequência, pode-se discutir, simultaneamente, o controle da osmolaridade e o controle da concentração dos íons sódio.

Embora múltiplos mecanismos controlem a quantidade excretada de sódio e água pelos rins, dois sistemas primários estão particularmente envolvidos na regulação da concentração de sódio e da

osmolaridade do líquido extracelular: (1) o sistema osmorreceptor-ADH; e (2) o mecanismo da sede.

SISTEMA DE FEEDBACK OSMORRECEPTOR ADH

A Figura 29-9 mostra os componentes básicos do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH para o controle da osmolaridade e da concentração de sódio no líquido extracelular. Quando a osmolaridade (concentração plasmática de sódio) aumenta acima do normal em virtude de déficit de água, por exemplo, esse sistema de *feedback* opera da seguinte forma:

1. O aumento da osmolaridade do líquido extracelular (que, em termos práticos, indica elevação na concentração plasmática de sódio) provoca o murchamento de neurônios específicos, referidos como *células osmorreceptoras*, localizadas no *hipotálamo anterior*, próximo aos núcleos supraópticos.
2. O murchamento estimula as células osmorreceptoras fazendo-as enviar sinais a outros neurônios situados nos núcleos supraópticos; estes, por sua vez, retransmitem esses sinais pelo pedículo da glândula hipófise para a hipófise posterior.
3. Esses potenciais de ação, conduzidos até a hipófise posterior, estimulam a liberação de ADH, armazenado em grânulos secretórios (ou vesículas secretórias), nas terminações nervosas.
4. O ADH entra na corrente sanguínea e é transportado até os rins, onde promove o aumento da permeabilidade da porção final dos túbulos distais, dos túbulos coletores corticais e dos ductos coletores medulares à água.
5. A permeabilidade elevada à água, nos segmentos distais do néfron, leva ao aumento da reabsorção de água e à excreção de pequeno volume de urina concentrada.

Dessa forma, a água é conservada no corpo, enquanto o sódio e outros solutos continuam a ser excretados na urina. Isso causa diluição dos solutos no líquido extracelular, corrigindo a concentração extracelular inicialmente alta.

A sequência oposta de eventos ocorre quando o líquido extracelular fica muito diluído (hipo-osmótico). Por exemplo, em casos de ingestão excessiva de água e diminuição da osmolaridade do líquido extracelular, menos ADH é formado. Com níveis baixos de ADH, há redução da permeabilidade dos túbulos renais à água, a reabsorção de menor quantidade de água e, por fim, a produção de maior volume de urina diluída. Isso, por sua vez, promove a concentração dos líquidos do corpo e a normalização da osmolaridade plasmática.

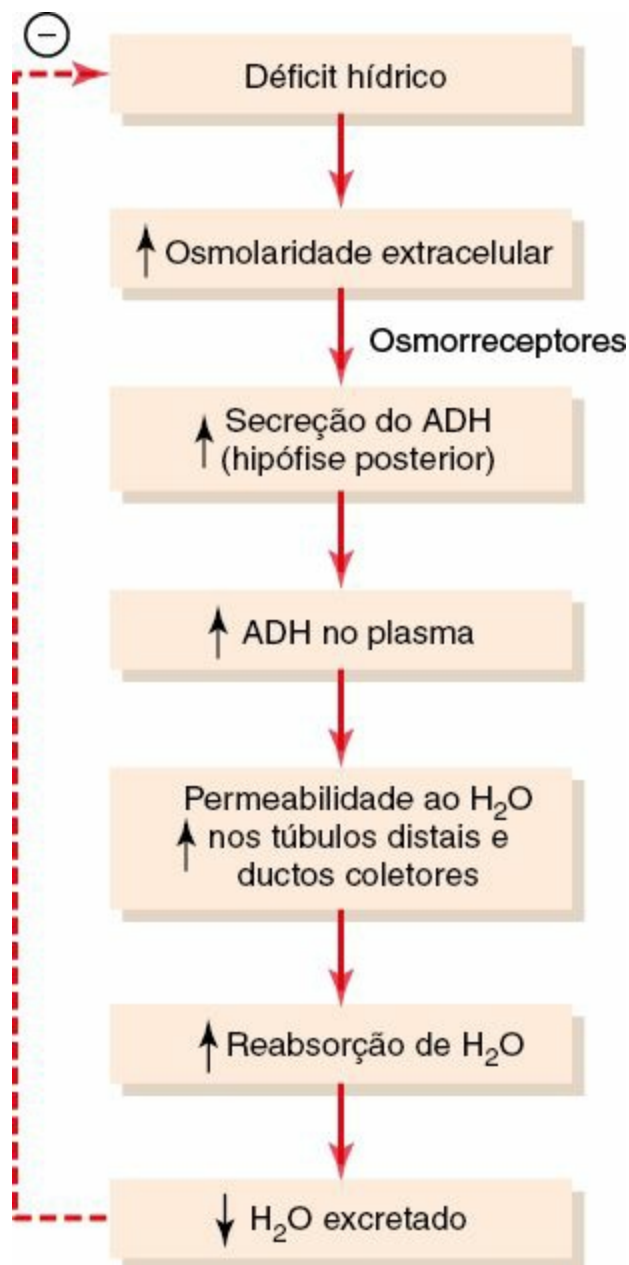



Figura 29-9. Mecanismo de *feedback* do osmorreceptor hormônio antidiurético (*ADH*) para regular a osmolaridade do líquido extracelular, em resposta ao déficit hídrico.

SÍNTESE DE ADH PELOS NÚCLEOS SUPRAÓPTICOS E PARAVENTRICULARES DO HIPOTÁLAMO E LIBERAÇÃO DE ADH PELA GLÂNDULA HIPÓFISE POSTERIOR

A Figura 29-10 ilustra a neuroanatomia do hipotálamo e da hipófise, onde o ADH é sintetizado e liberado. O hipotálamo contém dois tipos *de grandes neurônios que sintetizam ADH: células dos núcleos supraópticos e dos núcleos paraventriculares do hipotálamo*. As células dos núcleos supraópticos sintetizam cinco sextos do ADH total liberado pela hipófise, e os núcleos paraventriculares, o sexto restante. Ambos os núcleos emitem prolongamentos axonais para a hipófise posterior. Uma vez sintetizado, o ADH é transportado pelos axônios neuronais até suas extremidades que chegam à glândula hipófise posterior. Quando os núcleos supraópticos e paraventriculares são estimulados pelo aumento na osmolaridade do líquido extracelular ou por

outros fatores, os impulsos nervosos passam por essas terminações nervosas, alterando a permeabilidade da membrana e aumentando a entrada de cálcio. O ADH armazenado nos grânulos secretórios (que também recebem o nome de vesículas) das terminações nervosas é liberado em resposta ao incremento da entrada de cálcio. Em seguida, o ADH liberado é conduzido pela circulação capilar da hipófise posterior para a circulação sistêmica.

A secreção de ADH, em resposta ao estímulo osmótico, é rápida, de modo que os níveis plasmáticos desse hormônio podem aumentar por várias vezes, em minutos, representando meio rápido de alteração da excreção renal de água.

A segunda área neuronal importante no controle da osmolaridade e da secreção do ADH está situada ao longo da *região anteroventral do terceiro ventrículo*, conhecida como *região AV3V*. Na parte superior dessa região, existe estrutura, referida como *órgão subfornical*, e na parte inferior existe outra estrutura, referida como *órgão vasculoso* da *lâmina terminal*. Localizado entre esses dois órgãos, fica o *núcleo pré-óptico mediano* que apresenta múltiplas conexões nervosas com os dois órgãos, bem como com os núcleos supraópticos e os centros de controle da pressão sanguínea no bulbo. As lesões na região AV3V provocam múltiplos déficits no controle da secreção de ADH, da sede, do apetite pelo sal e da pressão sanguínea. A estimulação elétrica dessa região ou sua estimulação pela angiotensina II pode aumentar a secreção do ADH, a sede e o apetite pelo sal.

Nas proximidades da região AV3V e dos núcleos supraópticos, existem células neuronais que se excitam com pequenos aumentos na osmolaridade do líquido extracelular; por essa razão, o termo *osmorreceptor* é usado para descrever esses neurônios. Essas células enviam sinais nervosos aos núcleos supraópticos para controlar sua atividade e a secreção do ADH. É provável também que esses sinais induzam à sede, em resposta ao aumento da osmolaridade do líquido extracelular.

Tanto o órgão subfornical quanto o órgão vasculoso da lâmina terminal têm suprimento vascular, sem barreira hematoencefálica típica, que impede a difusão da maior parte dos íons do sangue para o tecido cerebral. Essa característica torna possível a passagem de íons e outros solutos do sangue para o líquido intersticial dessa região. Como resultado, os osmorreceptores respondem rapidamente às alterações na osmolaridade do líquido extracelular, exercendo potente controle sobre a secreção do ADH e a sensação de sede, como discutido adiante.

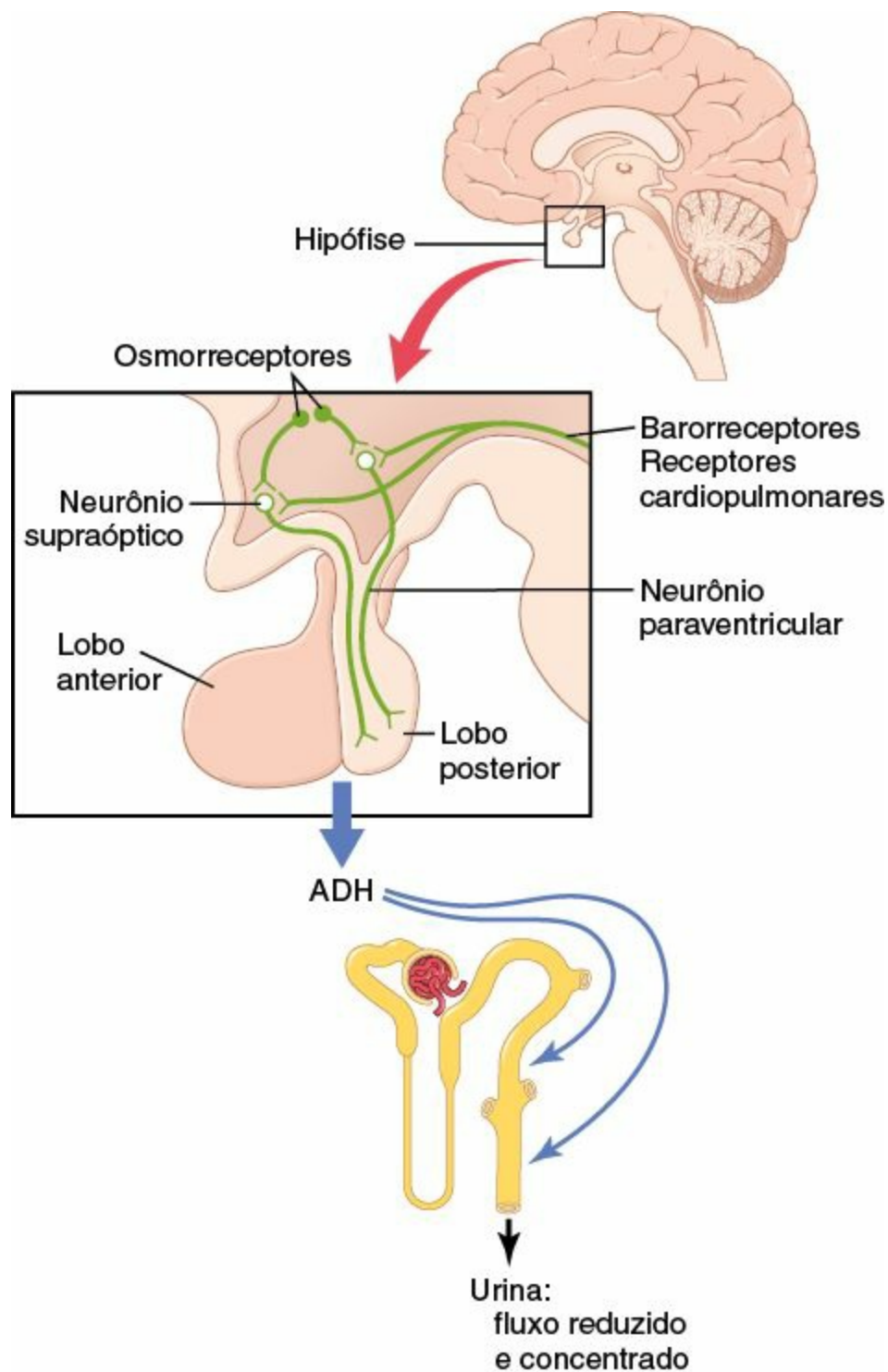



Figura 29-10. Neuroanatomia do hipotálamo, onde ocorre a síntese do hormônio antidiurético (*ADH*) e da glândula hipófise posterior, onde esse hormônio é liberado.

ESTIMULAÇÃO DA LIBERAÇÃO DE ADH PELA QUEDA NA PRESSÃO ARTERIAL E/OU QUEDA NO VOLUME SANGUÍNEO

A liberação de ADH é também controlada por reflexos cardiovasculares que respondem a quedas na pressão sanguínea e/ou no volume sanguíneo, e incluem (1) os *reflexos barorreceptores arteriais*; e (2) os *reflexos cardiopulmonares*, ambos discutidos noCapítulo 18. Essas vias reflexas se originam em regiões de alta pressão sanguínea, como o arco aórtico e o seio carotídeo, e de baixa pressão especialmente nos átrios cardíacos. Os estímulos aferentes são conduzidos pelos nervos vago e

glossofaríngeo, fazendo sinapses nos núcleos do trato solitário. As projeções, a partir desses núcleos, retransmitem os sinais para os núcleos hipotalâmicos, que controlam a síntese e a secreção do ADH.

Dessa forma, além da osmolaridade elevada, dois outros estímulos aumentam a secreção do ADH: (1) diminuição da pressão arterial; e (2) redução do volume sanguíneo. Sempre que a pressão e o volume sanguíneos estiverem reduzidos, assim como ocorre durante hemorragia, o aumento da secreção do ADH provoca elevação da reabsorção de líquido pelos rins, ajudando a restaurar a normalidade desses valores.

IMPORTÂNCIA QUANTITATIVA DA OSMORALIDADE E DOS REFLEXOS CARDIOVASCULARES NA ESTIMULAÇÃO DA SECREÇÃO DO ADH

Como mostrado na Figura 29-11, a diminuição do volume sanguíneo efetivo ou aumento da osmolaridade do líquido extracelular estimula a secreção de ADH. Entretanto, esse hormônio é consideravelmente mais sensível às pequenas alterações da osmolaridade do que às variações percentuais similares do volume sanguíneo. Por exemplo, variação da osmolaridade plasmática de apenas 1% é suficiente para elevar os níveis do ADH. Em contrapartida, os níveis plasmáticos desse hormônio não se alteram apreciavelmente após perda sanguínea até que o volume sanguíneo seja reduzido por cerca de 10%. Com diminuições adicionais no volume sanguíneo, os níveis do ADH se elevam rapidamente. Assim, em casos de quedas pronunciadas do volume circulante, os reflexos cardiovasculares desempenham papel mais importante na estimulação da secreção de ADH. A regulação diária normal da secreção desse hormônio, durante simples desidratação, é efetuada principalmente por alterações da osmolaridade plasmática. O volume sanguíneo reduzido, no entanto, aumenta muito a resposta do ADH à osmolaridade elevada.

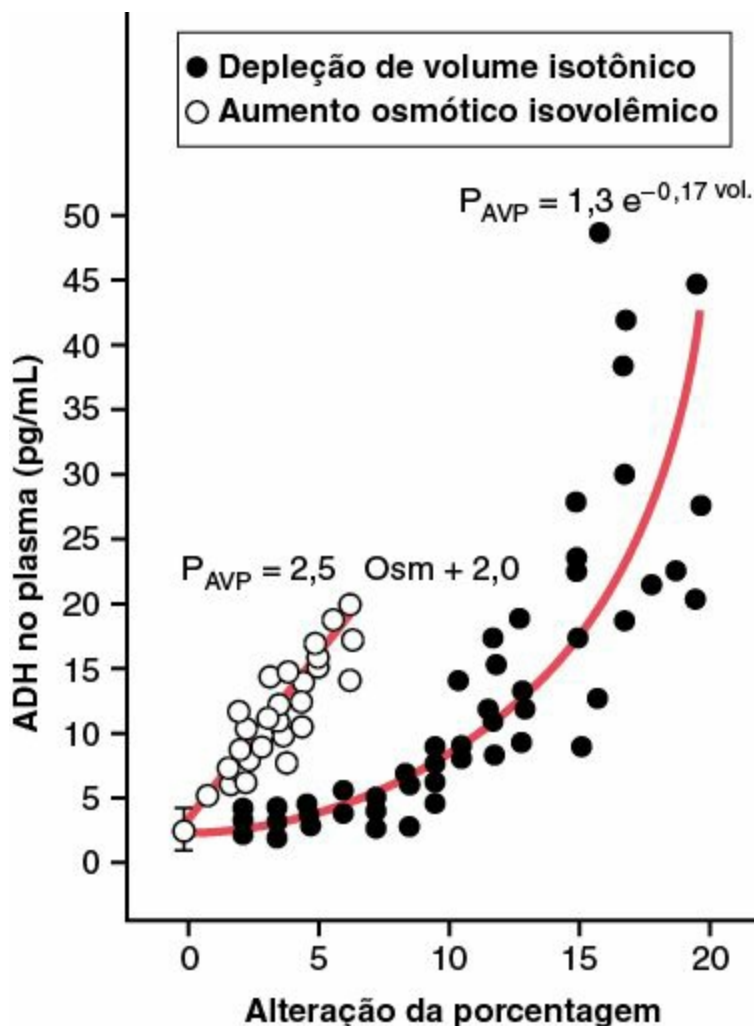



Figura 29-11. O efeito do aumento na osmolaridade plasmática ou da redução do volume sanguíneo, sobre o nível do hormônio antidiurético (*ADH*), também conhecido como *vasopressina arginina* (*VPA*), no plasma (*P*). (*Modificada de Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: The role of blood osmolality and volume in regulating vasopressin secretion in the rat. J Clin Invest 52[12]:3212, 1973. Com permissão da American Society of Clinical Investigation.)*

OUTROS ESTÍMULOS PARA A SECREÇÃO DE ADH

A secreção de ADH também pode ser aumentada ou diminuída por outros estímulos ao sistema nervoso central, bem como por diversos fármacos e hormônios, como consta na Tabela 29-2. Por exemplo, a *náusea* é estímulo potente para a liberação de ADH, que pode aumentar por até 100 vezes o normal após o vômito. Além disso, drogas, como a *nicotina*, e fármacos, como a *morfina*, estimulam a liberação do ADH, enquanto outras drogas, como o *álcool*, inibem sua liberação. A ocorrência de diurese acentuada, após a ingestão de álcool, se deve em parte à inibição da liberação de ADH.

Tabela 29-2 Regulação da Secreção de ADH

Aumento do ADH	Redução do ADH
↑ Osmolaridade plasmática	↓ Osmolaridade plasmática
↓ Volume sanguíneo	↑ Volume sanguíneo
↓ Pressão sanguínea	↑ Pressão sanguínea

Náuseas	
Hipoxia	
Fármacos/Drogas: Morfina Nicotina Ciclofosfamida	Fármacos/Drogas: Álcool Clonidina (fármaco anti-hipertensivo) Haloperidol (bloqueador dopaminérgico)

IMPORTÂNCIA DA SEDE NO CONTROLE DA OSMOLARIDADE E DA CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO DO LÍQUIDO EXTRACELULAR

Os rins minimizam a perda de líquidos durante os déficits hídricos, por meio do sistema de *feedback* osmorreceptor-ADH. A ingestão adequada de líquidos é necessária para contrabalançar qualquer perda de líquido pela sudorese da respiração e do trato gastrointestinal. O consumo de líquido é regulado pelo mecanismo da sede que, juntamente com o mecanismo osmorreceptor-ADH, mantém o controle preciso da osmolaridade e da concentração de sódio no líquido extracelular.

Muitos dos fatores que estimulam a secreção de ADH também aumentam a sede, definida como o desejo consciente pela água.

CENTROS DE SEDE NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Referindo-se novamente à Figura 29-10, a mesma área, ao longo da parede anteroventral do terceiro ventrículo, que promove a liberação do ADH também estimula a sede. Situada anterolateralmente no núcleo pré-óptico, existe outra área diminuta que, quando estimulada eletricamente, provoca sede imediata que continua enquanto durar a estimulação. Todas essas áreas em conjunto recebem o nome de *centro da sede*.

Os neurônios do centro da sede respondem às injeções de soluções salinas hipertônicas, por estimular o comportamento de ingestão de água. É quase certo que essas células atuem como osmorreceptores, ativando o mecanismo da sede, da mesma forma como os osmorreceptores estimulam a liberação de ADH.

A osmolaridade elevada do líquido cefalorraquidiano, no terceiro ventrículo, apresenta basicamente o mesmo efeito de promover a sede. É provável que o *órgão vasculoso da lâmina terminal*, situado logo abaixo da superfície ventricular na extremidade inferior da região AV3V, esteja intimamente envolvido na mediação dessa resposta.

ESTÍMULOS PARA A SEDE

A Tabela 29-3 resume alguns dos estímulos conhecidos para a sede. Um dos mais importantes consiste na *osmolaridade elevada do líquido extracelular, que promove a desidratação intracelular nos centros da sede*, estimulando esse desejo de beber. O valor dessa resposta é

evidente: ela ajuda a diluir os líquidos extracelulares e retorna a osmolaridade ao normal.

Baixa do volume do líquido extracelular e da pressão arterial também estimula a sede, por uma via independente da estimulada pelo aumento da osmolaridade plasmática. Assim, a perda de volume sanguíneo por hemorragia estimula a sensação de sede, embora possa não ter ocorrido alteração alguma da osmolaridade plasmática. Essa estimulação provavelmente ocorre por meio dos impulsos neurais provenientes dos barorreceptores arteriais sistêmicos e cardiopulmonares na circulação.

Terceiro estímulo importante para a sede é a angiotensina II. Estudos em animais demonstraram que a angiotensina II atua sobre o órgão subfornical e sobre o órgão vasculoso da lâmina terminal. Essas regiões estão fora da barreira hematoencefálica, e os peptídeos como a angiotensina II se difundem pelos tecidos. Como a angiotensina II também é estimulada por fatores associados à hipovolemia e baixa pressão sanguínea, seu efeito sobre a sede auxilia no restabelecimento da pressão e do volume sanguíneos, juntamente com as outras ações desse peptídeo sobre os rins para diminuir a excreção de líquido.

O ressecamento da boca e das mucosas do esôfago pode causar a sensação de sede. Como resultado, a pessoa com sede pode aliviar essa sensação quase imediatamente após a ingestão de líquido, ainda que a água não tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal e não tenha exercido seu efeito sobre a osmolaridade do líquido extracelular.

Estímulos gastrointestinais e faríngeos influenciam a sede. Por exemplo, em animais experimentais, com fístula esofágica que impeça a ingestão de água e, portanto, a absorção pelo trato gastrointestinal, há alívio parcial da sede após a ingestão de líquido, embora esse alívio seja apenas temporário. Além disso, a distensão gastrointestinal pode aliviar parcialmente a sede; nesse caso, a simples insuflação de um balão no estômago pode aliviar essa sensação. Contudo, o alívio das sensações de sede, por mecanismos gastrointestinais ou faríngeos, é de curta duração, pois a vontade de beber vem a ser completamente satisfeita apenas quando a osmolaridade plasmática e/ou o volume sanguíneo retorna ao normal.

A capacidade dos animais e seres humanos de “medir” a ingestão de líquido é importante, já que isso evita a hiper-hidratação. Após a ingestão de água por uma pessoa, podem ser necessários 30 a 60 minutos para que a água seja reabsorvida e distribuída por todo o corpo. Se a sensação de sede não fosse temporariamente aliviada, depois da ingestão de água, o indivíduo continuaria a beber cada vez mais, levando, por fim, à hiper-hidratação e à diluição excessiva dos líquidos corporais. Estudos experimentais têm demonstrado, repetidas vezes, que os animais bebem quase exatamente a quantidade necessária para restabelecer a normalidade da osmolaridade e do volume plasmáticos.

Tabela 29-3 Controle da Sede

Aumento da Sede	Diminuição da Sede
↑ Osmolaridade plasmática	↓ Osmolaridade plasmática

↓ Volume sanguíneo	↑ Volume sanguíneo
↓ Pressão sanguínea	↑ Pressão sanguínea
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
Ressecamento da boca	Distensão gástrica

LIMIAR PARA O ESTÍMULO OSMOLAR DA INGESTÃO DE ÁGUA

Os rins devem continuar a excretar a quantidade obrigatória de água até mesmo em pessoa desidratada para livrar o corpo do excesso de solutos ingeridos ou produzidos pelo metabolismo. Também ocorre perda de água por evaporação pelos pulmões, pelo trato gastrointestinal e, ainda, por evaporação do suor na pele. Portanto, sempre existe tendência para a desidratação, com aumento resultante da osmolaridade e da concentração de sódio do líquido extracelular.

Quando a concentração de sódio eleva por apenas cerca de 2 mEq/L acima do normal, o mecanismo da sede é ativado, causando o desejo de beber líquidos. A isso é dado o nome de *limiar para a ingestão de água*. Assim, até mesmo pequenos aumentos da osmolaridade plasmática costumam ser acompanhados pela ingestão de água, o que normaliza o volume e a osmolaridade do líquido extracelular. Nesse sentido, a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio são precisamente controladas.

RESPOSTAS INTEGRADAS DOS MECANISMOS OSMORRECEPTOR-ADH E DA SEDE NO CONTROLE DA OSMOLARIDADE E DA CONCENTRAÇÃO DE SÓDIO DO LÍQUIDO EXTRACELULAR

Na pessoa saudável, os mecanismos osmorreceptor-ADH e da sede atuam paralelamente, de modo a regular, com precisão, a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio a despeito do desafio constante da desidratação. Mesmo diante de outras adversidades, como a alta ingestão de sal, esses sistemas de *feedback* são capazes de manter a osmolaridade plasmática em nível razoavelmente constante. A Figura 29-12 demonstra que o aumento do consumo de sódio por até seis vezes o normal resulta em pequeno efeito sobre a concentração plasmática desse íon, desde que os mecanismos do ADH e da sede estejam funcionando normalmente.

Quando um desses dois mecanismos falha, o outro restante, funcionando normalmente, ainda consegue controlar a osmolaridade do líquido extracelular e a concentração de sódio com eficácia razoável, contanto que haja ingestão suficiente de líquido para balancear as perdas do volume -urinário obrigatório diário e as perdas hídricas ocasionadas por respiração, sudorese ou gastrointestinais. Entretanto, se ambos os mecanismos do ADH e da sede falharem simultaneamente, a osmolaridade e a concentração plasmática de sódio passarão a ser controladas de forma precária; dessa forma, quando a ingestão de sódio estiver aumentada, após bloqueio total do sistema do ADH e

da sede, ocorrerão alterações relativamente grandes da concentração plasmática desse íon. Na ausência dos mecanismos do ADH e da sede, não existe outro mecanismo de *feedback* capaz de regular adequadamente a osmolaridade plasmática e a concentração plasmática de sódio.

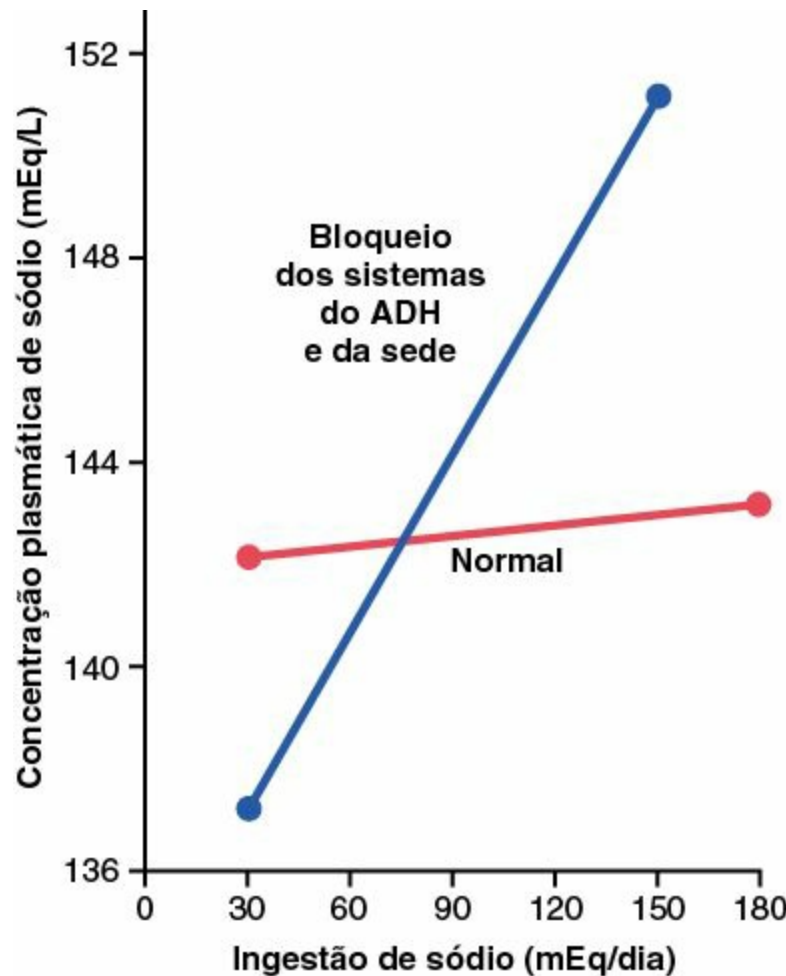



Figura 29-12. Efeito de grandes alterações da ingestão de sódio sobre a concentração desse íon no líquido extracelular em cães sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio dos sistemas de *feedback* do hormônio antidiurético (*ADH*) e da sede (*linha azul*). Observe que o controle da concentração de sódio do líquido extracelular é precário na ausência desses sistemas de *feedback*. *(Cortesia do Dr. David B. Young.)*

O Papel da Angiotensina II e da Aldosterona no Controle da Osmolaridade e da Concentração de Sódio do Líquido Extracelular

Como discutido no Capítulo 28, tanto a angiotensina II quanto a aldosterona desempenham papel importante na regulação da reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Quando a ingestão de sódio é baixa, o aumento nos níveis desses hormônios estimula a reabsorção desse íon pelos rins e, consequentemente, evita maiores perdas, embora essa ingestão possa ser reduzida por até 10% do normal. De modo inverso, em casos de alta ingestão de sódio, a diminuição da formação desses hormônios possibilita a excreção renal de grande quantidade desse íon.

Em virtude da importância da angiotensina II e da aldosterona na regulação da excreção de sódio pelos rins, pode-se deduzir, erroneamente, que esses hormônios também exercem função na regulação da concentração de sódio no líquido extracelular. Apesar de aumentarem a *quantidade* de sódio no líquido extracelular, esses hormônios também elevam o volume desse líquido, por aumentarem a reabsorção de água junto com o sódio. Portanto, a *angiotensina II e a aldosterona exibem pequeno efeito sobre a concentração de sódio, exceto sob condições extremas*.

Essa relativa falta de importância da aldosterona na regulação da concentração de sódio do líquido extracelular é ilustrada pelo experimento da Figura 29-13. Essa figura revela o efeito de alterações para mais de seis vezes o normal na ingestão de sódio sobre a concentração plasmática desse íon sob duas condições: (1) em condições normais; e (2) após o bloqueio do sistema de *feedback* da

aldosterona, pela remoção das glândulas adrenais e infusão desse peptídeo com intensidade constante, de modo que não ocorra oscilação de seus níveis plasmáticos. Observe que, quando a ingestão de sódio foi aumentada por seis vezes, a concentração plasmática só se alterou por apenas 1% a 2% em qualquer um dos dois casos. Esse resultado indica que, mesmo sem sistema funcional de *feedback* da aldosterona, a concentração plasmática de sódio pode ser satisfatoriamente regulada. O mesmo tipo de experimento foi conduzido após o bloqueio da formação da angiotensina II, obtendo-se resultado similar.

Existem dois motivos relevantes pelos quais as alterações da angiotensina II e da aldosterona não apresentam efeito importante sobre a concentração plasmática de sódio. Primeiro, conforme discussão prévia, esses hormônios aumentam tanto a reabsorção de sódio quanto da água, pelos túbulos renais, levando ao aumento do volume do líquido extracelular e da *quantidade* de sódio, mas pequena variação na *concentração* desse íon. Segundo, contanto que o mecanismo do ADH e da sede esteja funcional, qualquer tendência à elevação da concentração plasmática de sódio é compensada pelo aumento do consumo de água ou pelo incremento na secreção plasmática de ADH, o que tende a diluir o líquido extracelular de volta ao normal. Sob condições normais, o sistema do ADH e da sede se sobrepõe aos sistemas da angiotensina II e da aldosterona, na regulação da concentração de sódio. Mesmo em pacientes com *aldosteronismo primário*, que também apresentam níveis extremamente altos de aldosterona, a concentração plasmática de sódio, em geral, só aumenta em cerca de 3 a 5 mEq/L acima do normal.

Sob condições extremas, causadas pela perda completa da secreção de aldosterona, em virtude de adrenalectomia ou em pacientes com a doença de Addison (secreção intensamente prejudicada ou ausência total de aldosterona), ocorrerá perda extraordinária de sódio pelos rins, o que pode levar a reduções na concentração plasmática desse íon. Uma das razões para isso está no fato de que grandes perdas de sódio, muitas vezes, provocam grave depleção de volume e diminuição da pressão sanguínea, capazes de ativar o mecanismo da sede por meio dos reflexos cardiovasculares. Essa ativação leva à maior diluição da concentração plasmática de sódio, embora o aumento do consumo hídrico minimize a redução dos volumes dos líquidos corporais, sob essas condições.

Dessa forma, existem situações extremas em que a concentração plasmática de sódio pode passar por alterações significativas, mesmo com mecanismos funcionais, como o do ADH e o da sede. Mesmo assim, esse mecanismo é, sem dúvida, o sistema de *feedback* mais potente no corpo para controlar a osmolaridade e a concentração de sódio do líquido extracelular.

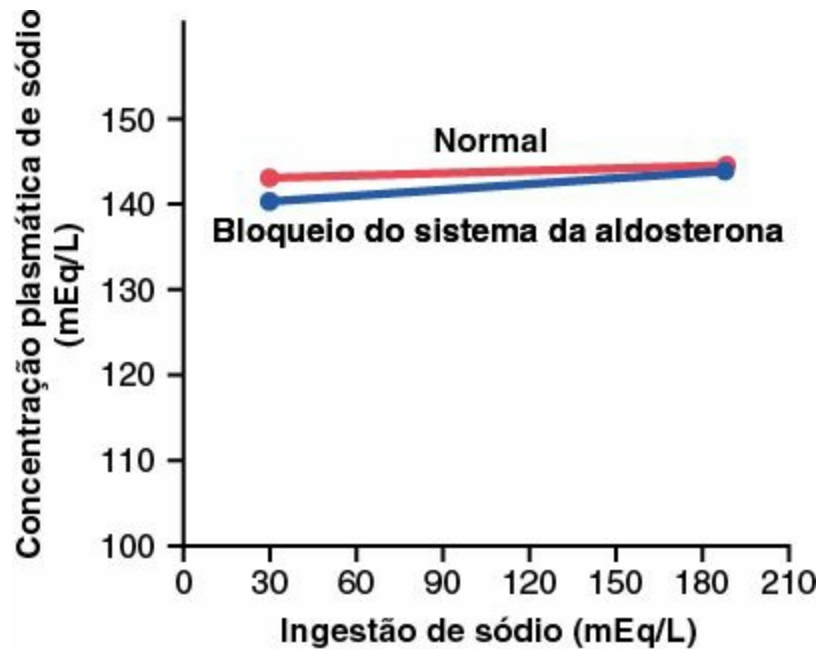



Figura 29-13. Efeito de grandes alterações da ingestão de sódio sobre sua concentração no líquido extracelular em cães sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona (*linha azul*). Observe que a concentração de sódio se mantém relativamente constante nessa ampla variação de consumo de sódio, com ou sem o controle pelo *feedback* da aldosterona. *(Cortesia do Dr. David B. Young.)*

Mecanismo de Apetite pelo Sal para o Controle do Volume e da Concentração de Sódio no Líquido Extracelular

A manutenção do volume extracelular e da sua concentração de sódio em níveis normais requer o equilíbrio entre a excreção e a ingestão desse íon. Nas civilizações modernas, o consumo de sal é quase sempre superior

ao necessário para a homeostasia. De fato, a ingestão média de sódio das pessoas, em culturas industrializadas que consomem alimentos processados, costuma variar entre 100 e 200 mEq/dia, embora os seres humanos consigam sobreviver e trabalhar normalmente com uma ingestão de apenas 10 a 20 mEq/dia. Assim, a maioria-das pessoas ingere quantidade muito maior de sal do que a necessária para a homeostasia, e evidências indicam que o consumo habitual elevado de sódio possa contribuir para distúrbios cardiovasculares, como a hipertensão.

O apetite pelo sal deve-se, em parte, o que os animais e os seres humanos gostam e ingerem, independentemente do estado de deficiência. O apetite por sal tem também um componente regulatório, no qual se tem controle comportamental para a obtenção desse alimento, em casos de deficiência de sódio no corpo. Esse impulso comportamental é particularmente importante em herbívoros, que nas condições naturais consomem dieta com baixo teor de sódio; entretanto, a ânsia (*craving*) por sal também pode ser relevante em seres humanos com deficiência extrema de sódio, tal como a que ocorre na doença de Addison. Nesse caso, existe deficiência da secreção de aldosterona que provoca perda excessiva de sódio pela urina e leva à diminuição da concentração de sódio no volume do líquido extracelular; tais alterações geram o desejo pelo consumo do sal.

Em geral, os estímulos primários, que aumentam o apetite por sal, são os associados à deficiência de sódio, à redução do volume sanguíneo ou à baixa pressão sanguínea, relacionados à insuficiência circulatória.

O mecanismo neuronal do apetite por sal é análogo ao mecanismo da sede. Alguns dos centros neuronais similares na região AV3V do cérebro parecem estar envolvidos, já que lesões nessa área frequentemente acometem tanto o apetite pelo sal quanto a sede nos animais e ao mesmo tempo. Além disso, os reflexos circulatórios, gerados pela pressão sanguínea baixa ou pelo volume sanguíneo reduzido, influenciam o apetite pelo sal e a sede simultaneamente.

Bibliografia

Agre P: The aquaporin water channels. Proc Am Thorac Soc 3:5, 2006.

Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. Physiol Rev 84:169, 2004.

Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. Nat Rev Neurosci 9:519, 2008.

Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG: Age-associated abnormalities of water homeostasis. Endocrinol Metab Clin North Am 42:349, 2013.

Fenton RA: Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. Pflugers Arch 458:169, 2009.

Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. Physiol Rev 87:1083, 2007.

Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite. Exp Physiol 93:177, 2008.

Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. Kidney Int 83:563, 2013.

Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM: Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. Acta Physiol (Oxf) 207:212, 2013.

Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. Pflugers Arch 464:561, 2012.

Kortenoeven ML, Fenton RA: Renal aquaporins and water balance disorders. Biochim Biophys Acta 1840:1533, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A: Role of vaptans in the management of hyponatremia. Am J Kidney Dis 62:364, 2013.

McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. News Physiol Sci 19:1, 2004.

Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. Am J Physiol Renal Physiol 284:F253, 2003.

Pannabecker TL: Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol

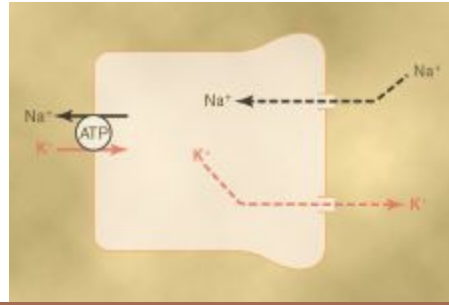
304:R488, 2013.

Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. Ann Intern Med 144:186, 2006.

Sands JM, Layton HE: The physiology of urinary concentration: an update. Semin Nephrol 29:178, 2009.

Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. Kidney Int 73:811, 2008.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305(7):R669, 2013.

Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. Am J Med 126(10 Suppl 1):S1, 2013.

CAPÍTULO 30

Regulação Renal de Potássio, Cálcio, Fosfato e Magnésio; Integração dos Mecanismos Renais para o Controle dos Volumes do Sangue e do Líquido Extracelular

REGULAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE POTÁSSIO NO LÍQUIDO EXTRACELULAR E EXCREÇÃO DE POTÁSSIO

A concentração de potássio no líquido extracelular costuma ser regulada em torno de 4,2 mEq/L, com raras elevações ou quedas por mais de ±0,3 mEq/L. Essa exatidão do controle é necessária, já que muitas funções celulares se mostram bastante sensíveis às alterações da concentração extracelular de potássio. Por exemplo, aumento da concentração plasmática de potássio de apenas 3 a 4 mEq/L pode causar arritmias cardíacas, enquanto concentrações mais elevadas podem levar à parada ou à fibrilação cardíaca.

Dificuldade peculiar na regulação da concentração extracelular de potássio se deve ao fato de que mais de 98% do potássio total no corpo se encontram nas células, e apenas 2% estão contidos no líquido extracelular (Figura 30-1). Para um adulto pesando 70 kg, com cerca de 28 litros de líquido intracelular (40% do peso corporal) e 14 litros de líquido extracelular (20% do peso corporal), cerca de 3.920 mEq de potássio estão nas células, e apenas 59 mEq no líquido extracelular. Além disso, o potássio contido em apenas uma refeição é, muitas vezes, de até 50 mEq, e a ingestão diária varia entre 50 e 200 mEq/dia; assim, falha na rápida remoção do potássio ingerido do líquido

extracelular poderia ocasionar *hipercalemia* (alta concentração plasmática de potássio), com risco de morte. Do mesmo modo, pequena perda de potássio do líquido extracelular poderia levar à grave *hipocalemia* (baixa concentração plasmática de potássio), na ausência de respostas compensatórias rápidas e apropriadas.

A manutenção do equilíbrio entre a produção e a excreção de potássio depende, em grande parte, da excreção renal, pois a quantidade excretada nas fezes é de apenas 5% a 10% da ingestão. Desse modo, a manutenção do equilíbrio normal do potássio depende do ajuste renal rápido e preciso de sua excreção, em resposta às amplas variações da ingestão; isso também é válido para muitos outros eletrólitos.

O controle da distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular também tem papel importante na sua homeostasia. Como mais de 98% do potássio total do corpo estão nas células, elas podem servir como local para o extravasamento do potássio em excesso para o líquido extracelular, durante hipercalemia, ou como fonte de potássio, durante a hipocalemia. Dessa forma, a redistribuição de potássio entre os compartimentos intra e extracelular representa a primeira linha de defesa contra as alterações da concentração de potássio no líquido extracelular.

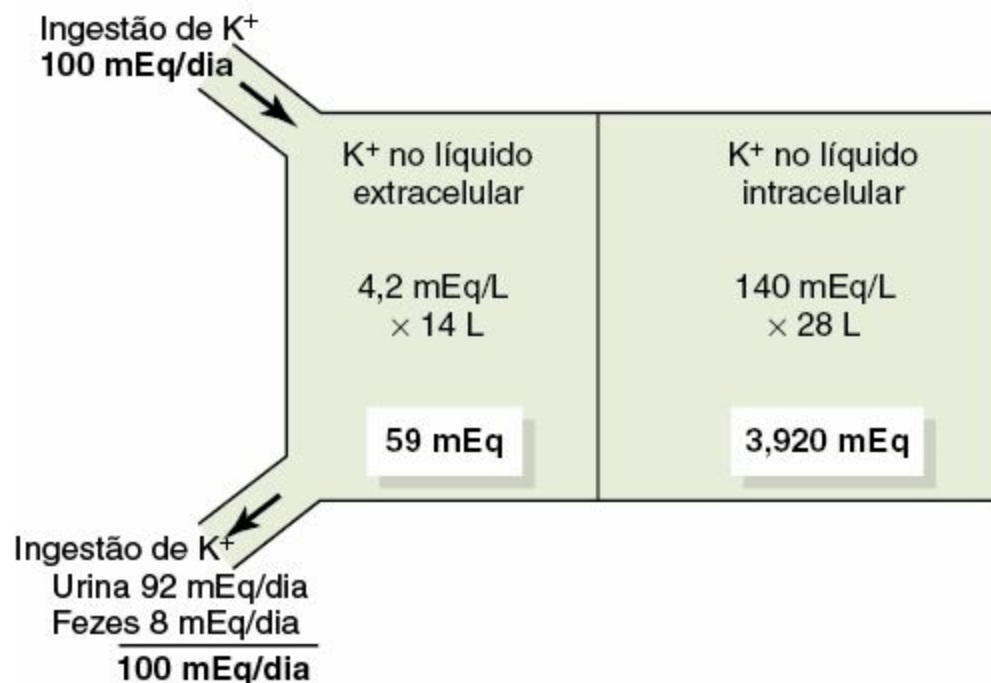



Figura 30-1. Ingestão normal de potássio, sua distribuição nos líquidos corporais e excreção de potássio do corpo.

REGULAÇÃO DA DISTRIBUIÇÃO INTERNA DE POTÁSSIO

Após a ingestão de refeição normal, a concentração de potássio no líquido extracelular aumentaria até um nível letal se o potássio ingerido não fosse rapidamente deslocado para as células. Por exemplo, a absorção de 40 mEq de potássio (a quantidade contida em refeição rica em vegetais e frutas), para o volume de líquido extracelular de 14 litros elevaria sua concentração plasmática para

cerca de 2,9 mEq/L se todo o potássio permanecesse no compartimento extracelular. Por sorte, a maior parte do potássio ingerido se desloca rapidamente para as células até que os rins consigam eliminar o excesso. A Tabela 30-1 resume alguns dos fatores capazes de influenciar a distribuição do potássio entre os compartimentos intra e extracelular.

Tabela 30-1 Fatores que Podem Alterar a Distribuição de Potássio Entre os Líquidos Intra e Extracelulares

Fatores que Desviam o K+ para as Células (Reduzem a [K+] Extracelular)	Fatores que Desviam o K+ para Fora das Células (Aumentam a [K+] Extracelular)
Insulina	Deficiência de insulina (diabetes melito)
Aldosterona	Deficiência de aldosterona (doença de Addison)
Estimulação b-adrenérgica	Bloqueio b-adrenérgico
Alcalose	Acidose
	Lise celular
	Exercício extenuante
	Aumento da osmolaridade do líquido extracelular

A Insulina Estimula a Captação de Potássio para as Células. A insulina é importante para aumentar a captação celular de potássio após a refeição. Em pessoas com deficiência de insulina em razão do diabetes melito, a elevação da concentração plasmática do potássio após a refeição é muito maior que a normal. As injeções de insulina podem ajudar a corrigir a hipercalemia.

A Aldosterona Aumenta a Captação de Potássio para as Células. O aumento da ingestão de potássio também estimula a secreção de aldosterona, o que aumenta sua captação celular. A secreção excessiva de aldosterona (síndrome de Conn) está, quase que invariavelmente, associada à hipocalemia, devido, em parte, ao deslocamento do potássio extracelular para as células. De modo inverso, os pacientes com produção deficiente de aldosterona (doença de Addison), muitas vezes, apresentam hipercalemia clinicamente significativa devido ao acúmulo de potássio no espaço extracelular e à retenção renal desse elemento.

A Estimulação β-adrenérgica Aumenta a Captação Celular de Potássio. A secreção elevada de catecolaminas, especialmente da epinefrina, pode provocar o deslocamento de potássio do líquido extracelular para o intracelular, principalmente pela ativação de receptores b_2-adrenérgicos. Inversamente, o tratamento da hipertensão com bloqueadores dos receptores b-adrenérgicos, como o propranolol, causa a saída de potássio das células, gerando tendência para hipercalemia.

Anormalidades Acidobásicas Podem Causar Alterações da Distribuição do Potássio. A acidose metabólica aumenta a concentração extracelular de potássio, em parte, por provocar a perda de potássio pelas células, enquanto a alcalose metabólica diminui a concentração de potássio

do líquido extracelular. Embora os mecanismos responsáveis pelo efeito da concentração de íons hidrogênio sobre a distribuição interna do potássio não estejam completamente esclarecidos, um efeito da concentração elevada do íon hidrogênio consiste na redução da atividade da bomba de adenosina trifosfatase (ATPase) de sódio-potássio. Essa redução diminui por sua vez a captação celular do potássio e eleva sua concentração extracelular.

A Lise Celular Causa Aumento da Concentração Extracelular de Potássio. À medida que as células são destruídas, a grande quantidade de potássio contida nelas é liberada para o compartimento extracelular. Essa liberação de potássio pode provocar hipercalemia significativa, em casos de extensa destruição tecidual, como ocorre em graves lesões musculares ou em condições de hemólise.

Exercícios Extenuantes Podem Causar Hipercalemia devido à Liberação de Potássio pelo Músculo Esquelético. Durante exercício prolongado, o potássio é liberado pela musculatura esquelética para o líquido extracelular. A hipercalemia costuma ser branda, mas pode ser clinicamente significativa após atividade física intensa, especialmente em pacientes tratados com bloqueadores b-adrenérgicos ou em indivíduos com deficiência de insulina. Em raros casos, a hipercalemia pós-exercício pode ser grave, o suficiente, a ponto de causar toxicidade cardíaca.

O Aumento da Osmolaridade do Líquido Extracelular Ocasiona Redistribuição do Potássio das Células para o Líquido Extracelular. A osmolaridade elevada do líquido extracelular provoca fluxo osmótico da água para fora das células. A desidratação celular aumenta a concentração intracelular do potássio, promovendo sua difusão para fora das células e a consequente elevação de sua concentração no líquido extracelular. A osmolaridade reduzida do líquido extracelular tem o efeito oposto. No diabetes melito, grandes aumentos na glicose plasmática elevam a osmolaridade extracelular, provocando desidratação celular e deslocamento do potássio das células para o líquido extracelular.

VISÃO GERAL DA EXCREÇÃO RENAL DE POTÁSSIO

A excreção renal de potássio é determinada pela soma de três processos renais: (1) a filtração do potássio (filtrado glomerular [FG] multiplicada pela concentração plasmática de potássio); (2) a taxa de reabsorção do potássio pelos túbulos renais; e (3) a taxa de secreção tubular de potássio. A taxa de filtração normal de potássio pelos capilares glomerulares gira em torno de 756 mEq/dia (FG, 180 L/dia multiplicados pela concentração de potássio plasmático, 4,2 mEq/L). Essa taxa de filtração é relativamente constante em pessoas saudáveis, em virtude dos mecanismos autorregulatórios da FG discutidos antes e da precisa regulação da concentração plasmática de potássio. No entanto, a queda

acentuada da FG, em certas doenças renais, pode causar grave acúmulo de potássio e hipercalemia.

A Figura 30-2 resume o controle tubular do potássio em condições normais. Cerca de 65% do potássio filtrado é reabsorvido no túbulo proximal. Os outros 25% a 30% do potássio filtrado são reabsorvidos na alça de Henle, especialmente na parte ascendente espessa onde o potássio é cotransportado de modo ativo, junto com o sódio e o cloreto. Tanto no túbulo proximal quanto na alça de Henle, uma fração relativamente constante da carga filtrada de potássio é reabsorvida. As alterações da reabsorção de potássio nesses segmentos renais podem influenciar sua excreção, mas grande parte da variação diária dessa excreção não se deve às variações da reabsorção no túbulo proximal ou na alça de Henle. Existe também alguma reabsorção de potássio nos túbulos coletores e nos ductos coletores; a quantidade reabsorvida em essas partes do néfron varia em função da ingestão de potássio.

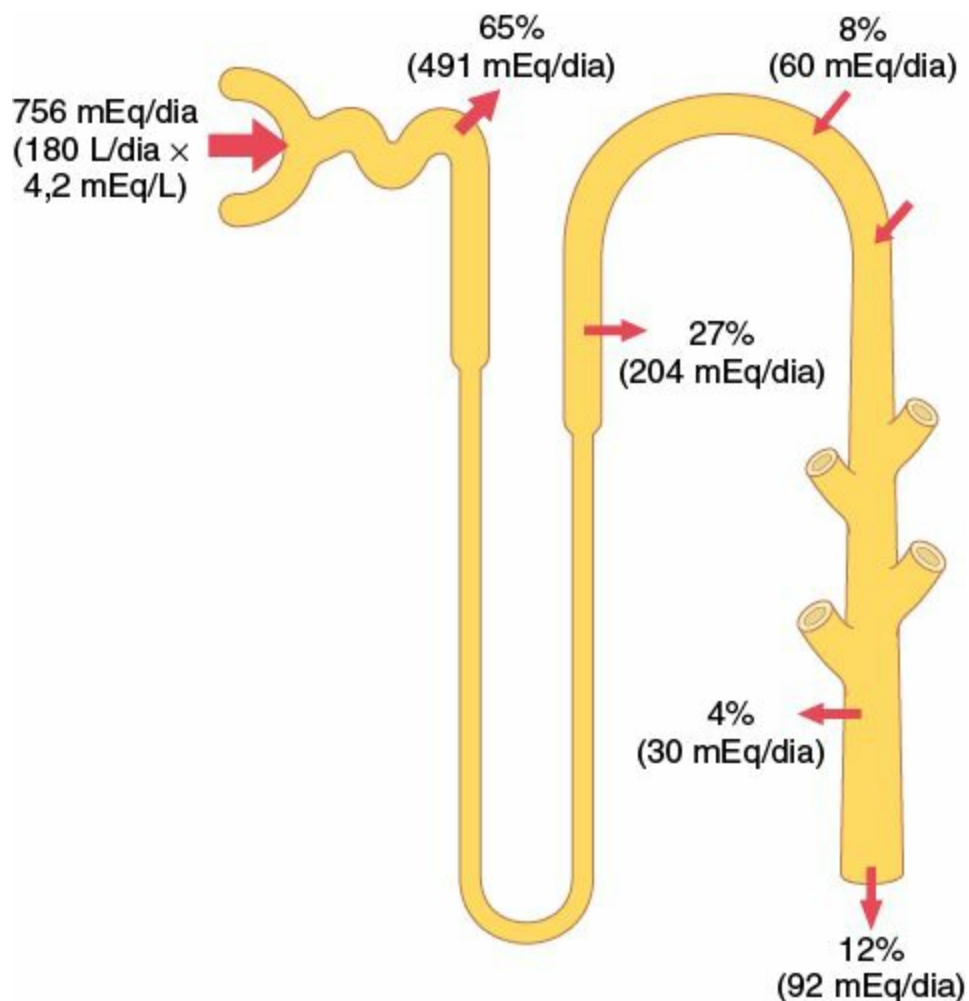



Figura 30-2. Locais nos túbulos renais onde ocorrem a reabsorção e a excreção de potássio. O potássio é reabsorvido, no túbulo proximal e na alça ascendente de Henle, de tal modo que apenas 8% da carga filtrada são distribuídos para o túbulo distal. A secreção de potássio pelas células principais dos túbulos distais finais e ductos coletores soma-se à quantidade distribuída, mas existe alguma reabsorção adicional por parte das células intercaladas; desse modo, a excreção diária oscila em torno de 12% do potássio filtrado nos capilares glomerulares. As porcentagens indicam a quantidade reabsorvida ou secretada da carga filtrada nos diferentes segmentos tubulares.

As Variações Diárias da Excreção de Potássio São Causadas Principalmente por

Alterações da Secreção do Potássio nos Túbulos Distais e Coletores. Os locais mais importantes para regular a excreção de potássio são as células principais dos túbulos coletores corticais e distais finais. Nesses segmentos tubulares, o potássio pode, algumas vezes, ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Com ingestão normal de potássio de 100 mEq/dia, os rins devem excretar cerca de 92 mEq/dia (os 8 mEq restantes são perdidos nas fezes). Cerca de 60 mEq/dia dessa quantidade de potássio são secretados pelos túbulos distais e coletores, contabilizando a maior parte do potássio excretado.

Com grande ingestão de potássio, a excreção extra necessária de potássio é realizada, quase que exclusivamente, pelo aumento de sua secreção pelos túbulos distais e coletores. Na verdade, em pessoas que consomem dietas extremamente ricas em potássio, a excreção de potássio pode ultrapassar sua quantidade no filtrado glomerular, sugerindo a existência de potente mecanismo de secreção.

Quando a ingestão de potássio é baixa, sua secreção pelos túbulos distais e coletores diminui, provocando redução da excreção urinária de potássio. Existe também uma reabsorção efetiva de potássio por parte das células intercaladas nos segmentos distais do néfron, e sua excreção pode cair para menos de 1% do potássio no filtrado glomerular (menos de 10 mEq/dia). Com ingestões de potássio abaixo desse nível, pode ocorrer grave hipocalemia.

Dessa forma, a maior parte da regulação diária da excreção de potássio ocorre nos túbulos coletores corticais distais e finais, onde o potássio pode ser reabsorvido ou secretado, dependendo das necessidades do corpo. Na seção seguinte, consideraremos os mecanismos básicos da secreção de potássio e os fatores reguladores desse processo.

SECREÇÃO DE POTÁSSIO PELAS CÉLULAS PRINCIPAIS DOS TÚBULOS DISTAL FINAL E COLETOR CORTICAL

As células nos túbulos coletores corticais e distais finais que secretam potássio são referidas como *células principais,* constituindo a maioria das células epiteliais nessas regiões. A Figura 30-3 ilustra os mecanismos celulares básicos da secreção de potássio pelas células principais.

A secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular é processada em duas etapas, iniciado pela captação de potássio do interstício para a célula, pela bomba sódio-potássio ATPase presente na membrana basolateral da célula; essa bomba transfere ao mesmo tempo o sódio da célula para o interstício, e o potássio para o interior da célula.

A segunda etapa do processo é a difusão passiva do potássio, do interior da célula para o líquido tubular. A bomba sódio-potássio ATPase gera concentração intracelular elevada do potássio que fornece a força motriz para a difusão passiva de potássio da célula para o lúmen tubular. A membrana luminal das células principais é muito permeável ao potássio, já que existem dois tipos de

canais especiais que permitem que os íons potássio difundam rapidamente através da membrana: (1) os *canais de potássio da medula externa do rim* (*ROMK*) e (2) os *canais de potássio "grandes"* (*BK*) de alta condutância. Os dois tipos de canais de potássio são necessários para uma excreção renal eficaz de potássio, e a sua abundância na membrana luminal é aumentada durante a ingestão elevada de potássio.

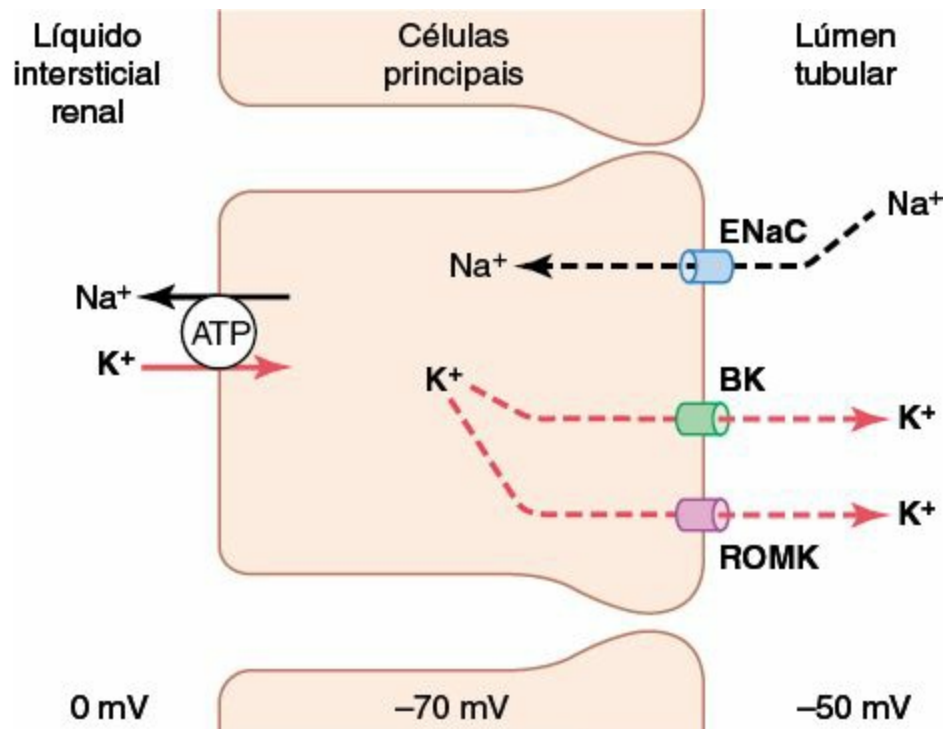



Figura 30-3. Mecanismos de secreção de potássio e de reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos distais e coletores finais. BK, canal de potássio "grande"; ENac, canal epitelial de sódio; ROMK, canal de potássio medular da porção externa renal.

Controle da Secreção de Potássio pelas Células Principais. Os fatores mais importantes que controlam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais e distais finais incluem (1) a atividade da bomba sódio-potássio ATPase; (2) o gradiente eletroquímico para a secreção de potássio do sangue para o lúmen tubular; e (3) a permeabilidade da membrana luminal para o potássio. Esses três determinantes da secreção de potássio são, por sua vez, regulados por vários fatores discutidos adiante.

As Células Intercaladas Podem Reabsorver ou Secretar Potássio. Nas condições associadas a grave depleção de potássio, ocorrem interrupção de sua secreção e, na verdade, reabsorção efetiva nos túbulos coletores distais finais. Essa reabsorção se dá por meio das *células intercaladas tipo A*; embora esse processo reabsortivo não esteja completamente esclarecido, acredita-se que um mecanismo contribuinte seja o transporte pela bomba *hidrogênio-potássio ATPase* situada na membrana luminal (Capítulo 28,Figura 28-13). Essa bomba reabsorve o potássio, em troca dos íons hidrogênio secretados para o lúmen tubular; o potássio, então, se difunde através

da membrana basolateral da célula para o sangue. Esse transportador é necessário para permitir a reabsorção de potássio durante a depleção de potássio do líquido extracelular, mas sob condições normais, ele tem papel pequeno no controle da excreção de potássio.

Quando existe um excesso de potássio nos líquidos corporais, as *células intercaladas tipo B*, na porção final dos túbulos distais e dos túbulos coletores, secretam ativamente potássio no lúmen tubular e apresentam funções opostas às das células tipo A (Capítulo 28, Figura 28-13). O potássio é bombeado para dentro da célula intercalada tipo B, por uma bomba de hidrogênio-potássio ATPase na membrana basolateral, difundindo-se, posteriormente, para o lúmen tubular através dos canais de potássio.

RESUMO DOS GRANDES FATORES QUE REGULAM A SECREÇÃO DE POTÁSSIO

Como a regulação normal da excreção do potássio ocorre, basicamente, como resultado de variações da secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores e distais finais, neste Capítulo discutimos os principais fatores que influenciam a secreção por essas células. Os fatores mais importantes que *estimulam* a secreção do potássio pelas células principais incluem: (1) a concentração elevada de potássio no líquido extracelular; (2) os altos níveis da aldosterona; e (3) o aumento do fluxo tubular.

O fator que *reduz* a secreção do potássio é a elevação da concentração dos íons hidrogênio (acidose).

Aumento na Concentração de Potássio no Líquido Extracelular Estimula a Secreção de Potássio. A secreção do potássio pelos túbulos coletores corticais e distais finais é estimulada diretamente por sua alta concentração extracelular, provocando aumento de sua excreção, como ilustrado na Figura 30-4. Esse efeito é especialmente acentuado quando a concentração de potássio no líquido extracelular sobe acima de 4,1 mEq/L, valor ligeiramente inferior à concentração normal. A concentração plasmática elevada de potássio, portanto, serve como um dos mecanismos mais importantes para elevar sua secreção e regular a concentração do íon potássio no líquido extracelular.

O aumento da ingestão de potássio e da concentração de potássio no líquido extracelular estimula a secreção de potássio por meio de quatro mecanismos:

1. A concentração de potássio elevada no líquido extracelular estimula a bomba sódio-potássio ATPase, aumentando, assim, a captação de potássio através da membrana basolateral. Esse incremento na captação de potássio, por sua vez, eleva a concentração intracelular dos íons potássio, provocando sua difusão pela membrana luminal para o túbulo.

2. A elevação da concentração extracelular de potássio aumenta o gradiente de potássio do líquido intersticial renal para o interior da célula epitelial; isso reduz o extravasamento retrógrado dos íons potássio das células pela membrana basolateral.
3. O aumento da ingestão de potássio estimula a sintese dos canais de potássio e a sua translocação desde o citosol para a membrana luminal o que, por sua vez, eleva a facilidade de difusão do potássio através da membrana.
4. A concentração aumentada de potássio estimula a secreção da aldosterona pelo córtex adrenal, o que estimula ainda mais a secreção de potássio, como discutido a seguir.

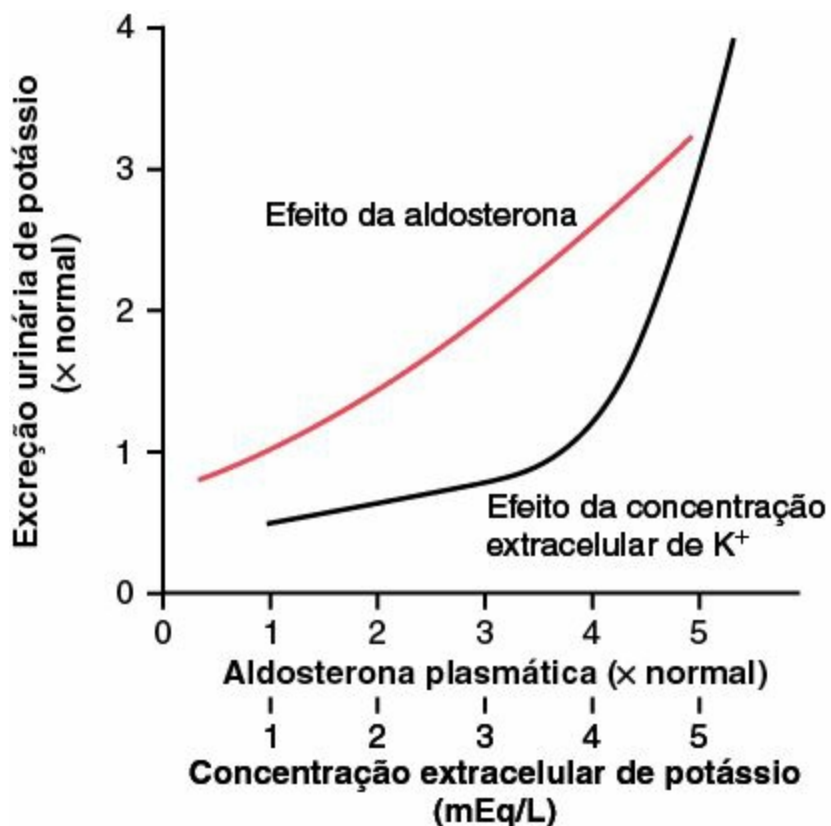



Figura 30-4. Efeitos da concentração plasmática de aldosterona (*linha vermelha*) e da concentração extracelular do íon potássio (*linha preta*) sobre a intensidade da excreção urinária de potássio. Esses fatores estimulam a secreção de potássio pelas células principais dos túbulos coletores corticais. *(Dados de Young DB, Paulsen AW: Interrelated effects of aldosterone and plasma potassium on potassium excretion. Am J Physiol 244:F28, 1983.)*

A Aldosterona Estimula a Secreção de Potássio. A aldosterona estimula a reabsorção ativa dos íons sódio pelas células principais dos túbulos distais e dos ductos coletores finais (Capítulo 28). Esse efeito é mediado pela bomba sódio-potássio ATPase, que transporta sódio para fora da célula, pela membrana celular basolateral, para o líquido intersticial renal, ao mesmo tempo em que bombeia potássio para a célula. Assim, a aldosterona tem também efeito potente para controlar a secreção de potássio pelas células principais.

Um segundo efeito da aldosterona consiste em aumentar o número de canais de potássio na membrana luminal e, portanto, a sua permeabilidade para o potássio, elevando ainda mais a eficácia da aldosterona sobre a estimulação da secreção de potássio. Assim, a aldosterona exerce efeito

potente para aumentar a excreção de potássio, como mostrado na Figura 30-4.

O Aumento da Concentração Extracelular de Íons Potássio Estimula a Secreção de Aldosterona. Nos sistemas de controle por *feedback* negativo, o fator controlado usualmente exerce efeito de *feedback* sobre o controlador. No caso do sistema de controle da aldosterona-potássio, a secreção desse hormônio pela glândula adrenal é fortemente controlada pela concentração de íon potássio no líquido extracelular. A Figura 30-5 mostra que o aumento da concentração plasmática de potássio, de cerca de 3 mEq/L, pode elevar a concentração plasmática da aldosterona do valor de aproximadamente 0 para 60 ng/100 mL, concentração quase 10 vezes a normal.

O efeito da concentração dos íons potássio na estimulação da secreção de aldosterona faz parte do potente sistema de *feedback* para regular a excreção de potássio, como mostrado na Figura 30-6. Nesse sistema de *feedback,* o aumento da concentração plasmática de potássio estimula a secreção da aldosterona e, consequentemente, eleva o nível sanguíneo desse hormônio (bloco 1). A elevação da aldosterona sanguínea, então, provoca aumento acentuado da excreção de potássio pelos rins (bloco 2). Em seguida, essa excreção renal aumentada de potássio reduz a concentração de potássio no líquido extracelular de volta ao normal (círculo 3 e bloco 4). Assim, esse mecanismo de *feedback* atua de modo sinérgico com o efeito direto da concentração extracelular elevada do potássio, aumentando a excreção de potássio nos casos de ingestão elevada (Figura 30-7).

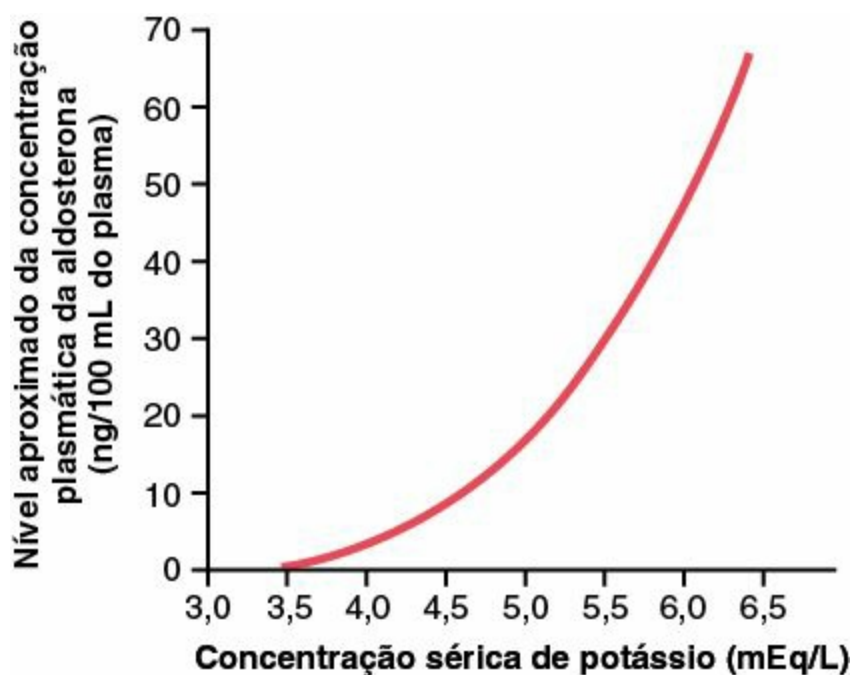



Figura 30-5. Efeito da concentração do íon potássio no líquido extracelular sobre a concentração plasmática de aldosterona. Note que pequenas alterações da concentração de potássio provocam grandes mudanças na concentração de aldosterona.

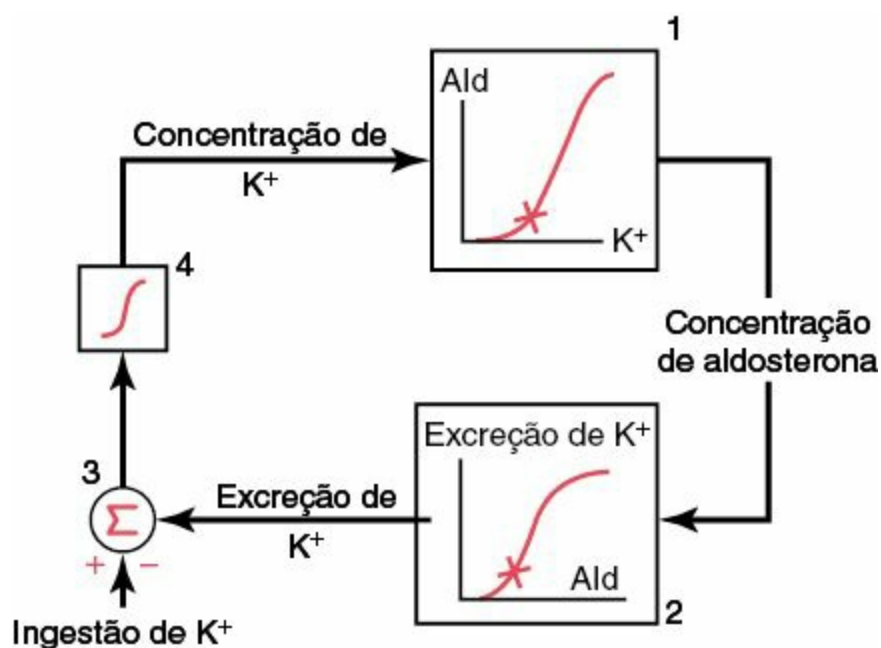



Figura 30-6. Mecanismo básico de *feedback* para o controle da concentração de potássio no líquido extracelular pela aldosterona (*Ald*).

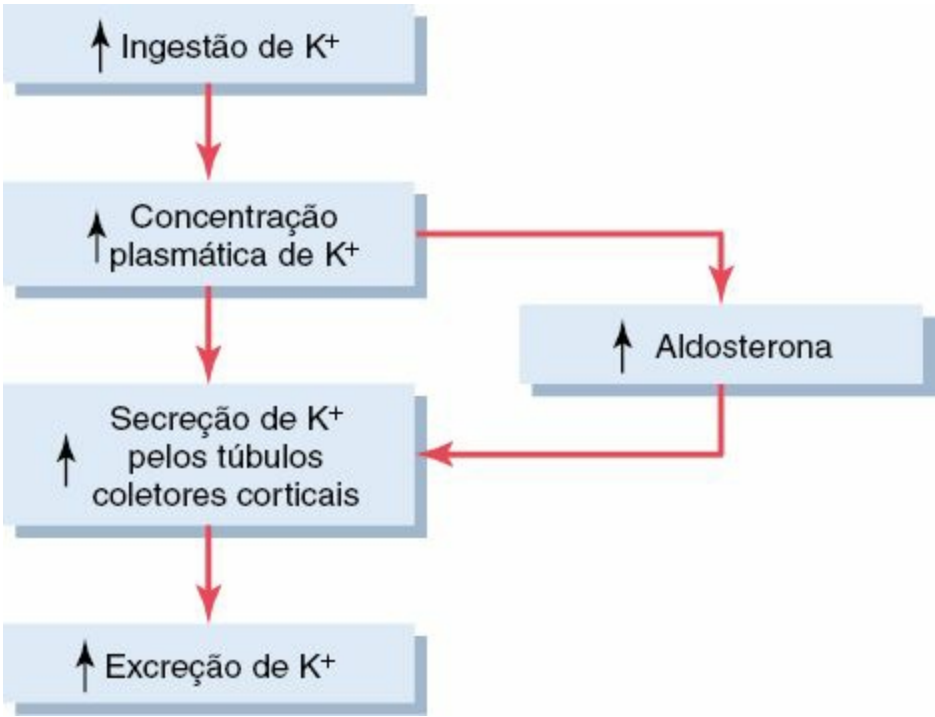



Figura 30-7. Mecanismos primários pelos quais a alta ingestão de potássio aumenta sua própria excreção. Note que a concentração plasmática elevada de potássio aumenta, de forma direta, sua secreção pelos túbulos coletores corticais, e indiretamente por elevar a concentração plasmática da aldosterona.

O Bloqueio do Sistema de Feedback da Aldosterona Provoca Intenso Comprometimento do Controle da Concentração de Potássio. Na ausência da secreção de aldosterona, como ocorre em pacientes com a doença de Addison, a secreção renal de potássio é prejudicada, fazendo com que sua concentração, no líquido extracelular, se eleve a níveis perigosamente altos. De modo inverso, em caso de secreção excessiva de aldosterona (aldosteronismo primário), a secreção de potássio fica muito elevada, provocando a perda de

potássio pelos rins e levando à hipocalemia.

Em adição a seu efeito estimulante sobre a secreção renal de potássio, a aldosterona também aumenta a captação celular de potássio, o que contribui para o potente sistema de *feedback* aldosterona-potássio, discutido previamente.

A importância quantitativa especial do sistema de *feedback* da aldosterona no controle da concentração de potássio é mostrada na Figura 30-8. Nesse experimento, aumentou-se a ingestão de potássio em quase sete vezes, em cães submetidos a duas situações: (1) sob condições normais; e (2) após bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona, pela remoção das glândulas adrenais e colocando-se os animais sob regime de infusão fixa da aldosterona, de modo que não ocorresse variação da concentração plasmática do hormônio quando se modificava a ingestão de potássio.

Note que, nos animais normais, o aumento em sete vezes da ingestão de potássio só ocasionou pequena elevação da concentração de potássio no plasma, de 4,2 a 4,3 mEq/L. Desse modo, quando o sistema de *feedback* da aldosterona está atuando normalmente, existe controle preciso da concentração de potássio, a despeito de grandes alterações de sua ingestão.

Quando o sistema de *feedback* da aldosterona estava bloqueado, aumentos semelhantes da ingestão de potássio provocaram elevação muito maior da concentração de potássio no plasma, de 3,8 para quase 4,7 mEq/L. Assim, o controle da concentração de potássio fica muito comprometido nos casos de bloqueio do sistema de *feedback* da aldosterona. Nos seres humanos com funcionamento deficiente dos sistemas de *feedback* da aldosterona, como ocorre em pacientes com aldosteronismo primário (excesso do hormônio) ou na doença de Addison (deficiência do hormônio), há deficiência semelhante da regulação de potássio.

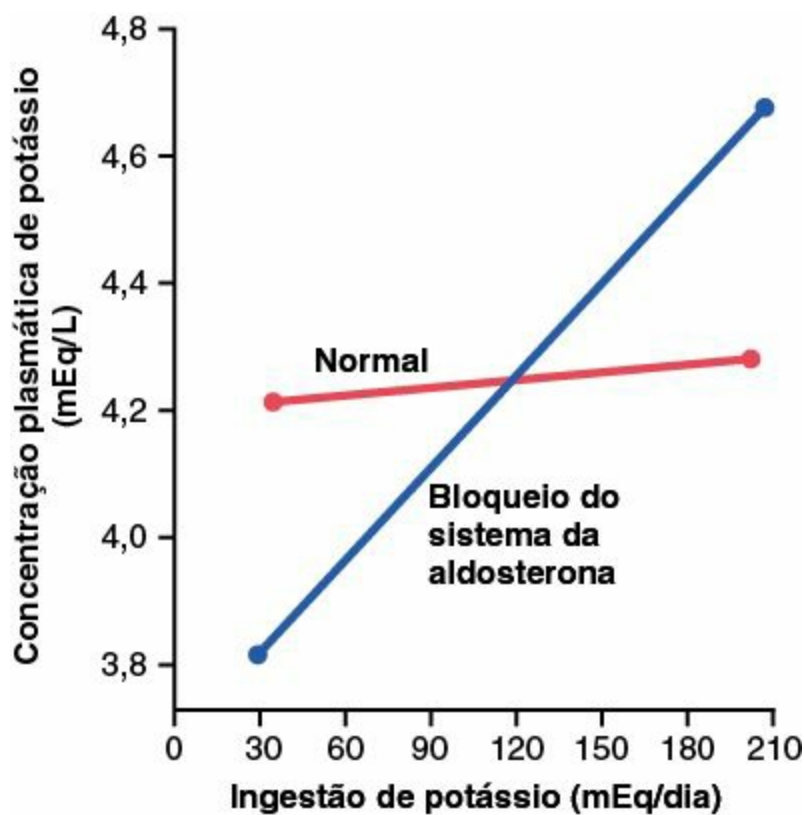



Figura 30-8. Efeito de grandes alterações da ingestão de potássio sobre a concentração de potássio no plasma, sob condições normais (*linha vermelha*) e após o bloqueio por *feedback* da aldosterona (*linha azul*). Note que após o bloqueio do sistema da aldosterona a regulação da concentração de potássio ficou muito prejudicada. *(Cortesia do Dr. David B. Young.)*

O Aumento da Taxa de Fluxo Tubular Distal Estimula a Secreção de Potássio. A elevação do fluxo tubular distal, como ocorre nos casos de expansão de volume, de ingestão aumentada de sódio ou de terapia com alguns diuréticos, estimula a secreção de potássio (Figura 30-9). De modo inverso, a redução do fluxo tubular distal, como a causada pela depleção de sódio, diminui a secreção de potássio.

O efeito do fluxo tubular, na secreção de potássio, pelos túbulos coletores e distais é fortemente influenciado pela ingestão de potássio. Quando a ingestão de potássio é alta, o fluxo tubular tem efeito muito maior no estímulo da secreção de potássio do que quando a ingestão de potássio é baixa (Figura 30-9).

Existem dois efeitos de um fluxo de grande volume, que elevam a secreção de potássio:

1. Quando o potássio é secretado para o líquido tubular, sua concentração luminal aumenta, diminuindo a força motriz da difusão de potássio através da membrana luminal. Em casos de aumento do fluxo tubular, o potássio secretado flui livre e continuamente pelo túbulo, minimizando o aumento de sua concentração tubular e a secreção efetiva de potássio aumenta.
2. Uma velocidade de fluxo tubular elevada também aumenta o número de canais BK na membrana luminal. Embora os canais BK sejam normalmente quiescentes, eles tornam-se ativos em resposta a aumentos na velocidade de fluxo, dessa forma elevando, enormemente, a condutância do potássio através da membrana luminal.

O efeito do fluxo tubular aumentado é especialmente importante para ajudar a manter a excreção normal de potássio, durante as variações da ingestão de sódio. Em casos de alta ingestão de sódio, por exemplo, ocorre redução da secreção da aldosterona; essa secreção reduzida, por sua vez, tende a diminuir a secreção de potássio e, consequentemente, reduz sua excreção urinária. Contudo, a ocorrência de fluxo tubular distal aumentado, provocada pela elevada ingestão de sódio, tende a elevar a secreção de potássio (Figura 30-10), como discutido no parágrafo precedente. Assim, os dois efeitos da alta ingestão de sódio, secreção reduzida de aldosterona e aumento do fluxo tubular, contrabalançam-se mutuamente, resultando em pequena alteração na excreção de potássio. Do mesmo modo, há apenas alteração discreta da excreção de potássio com baixa ingestão do sódio, em decorrência dos efeitos compensatórios da alta secreção da aldosterona e do fluxo tubular reduzido sobre a secreção de potássio.

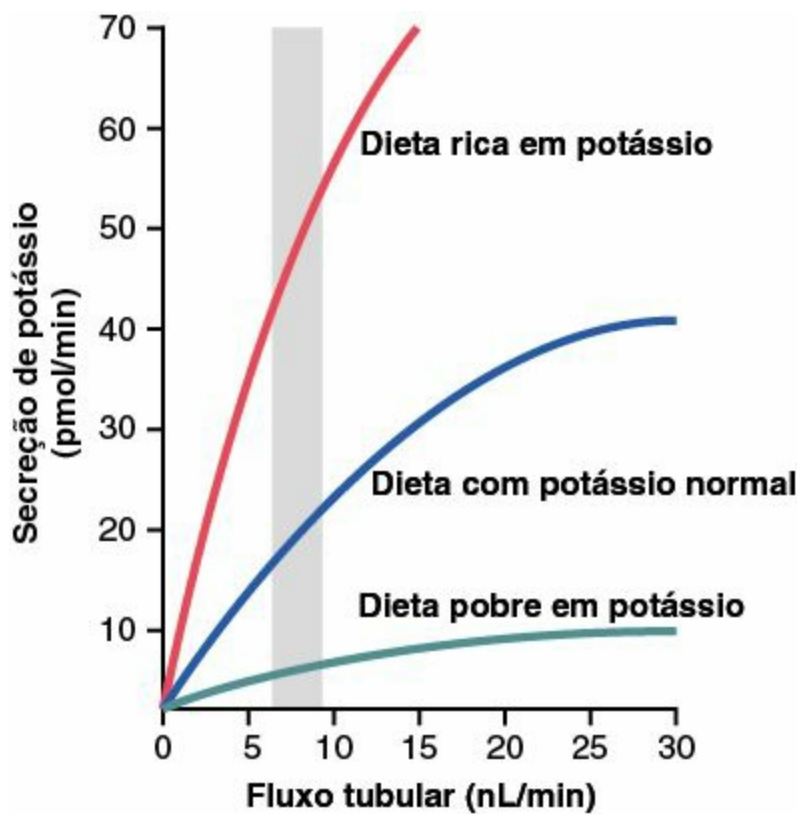



Figura 30-9. Relação entre o fluxo, pelos túbulos coletores corticais e a secreção de potássio e o efeito das variações na entrada de potássio. Notar que a alta ingestão de potássio na dieta acelera muito o efeito, do fluxo tubular aumentado, de promover maior secreção de potássio. A barra sombreada representa, aproximadamente, o fluxo tubular normal na maioria das condições fisiológicas. (*Dados de Malnic G, Berliner RW, Giebisch G: Flow dependence of K^+ secretion in cortical distal tubes of the rat. Am J Physiol 256:F932, 1989.)*

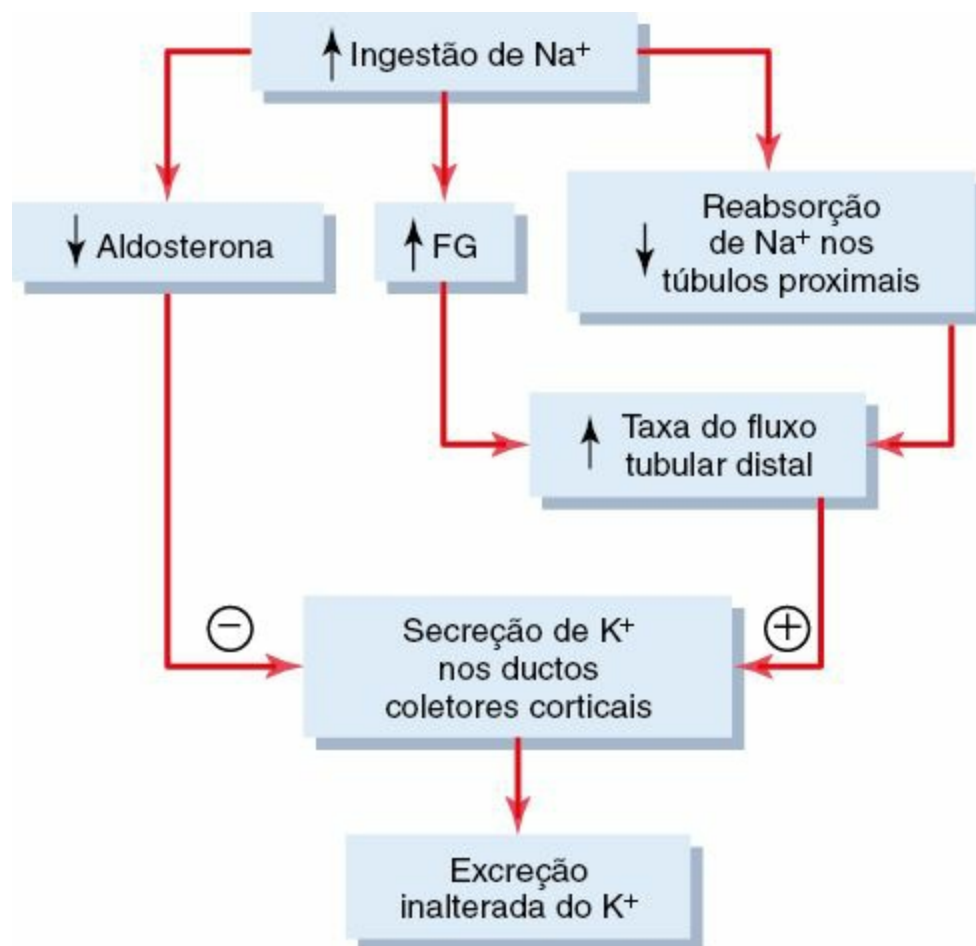



Figura 30-10. Efeito da alta ingestão de sódio sobre a excreção renal de potássio. Observe a redução da concentração plasmática de aldosterona, com dieta com alto teor de sódio, o que tende a diminuir a secreção de potássio pelos túbulos coletores corticais. Contudo, a dieta com altos níveis de sódio aumenta, simultaneamente, a distribuição de líquido para o ducto coletor cortical, o que tende a elevar a secreção de potássio. Os efeitos opostos da dieta rica em sódio se contrabalançam mutuamente, só ocorrendo pequena alteração da excreção de potássio.

A Acidose Aguda Reduz a Secreção de Potássio. O aumento agudo da concentração dos íons hidrogênio no líquido extracelular (acidose) diminui a secreção de potássio, enquanto a redução da concentração de íons hidrogênio (alcalose) tem o efeito oposto. O mecanismo primário, pelo qual a concentração elevada dos íons hidrogênio inibe a secreção do potássio, se dá por meio da diminuição da atividade da bomba sódio-potássio ATPase. Essa redução, por sua vez, diminui a concentração intracelular de potássio e sua subsequente difusão passiva através da membrana luminal para o túbulo. A acidose também pode reduzir o número de canais de potássio na membrana luminal.

Em casos de acidose mais prolongada, com alguns dias de duração, acontece aumento da excreção urinária de potássio. O mecanismo desse efeito se deve, em parte, ao efeito da acidose crônica de inibir a reabsorção da água e de cloreto de sódio nos túbulos proximais, o que aumenta o volume distal, estimulando, assim, a secreção de potássio. Esse efeito supera o efeito inibitório dos íons hidrogênio sobre a bomba sódio-potássio ATPase. *Dessa forma, a acidose crônica causa perda de potássio, enquanto a acidose aguda produz redução da excreção de potássio.*

Efeitos Benéficos de Dieta Rica em Potássio e Pobre em Sódio

Por quase toda a história humana, a dieta típica tem sido pobre em sódio e com alto teor de potássio, em comparação à dieta moderna típica. Em populações isoladas que não experimentaram industrialização, tais como a vida da tribo ianomâmi na Amazônia, do norte do Brasil, a ingestão de sódio pode ser tão baixa quanto 10 a 20 mmol/dia, enquanto a ingestão de potássio pode ser tão elevada quanto 200 mmol/dia. Isso em razão consumo de dieta contendo grandes quantidades de frutas, vegetais e alimentos não processados. Populações, que consomem esse tipo de dieta, geralmente não experienciam aumentos da pressão sanguínea relacionados com a idade e os distúrbios cardiovasculares.

Com a industrialização e o aumento do consumo de alimentos processados, os quais geralmente são ricos em sódio e pobres em potássio, houve aumento comsiderável da ingestão de sódio e decréscimo da ingestão de potássio. Na maioria dos países industrializados, a média do consumo de potássio está entre 30 e 70 mmol/dia, enquanto a média da ingestão de sódio fica entre 140 e 180 mmol/dia.

Estudos experimentais e clínicos mostraram que a combinação da alta ingestão de sódio com baixa ingestão de potássio aumenta o risco de hipertensão e doenças cardiovasculares e renais associadas. A dieta rica em potássio, no entanto, parece proteger de efeitos adversos da dieta rica em sódio, reduzindo a pressão sanguínea e o risco de infarto, distúrbios da artéria coronariana e distúrbios renais. Os efeitos benéficos do aumento da ingestão de potássio são especialmente aparentes quando combinados a dieta pobre em sódio.

As diretrizes alimentares publicadas por várias organizações internacionais recomendam redução da ingestão de cloreto de sódio para cerca de 65 mmol/dia (correspondendo a 1,5 g/dia de cloreto de sódio), enquanto a ingestão de potássio deve aumentar para 120 mmol/dia (4,7 g/dia), para adultos saudáveis.

CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL DE CÁLCIO E DA CONCENTRAÇÃO DE ÍON CÁLCIO EXTRACELULAR

Os mecanismos de regulação da concentração de íons cálcio são discutidos, em detalhes, no Capítulo 80, em conjunto com a endocrinologia dos hormônios reguladores do cálcio, o paratormônio (PTH) e a calcitonina. Por esse motivo, a discussão sobre a regulação dos íons cálcio, neste Capítulo, é resumida.

A concentração de íons cálcio no líquido extracelular normalmente permanece estreitamente controlada dentro de alguns pontos percentuais de seu nível normal de 2,4 mEq/L. Quando a concentração iônica de cálcio diminui (*hipocalcemia*), a excitabilidade das células nervosas e musculares aumenta de forma acentuada, podendo resultar, nos casos extremos, em *tetania hipocalcêmica*. Essa condição clínica se caracteriza por contrações espásticas da musculatura esquelética. A *hipercalcemia* (concentração elevada do cálcio) deprime a excitabilidade neuromuscular e pode causar arritmias cardíacas.

Cerca de 50% do cálcio *total* presente no plasma (5 mEq/L) estão na forma ionizada, que representa a forma biologicamente ativa nas membranas celulares. O restante está ligado às proteínas plasmáticas (em torno de 40%) ou complexadas na forma não ionizada, com ânions como fosfato e citrato (em torno de 10%).

As alterações da concentração de íons hidrogênio no plasma podem influenciar o grau de ligação do cálcio com as proteínas plasmáticas. Em casos de acidose, há união de menor quantidade de

cálcio às proteínas plasmáticas. Na alcalose, no entanto, tem-se o efeito oposto, e grande quantidade de cálcio se liga às proteínas plasmáticas. Assim, os *pacientes com alcalose são mais suscetíveis à tetania hipocalcêmica*.

Como ocorre com outras substâncias no corpo, a ingestão de cálcio deve ser equilibrada com a perda efetiva de cálcio a longo prazo. Ao contrário do que acontece com os íons sódio e cloreto, entretanto, grande parte da excreção de cálcio ocorre pelas fezes. A ingestão usual dietética de cálcio oscila em torno de 1.000 mg/dia, com excreção de aproximadamente 900 mg/dia nas fezes. Sob certas condições, a excreção fecal do cálcio pode ser maior que sua ingestão, por ele também poder ser secretado para o lúmen intestinal. Assim, o trato gastrointestinal e os mecanismos reguladores que influenciam a absorção e a secreção de cálcio têm participação importante na homeostasia do -cálcio, como discutido no Capítulo 80.

Quase todo o cálcio no corpo (99%) está armazenado no osso, com apenas 0,1% no líquido extracelular e 1% no líquido intracelular e organelas celulares. Como resultado, o osso atua como grande reservatório para o armazenamento de cálcio e como fonte de cálcio quando sua concentração no líquido extracelular tende a baixar.

Um dos reguladores mais importantes da captação e da liberação de cálcio pelo osso é o PTH. Quando a concentração de cálcio no líquido extracelular cai até níveis abaixo do normal, as glândulas paratireoides são diretamente estimuladas pelos baixos níveis de cálcio, para promover aumento da secreção do PTH. Esse hormônio, portanto, atua de forma direta sobre os ossos, aumentando a reabsorção de sais ósseos (liberação de sais pelos ossos) e, como consequência, libera grande quantidade de cálcio no líquido extracelular, restabelecendo os níveis normais de cálcio. Quando a concentração de íons cálcio está elevada, a secreção do PTH diminui, ocorrendo reabsorção óssea quase nula; em vez disso, o excesso de cálcio é depositado nos ossos pela neoformação óssea. Dessa maneira, a regulação diária da concentração de íons cálcio é mediada, em grande parte, pelos efeitos do PTH sobre a reabsorção óssea.

Todavia, os ossos contêm suprimento inesgotável de cálcio. Em períodos longos, a ingestão de cálcio deve ser equilibrada com sua excreção pelo trato gastrointestinal e pelos rins. Nesses dois locais do corpo, o regulador mais importante da reabsorção de cálcio é também o PTH. *Desse modo, o PTH regula a concentração plasmática do cálcio por meio de três efeitos básicos: (1) por estimular a reabsorção óssea; (2) por promover a ativação da vitamina D, que aumenta a reabsorção intestinal de cálcio; e (3) por aumentar, diretamente, a reabsorção de cálcio nos túbulos renais* (Figura 30-11). O controle da reabsorção gastrointestinal do cálcio e as trocas de cálcio com o osso são discutidos em outro local. O restante desta seção enfoca os mecanismos controladores da excreção renal de cálcio.

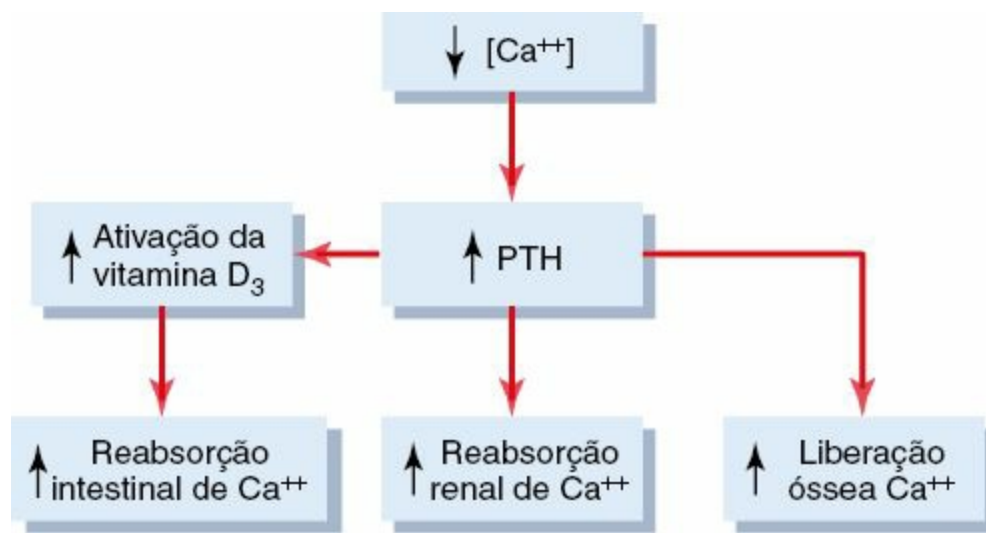



Figura 30-11. Respostas compensatórias à queda da concentração plasmática de cálcio ionizado mediadas pelo paratormônio (*PTH*) e pela vitamina D.

CONTROLE DA EXCREÇÃO DE CÁLCIO PELOS RINS

O cálcio é filtrado e reabsorvido nos rins, mas não é secretado. Sua excreção renal é calculada da seguinte forma:

$$\text{Excreção renal de cálcio} = \text{Cálcio filtrado} - \text{Cálcio reabsorvido}$$

Apenas 60% do cálcio plasmático são ionizados, enquanto o restante, 40%, fica ligado às proteínas plasmáticas e 10% complexados com ânions, tais como o fosfato. Assim, apenas 60% do cálcio plasmático podem ser filtrados pelo glomérulo. Normalmente, cerca de 99% do cálcio filtrado são reabsorvidos pelos túbulos, com excreção de apenas 1%. Aproximadamente 65% do cálcio filtrado são reabsorvidos no túbulo proximal, 25% a 30% na alça de Henle, e 4% a 9% nos túbulos distais e coletores. Esse padrão de reabsorção é semelhante ao do sódio.

Como acontece com outros íons, a excreção de cálcio é ajustada para atender às necessidades do corpo. Com aumento da ingestão de cálcio, também há elevação da excreção de cálcio, apesar de muito desse aumento na ingestão ser eliminado nas fezes. Com a depleção de cálcio, a excreção de cálcio pelos rins diminui como resultado da maior reabsorção tubular.

Reabsorção Tubular Proximal de Cálcio. Grande parte da reabsorção de cálcio no túbulo proximal acontece pela via paracelular, dissolvido em água e carregado com o líquido reabsorvido à medida que flui entre as células. Apenas cerca de 20% da reabsorção tubular proximal de cálcio ocorrem pela via transcelular, em duas etapas: (1) difusão de cálcio do lúmen tubular para a célula, estabelecida pelo gradiente eletroquímico devido à concentração muito maior de cálcio no lúmen tubular, em comparação com o citoplasma da célula epitelial, e porque o interior da célula tem carga negativa em relação ao lúmen tubular; e (2) o cálcio sai da célula pela membrana basolateral, por

meio de uma bomba de cálcio-ATPase e pelo contratransportador de sódio-cálcio (Figura 30-12).

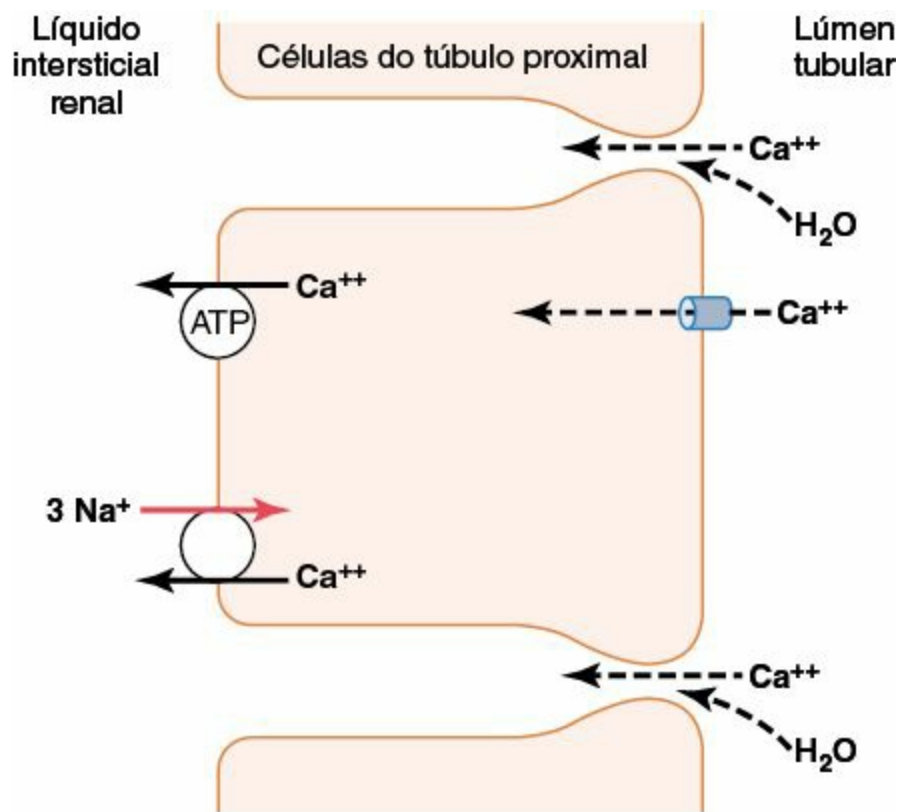



Figura 30-12. Mecanismos da reabsorção de cálcio, pelas vias paracelular e transcelular, nas células do túbulo proximal.

Alça de Henle e Reabsorção de Cálcio no Túbulo Distal. Na alça de Henle, a reabsorção de cálcio é restrita à parte ascendente espessa. Cerca de 50% da reabsorção de cálcio na porção ascendente espessa ocorrem pela via paracelular por difusão passiva, devido à pequena carga positiva do lúmen tubular em relação ao líquido intersticial. Os 50% remanescentes da reabsorção de cálcio na parte ascendente espessa ocorrem por via transcelular, processo que é estimulado pelo PTH.

No túbulo distal, a reabsorção de cálcio ocorre quase que inteiramente por transporte ativo através da membrana celular. O mecanismo para esse transporte ativo é similar ao do túbulo proximal e da parte ascendente espessa, e envolve difusão pela membrana luminal pelos canais de cálcio, saindo pela membrana basolateral, por meio de bomba cálcio-ATPase, assim como pelo mecanismo de contratransporte de sódio-cálcio. Nesse segmento, bem como na alça de Henle, o PTH estimula a reabsorção de cálcio. A vitamina D (calcitriol) e a calcitonina também estimulam a reabsorção de cálcio na parte ascendente espessa da alça de Henle e no túbulo distal, apesar de esses hormônios não serem tão importantes, quantitativamente, quanto a PTH na redução de excreção renal de cálcio.

Fatores que Regulam a Reabsorção Tubular de Cálcio. Um dos principais controladores da reabsorção tubular renal de cálcio é o PTH. Níveis elevados desse hormônio estimulam a reabsorção de cálcio nas alças ascendentes espessas de Henle e nos túbulos distais, o que reduz sua

excreção urinária. De modo inverso, a redução do PTH promove a excreção de cálcio por diminuir sua reabsorção nas alças de Henle e nos túbulos distais.

No túbulo proximal, a reabsorção de cálcio usualmente se equipara à reabsorção de sódio e de água e é independente do PTH. Assim, nos casos de expansão do volume extracelular ou de aumento da pressão arterial — ambos diminuem a reabsorção proximal de sódio e de água — há também redução da reabsorção do cálcio e, consequentemente, elevação da excreção urinária de cálcio. De modo oposto, com a contração do volume extracelular ou queda da pressão sanguínea, a excreção de cálcio diminui, primariamente, em função do aumento da reabsorção tubular proximal.

Outro fator que influencia a reabsorção do cálcio é a concentração plasmática de fosfato. Elevação do fosfato plasmático estimula o PTH, o que aumenta a reabsorção do cálcio pelos túbulos renais e, desse modo, reduz a excreção de cálcio. No caso de redução da concentração plasmática do fosfato, ocorre o oposto.

A reabsorção de cálcio é também estimulada pela acidose metabólica e inibida pela alcalose metabólica. Assim, a acidose tende a aumentar a excreção de cálcio, enquanto a alcalose tende a reduzir a excreção de cálcio. Grande parte dos efeitos da concentração dos íons hidrogênio sobre a excreção de cálcio tem origem nas variações da reabsorção de cálcio no túbulo distal.

Resumo dos fatores conhecidos por influenciarem a excreção do cálcio pelos túbulos renais é mostrado na Tabela 30-2.

Tabela 30-2 Fatores que Alteram a Excreção Renal de Cálcio

↓ **Excreção de Cálcio**	↑ **Excreção de Cálcio**
↑ Paratormônio (PTH)	↓ PTH
↓ Volume de líquido extracelular	↑ Volume de líquido extracelular
↓ Pressão sanguínea	↑ Pressão sanguínea
↑ Fosfato plasmático	↓ Fosfato plasmático
Alcalose metabólica	Acidose metabólica
Vitamina D_3	

REGULAÇÃO DA EXCREÇÃO RENAL DE FOSFATO

A excreção de fosfato pelos rins é controlada primariamente por mecanismo de extravasamento, explicado a seguir: os túbulos renais têm transporte máximo normal para a reabsorção de fosfato de cerca de 0,1 mmol/min. Quando existe quantidade de fosfato inferior a essa no filtrado glomerular, basicamente *todo* o fosfato filtrado é reabsorvido. Em presença de quantidade maior, o *excesso* é excretado. Por conseguinte, o fosfato normalmente começa a vazar para a urina quando sua concentração no líquido extracelular é maior que o limiar de cerca de 0,8 mM/L, o que resulta em

carga tubular de fosfato de aproximadamente 0,1 mmol/min, admitindo-se FG de 125 mL/min. Como a maioria das pessoas ingere quantidades abundantes de fosfato por meio dos produtos derivados do leite e da carne, a concentração de fosfato, em geral, é mantida acima de 1 mM/L, nível em que ocorre excreção contínua de fosfato pela urina.

O túbulo proximal, nas condições normais, reabsorve 75% a 80% do fosfato filtrado. O túbulo distal reabsorve cerca de 10% da carga filtrada, e apenas frações diminutas são reabsorvidas na alça de Henle, nos túbulos e ductos coletores. Apenas cerca de 10% do fosfato filtrado são excretados na urina.

No túbulo proximal, a reabsorção de fosfato ocorre, principalmente, pela via transcelular. O fosfato entra na célula a partir do lúmen, por cotransportador de sódio-fosfato, e sai da célula pela membrana basolateral por um processo que não é bem compreendido, mas que pode envolver mecanismo de contratransporte, no qual o fosfato é trocado por um ânion.

Mudanças na capacidade reabsortiva de fosfato tubular podem também ocorrer em diferentes condições e influenciar a excreção de fosfato. Por exemplo, dieta pobre em fosfato pode aumentar, ao longo do tempo, o transporte reabsortivo máximo para o fosfato, reduzindo, assim, a tendência de o fosfato transbordar para a urina.

O PTH pode ter participação significativa na regulação da concentração de fosfato, mediante dois efeitos: (1) o PTH provoca a reabsorção óssea, lançando grandes quantidades de íons fosfato, provenientes dos sais ósseos, no líquido extracelular; e (2) o PTH diminui o transporte máximo de fosfato pelos túbulos renais, ocorrendo perda de maior proporção de fosfato na urina. *Assim, sempre que o PTH plasmático estiver aumentado, ocorrerão diminuição da reabsorção tubular de fosfato e maior excreção de fosfato.* Essas inter-relações entre o fosfato, o PTH e o cálcio são discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 80.

CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL DE MAGNÉSIO E DA CONCENTRAÇÃO DO ÍON MAGNÉSIO EXTRACELULAR

Mais da metade do magnésio no corpo está armazenada nos ossos. Praticamente, todo o restante fica nas células, existindo menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração plasmática total de magnésio oscile em torno de 1,8 mEq/L, mais da metade dessa quantidade está ligada às proteínas plasmáticas. Assim, a concentração ionizada livre de magnésio é de apenas cerca de 0,8 mEq/L.

A ingestão diária normal de magnésio é de aproximadamente 250 a 300 mg/dia, mas apenas cerca da metade dessa quantidade é absorvida pelo trato gastrointestinal. Para manter o equilíbrio do magnésio, os rins devem excretar essa quantidade absorvida, ou seja, 125 a 150 mg/dia. Normalmente, os rins excretam cerca de 10% a 15% do magnésio presente no filtrado glomerular.

A excreção renal de magnésio pode aumentar, de modo acentuado, durante o excesso de magnésio

ou diminuir até quase zero na sua depleção. Como o magnésio participa de muitos processos bioquímicos no corpo, incluindo a ativação de inúmeras enzimas, sua concentração deve ser estreitamente regulada.

A regulação da excreção de magnésio é realizada, em sua maior parte, pela variação de sua reabsorção tubular. O túbulo proximal, usualmente, só reabsorve 25% do magnésio filtrado. O principal local de reabsorção é a alça de Henle, onde ocorre a reabsorção de aproximadamente 65% da carga filtrada de magnésio. Apenas quantidade pequena (em geral, menos de 5%) do magnésio filtrado é reabsorvida pelos túbulos distais e coletores.

Os mecanismos reguladores da excreção de magnésio não são bem compreendidos, mas os seguintes distúrbios causam elevação de sua excreção: (1) concentração elevada de magnésio no líquido extracelular; (2) expansão do volume extracelular; e (3) concentração aumentada de cálcio no líquido extracelular.

INTEGRAÇÃO DOS MECANISMOS RENAIS PARA O CONTROLE DO LÍQUIDO EXTRACELULAR

O volume do líquido extracelular é determinado, principalmente, pelo equilíbrio entre a entrada e a saída de água e sal. Em muitos casos, a ingestão de água e sal é ditada por hábitos pessoais e não por mecanismos de controle fisiológico. Dessa forma, a responsabilidade da regulação do volume extracelular é frequentemente atribuída aos rins, que devem adaptar suas excreções de sal e água às suas ingestões, sob condições estáveis.

Ao discutir a regulação do volume do líquido extracelular, também são levados em conta os fatores reguladores da quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, já que as alterações do conteúdo extracelular do cloreto de sódio, usualmente, produzem modificações paralelas no volume do líquido extracelular, desde que os mecanismos do hormônio antidiurético (ADH) e da sede também estejam operantes. Quando os mecanismos ADH-sede estão funcionando normalmente, a variação da quantidade do cloreto de sódio no líquido extracelular será compensada por variação semelhante do teor de água extracelular, de modo que a manutenção da osmolalidade e da concentração de sódio seja relativamente constante.

A INGESTÃO E A EXCREÇÃO DE SÓDIO SÃO equilibradas EM CONDIÇÕES DE ESTADO ESTACIONÁRIO

Consideração importante no controle geral da excreção de sódio — ou na excreção da maioria dos eletrólitos — está no fato de que, no estado estável, a excreção renal é determinada pela ingestão. Para a manutenção da vida, a pessoa deve excretar, a longo prazo, quase exatamente a mesma

quantidade de sódio que foi ingerida. Por conseguinte, mesmo com distúrbios causadores de importantes alterações da função renal, o equilíbrio entre a entrada e a saída de sódio é restabelecido em poucos dias.

Se os distúrbios da função renal não forem muito graves, o equilíbrio do sódio pode ser alcançado, principalmente, por meio de ajustes intrarrenais, com alterações mínimas do volume do líquido extracelular ou por outros ajustes sistêmicos. Entretanto, quando os distúrbios renais são graves e as compensações intrarrenais estão exauridas, devem ser ativados ajustes sistêmicos, tais como alterações da pressão sanguínea, dos hormônios circulantes e da atividade do sistema nervoso simpático.

Esses ajustes podem ser custosos, em termos da homeostasia global, por causarem outras alterações no corpo, possivelmente danosas, a longo prazo. Por exemplo, a função renal comprometida pode levar ao aumento da pressão sanguínea, que, por sua vez, auxilia na manutenção da excreção normal de sódio. A longo prazo, a pressão arterial elevada pode causar danos aos vasos sanguíneos, ao coração e a outros órgãos. Essas compensações, no entanto, são necessárias já que o equilíbrio deficiente mantido entre a entrada e a saída de líquidos e de eletrólitos leva rapidamente ao acúmulo ou à perda desses elementos, resultando em colapso cardiovascular em alguns dias. Dessa forma, a ocorrência de ajustes sistêmicos em resposta às anormalidades da função renal pode ser vista como mecanismo necessário e restaurador do equilíbrio entre a entrada e a saída de eletrólitos e de líquido.

CONTROLE DA EXCREÇÃO DO SÓDIO POR ALTERAÇÃO NAS TAXAS DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR OU DE REABSORÇÃO TUBULAR DE SÓDIO

As duas variáveis que influenciam a excreção de sódio e de água correspondem à filtração glomerular e à reabsorção tubular:

$$\text{Excreção} = \text{Filtração glomerular} - \text{Reabsorção tubular}$$

Em geral, a FG oscila em torno de 180 L/dia, a reabsorção tubular é de 178,5 L/dia, e a excreção urinária, de 1,5 L/dia. Dessa forma, pequenas variações na FG ou na reabsorção tubular podem potencialmente causar grandes alterações na excreção renal. Por exemplo, incremento de 5% da FG (para 189 L/dia) provocaria aumento de 9 L/dia do volume urinário, se não ocorressem as compensações tubulares; esse aumento rapidamente levaria a alterações catastróficas dos volumes dos líquidos corporais. Do mesmo modo, pequenas alterações na reabsorção tubular, da ausência dos ajustes compensatórios da FG, também levariam a modificações drásticas no volume urinário e na

excreção de sódio. A reabsorção tubular e a FG são reguladas com precisão, de modo que a excreção renal pode ser exatamente compensada pela ingestão de água e de eletrólitos.

Mesmo em casos de distúrbios que alterem a FG ou a reabsorção tubular, as alterações da excreção urinária são minimizadas por diversos mecanismos de tamponamento. Por exemplo, se os rins ficarem bastante vasodilatados e a FG aumentar (como pode ocorrer com certos fármacos ou na febre alta), isso promoverá a distribuição do cloreto de sódio para os túbulos, o que, por sua vez, levará, pelo menos, a duas compensações intrarrenais: (1) aumento da reabsorção tubular de quantidade extra do cloreto de sódio filtrado, evento que recebe o nome de *equilíbrio glomerulotubular*; e (2) *feedback pela mácula densa*, onde a distribuição aumentada de cloreto de sódio, para o túbulo distal, provoca constrição arteriolar aferente e retorno da FG ao seu valor normal. Do mesmo modo, as anormalidades da reabsorção tubular, no túbulo proximal ou na alça de Henle, são parcialmente compensadas por esses mesmos *feedbacks* intrarrenais, tal como exposto no Capítulo 27.

Como nenhum desses dois mecanismos atua de forma perfeita para restaurar toda a normalidade na distribuição distal do cloreto de sódio, as variações da FG ou da reabsorção tubular podem levar às modificações significativas da excreção urinária de sódio e de água. Quando isso acontece, outros mecanismos de *feedback* podem entrar em cena, tais como alterações da pressão sanguínea e de diversos hormônios; esses eventos, por fim, acabam com o balanceamento entre a entrada e a saída do sódio. Nas próximas seções, vamos rever o modo de atuação desses mecanismos no controle do equilíbrio do sódio e da água e, consequentemente, no controle do volume do líquido extracelular. Deve-se ter em mente, porém, que todos esses mecanismos de *feedback* controlam a excreção renal de sódio e de água por alterarem a FG ou a reabsorção tubular.

A IMPORTÂNCIA DA NATRIURESE POR PRESSÃO E DA DIURESE POR PRESSÃO NA MANUTENÇÃO DO equilíbrio DE SÓDIO E ÁGUA NO CORPO

Um dos mecanismos mais básicos e potentes para a manutenção do equilíbrio entre o sódio e a água, bem como para o controle do volume sanguíneo e do líquido extracelular, é o efeito da pressão sanguínea sobre a excreção de sódio e de água — mecanismos que recebem o nome *natriurese por pressão* e *diurese por pressão*, respectivamente. Como discutido no Capítulo 19, esse *feedback* também tem participação dominante na regulação da pressão sanguínea a longo prazo.

A diurese por pressão se refere ao efeito de aumento do débito urinário pela elevação da pressão sanguínea, enquanto a natriurese por pressão se aplica ao aumento da excreção de sódio que ocorre pela elevação da pressão sanguínea. Como a diurese e a natriurese por pressão usualmente ocorrem juntas, na discussão a seguir referimos esses mecanismos simplesmente como “natriurese por pressão”.

A Figura 30-13 ilustra o efeito da pressão arterial sobre o débito urinário de sódio. Note que incrementos agudos da pressão sanguínea, de 30 a 50 mmHg, provocam aumento, por 2 a 3 vezes, do débito urinário de sódio. Esse efeito é independente das alterações na atividade do sistema nervoso simpático ou de diversos hormônios, como a angiotensina II (Ang II), o ADH ou a aldosterona, pois a natriurese por pressão pode ser demonstrada no rim isolado, removido da influência desses fatores. Em caso de elevações crônicas da pressão sanguínea, a eficiência da natriurese por pressão é bastante acentuada, pois a elevação da pressão sanguínea, após curto período de tempo, também impede a liberação da renina e, desse modo, diminui a formação de Ang II e de aldosterona. Como discutido anteriormente, os níveis reduzidos desses hormônios inibem a reabsorção do sódio pelos túbulos renais, elevando os efeitos diretos da elevação da pressão sanguínea para aumentar a excreção de sódio e de água.

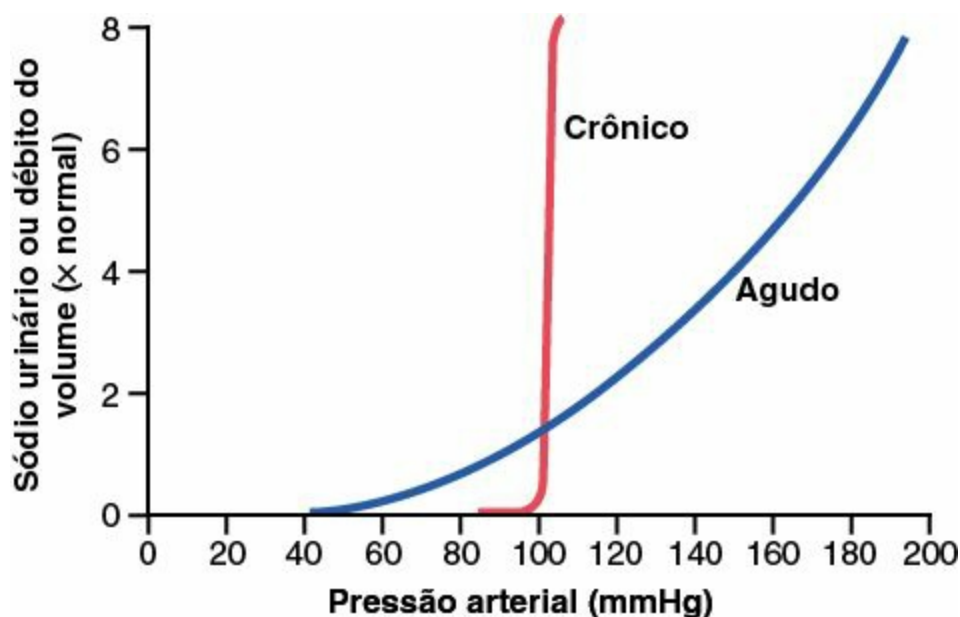



Figura 30-13. Efeitos agudos e crônicos da pressão arterial sobre o débito de sódio pelos rins (natriurese por pressão). Note que aumentos crônicos da pressão arterial provocam elevações maiores na secreção de sódio, em comparação aos níveis medidos durante os aumentos agudos da pressão arterial.

NATRIURESE E DIURESE POR PRESSÃO, COMO COMPONENTES ESSENCIAIS DO FEEDBACK RIM-LÍQUIDOS CORPORAIS, PARA A REGULAÇÃO DO VOLUME DOS LÍQUIDOS CORPORAIS E DA PRESSÃO ARTERIAL

O efeito da pressão sanguínea elevada sobre o aumento do débito urinário faz parte de potente sistema de *feedback* que atua para manter o equilíbrio entre a entrada e a saída de líquido, como mostrado na Figura 30-14. Esse efeito é o mesmo mecanismo, discutido no Capítulo 19, para o controle da pressão arterial. O volume do líquido extracelular, o volume sanguíneo, o débito cardíaco, a pressão arterial e o débito urinário são controlados, ao mesmo tempo, como partes

distintas desse mecanismo básico de *feedback*.

Durante as variações da ingestão de sódio e água, esse mecanismo de *feedback* ajuda a manter o equilíbrio dos líquidos e a minimizar as variações do volume sanguíneo, do volume extracelular e da pressão arterial da seguinte forma:

1. O aumento da ingestão de líquidos (admitindo-se que o sódio acompanhe essa ingestão) acima do nível do débito urinário provoca acúmulo temporário de líquido no corpo.
2. Se a ingestão de líquido for maior que o débito urinário, esse líquido em excesso se acumulará no sangue e nos espaços intersticiais, ocasionando aumento paralelo dos volumes de sangue e de líquido extracelular. Como discutido a seguir, os aumentos reais dessas variáveis são, usualmente, insignificantes, devido à eficiência desse *feedback*.
3. O aumento do volume sanguíneo eleva a pressão média de enchimento circulatório.
4. A elevação da pressão média de enchimento circulatório aumenta o gradiente de pressão para o retorno venoso.
5. O gradiente de pressão elevado aumenta o débito cardíaco.
6. O alto débito cardíaco, por sua vez, aumenta a pressão arterial.
7. O aumento da pressão arterial incrementa o débito urinário, por meio da diurese por pressão. O grau de inclinação da relação normal da natriurese por pressão indica a necessidade de apenas ligeira elevação da pressão arterial para aumentar a excreção urinária por muitas vezes.
8. A excreção aumentada de líquido contrabalança a maior ingestão, impedindo maior acúmulo de líquido.

Assim, o mecanismo do *feedback* rim-líquidos corporais atua de modo a evitar o acúmulo contínuo de sal e água no corpo, durante a alta ingestão de sal e água. Enquanto a função renal permanecer normal e o mecanismo de diurese por pressão atuar de forma eficaz, grandes alterações na ingestão de sal e de água poderão ser acomodadas com apenas discretas variações do volume sanguíneo, do volume de líquido extracelular, do débito cardíaco e da pressão arterial.

Quando a ingestão de líquidos cai abaixo da normal, ocorre a sequência oposta de eventos. Nesse caso, existe a tendência para a redução dos volumes de sangue e do líquido extracelular, bem como para declínio da pressão arterial. Até mesmo pequena redução da pressão sanguínea provoca grande redução do débito urinário, possibilitando a manutenção do equilíbrio dos líquidos com variações mínimas da pressão sanguínea, do volume sanguíneo ou do volume de líquido extracelular. A eficiência desse mecanismo em evitar grandes alterações do volume sanguíneo é demonstrada na Figura 30-15; essa figura mostra que as modificações do volume sanguíneo são quase imperceptíveis, apesar das extensas variações da ingestão diária de água e de eletrólitos, exceto quando a ingestão for tão baixa a ponto de não ser suficiente para compensar as perdas de líquido ocasionadas pela evaporação ou por outras perdas inevitáveis.

Como discutido adiante, além de mecanismos intrarrenais, existem sistemas nervoso e hormonal

que podem aumentar a excreção de sódio para combinar a ingestão de sódio mesmo sem incrementos mensuráveis no débito cardíaco ou na pressão arterial em muitas pessoas. Outros indivíduos que são "sensíveis ao sal" têm elevações significativas da pressão arterial mesmo com aumentos moderados na ingestão de sódio. Com o prolongamento da ingestão de sódio aumentada por vários anos, a pressão arterial elevada pode ocorrer mesmo em pessoas que inicialmente não são sensíveis ao sal. Quando a pressão sanguínea aumenta, a natriurese de pressão fornece meio fundamental de manter o equilíbrio entre a ingestão de sódio e excreção urinária de sódio.

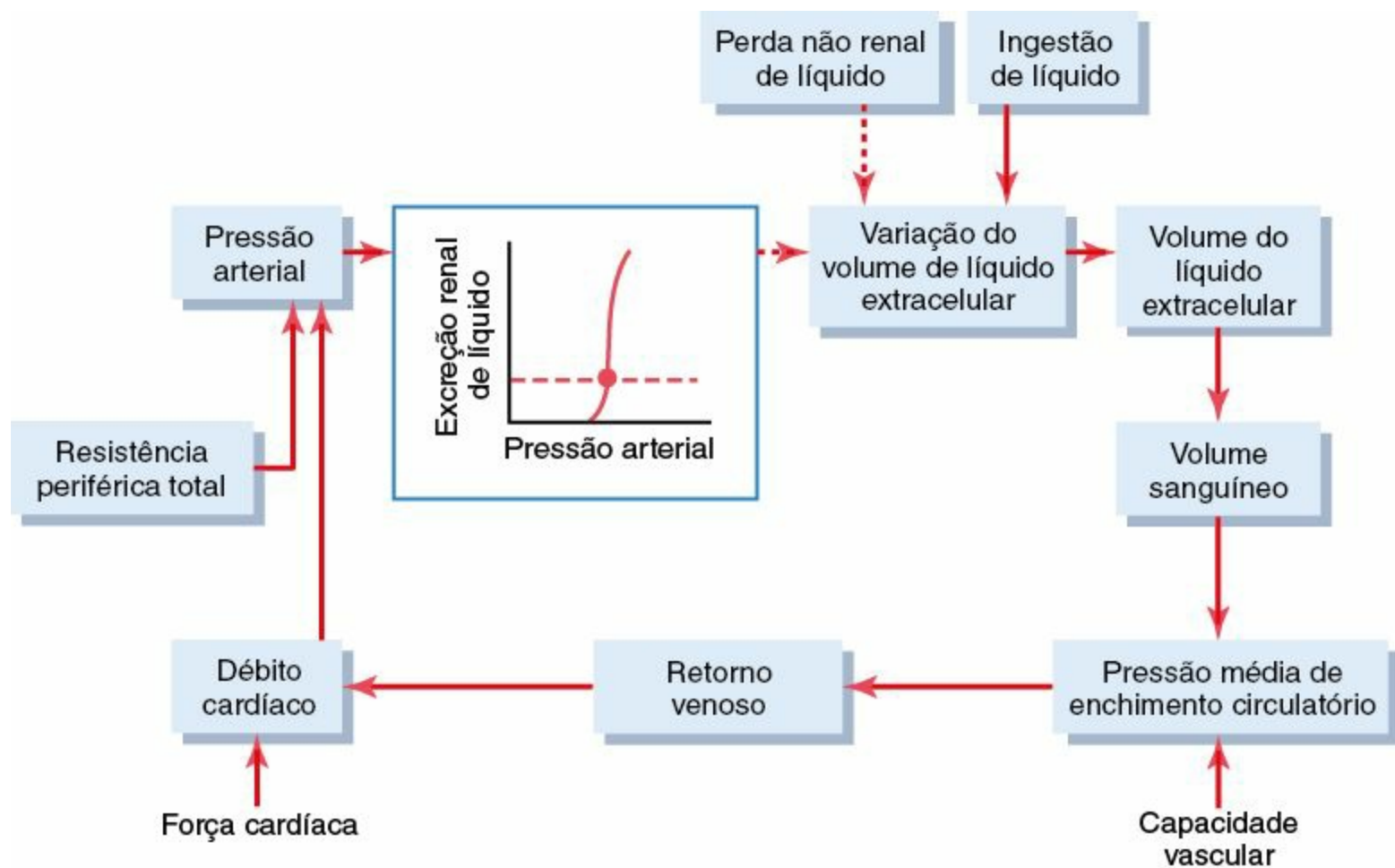



Figura 30-14. Mecanismo básico de *feedback* do rim-líquido corporal para o controle do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. As *linhas contínuas* indicam os efeitos positivos, enquanto as *linhas tracejadas* apontam os efeitos negativos.

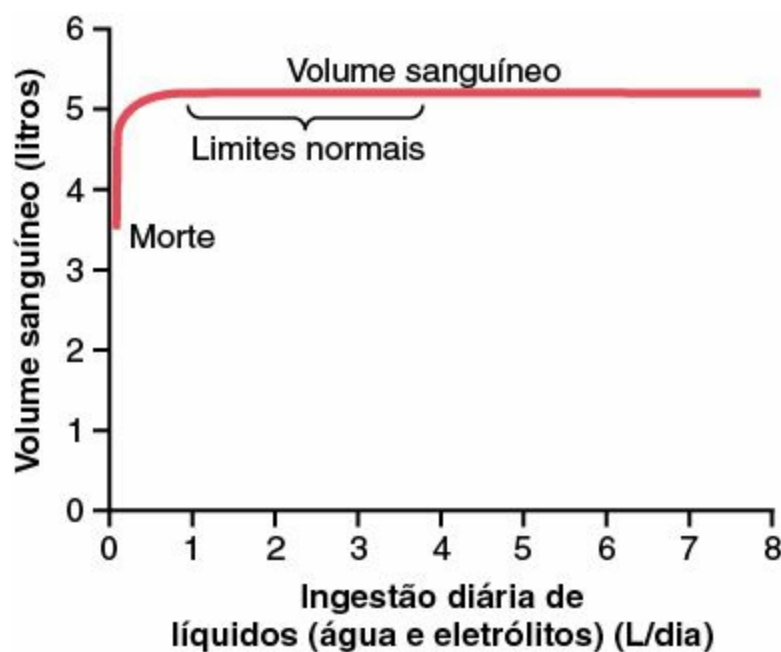



Figura 30-15. Efeito aproximado das alterações da ingestão diária de líquido sobre o volume sanguíneo. Observe que o volume sanguíneo permanece relativamente constante nos limites normais da ingestão diária de líquido.

PRECISÃO DA REGULAÇÃO DOS VOLUMES DE SANGUE E DO LÍQUIDO EXTRACELULAR

Ao se estudar a Figura 30-14, pode-se ver porque o volume sanguíneo permanece quase exatamente constante, apesar das alterações extremas da ingestão diária de líquidos. A razão para esse fenômeno é a seguinte: (1) variação pequena do volume sanguíneo provoca alteração acentuada do débito cardíaco; (2) modificação discreta do débito cardíaco provoca grande alteração da pressão sanguínea; e (3) mudança insignificante da pressão sanguínea gera grande alteração no débito urinário. Esses fatores atuam em conjunto para permitir o controle eficaz do volume sanguíneo por *feedback*.

Os mesmos mecanismos de controle funcionam quando ocorre perda de sangue devido à hemorragia. Nesse caso, a queda da pressão sanguínea, juntamente com os fatores nervosos e hormonais discutidos adiante, causa retenção de líquidos pelos rins. Outro processo paralelo ocorre para reconstituir as células sanguíneas vermelhas e as proteínas plasmáticas no sangue. Se as anormalidades do volume das células vermelhas permanecerem, tais como as que ocorrem quando existe deficiência de eritropoietina ou de outro fator necessário para estimular a produção de células sanguíneas, o volume plasmático irá simplesmente compensar a diferença, e o volume total do sangue voltará, essencialmente, ao normal, apesar da baixa massa de glóbulos vermelhos.

DISTRIBUIÇÃO DO LÍQUIDO EXTRACELULAR ENTRE OS ESPAÇOS INTERSTICIAIS E O SISTEMA VASCULAR

Pela Figura 30-14 fica evidente que os volumes de sangue e de líquido extracelular são usualmente

controlados de forma paralela e recíproca. O líquido ingerido, de início, vai para o sangue, mas em tempo muito curto, vai ser distribuído entre os espaços intersticiais e o plasma. Desse modo, em geral ocorre o controle simultâneo dos volumes de sangue e de líquido extracelular.

Existem, no entanto, circunstâncias em que acontecem grandes variações na distribuição do líquido extracelular entre os espaços intersticiais e o sangue. Conforme discutido no Capítulo 25, *os principais fatores capazes de provocar acúmulo de líquido nos espaços intersticiais incluem (1) pressão hidrostática capilar elevada; (2) pressão coloidosmótica plasmática reduzida; (3) permeabilidade aumentada dos capilares; e (4) obstrução dos vasos linfáticos*. Em todas essas condições, uma alta proporção, pouco comum, do líquido extracelular vai ser distribuída para os espaços intersticiais.

A Figura 30-16 mostra a distribuição normal de líquido entre os espaços intersticiais e o sistema vascular, bem como a que ocorre nos estados de edema. Quando pequenas quantidades de líquido se acumulam no sangue como resultado do excesso na ingestão de líquidos ou da redução do débito renal de líquido, cerca de 20% a 30% permanecem no sangue e aumentam o volume sanguíneo. O restante é distribuído para os espaços intersticiais. Quando o volume do líquido extracelular se eleva em torno de 30% a 50% acima do normal, quase todo o líquido extra vai para os espaços intersticiais e só pequena quantidade permanece no sangue. Essa distribuição ocorre porque os espaços intersticiais teciduais ficam complacentes assim que a pressão do líquido intersticial sobe de seu valor normalmente negativo para um valor positivo; dessa forma, grande quantidade de líquido flui para os tecidos sem que ocorra elevação muito maior da pressão do líquido intersticial. Em outras palavras, há perda do fator de segurança contra a formação do edema devido à pressão crescente do líquido intersticial que neutraliza o acúmulo de líquido nos tecidos, uma vez que os tecidos ficam muito complacentes.

Desse modo, sob condições normais, os espaços intersticiais atuam como reservatórios de "extravasamento" para o líquido em excesso, tendo, por vezes, aumento de volume de 10 a 30 litros. Essa situação ocasiona a formação do edema, como explicado noCapítulo 25, mas também atua como importante válvula de escape para a circulação, protegendo o sistema cardiovascular contra sobrecarga perigosa, capaz de levar a quadros de edema pulmonar e insuficiência cardíaca.

Em resumo, os volumes do líquido extracelular e do sangue são, muitas vezes, controlados simultaneamente, mas os valores quantitativos da distribuição de líquido entre o interstício e o sangue dependem das propriedades físicas da circulação e dos espaços intersticiais, bem como da dinâmica das trocas de líquido através das membranas dos capilares.

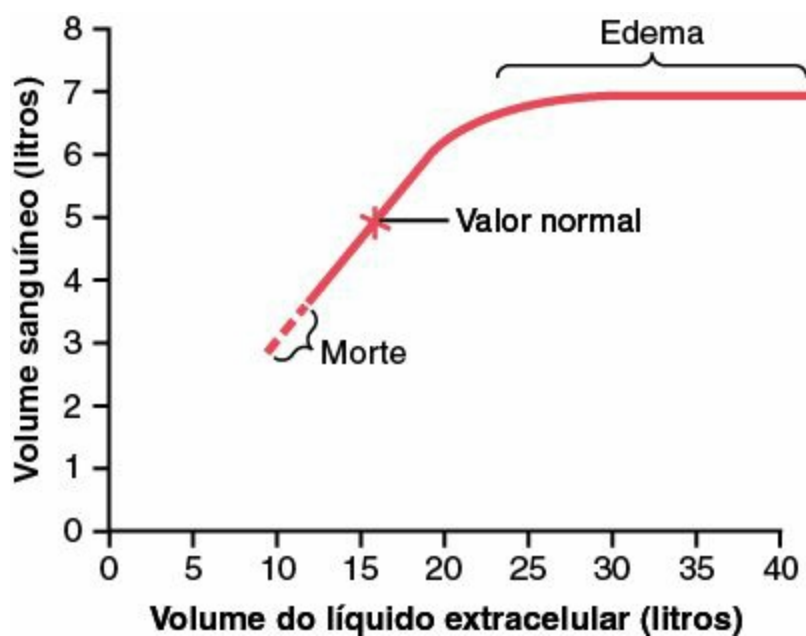



Figura 30-16. Relação aproximada entre o volume de líquido extracelular e o volume de sangue, mostrando relação quase linear na faixa normal, mas, exibindo, ainda, a falha do volume sanguíneo em continuar a aumentar, diante de volume extracelular excessivo. Quando isso ocorre, o volume adicional do líquido extracelular fica nos espaços intersticiais, culminando na formação de edema.

FATORES NERVOSOS E HORMONAIS AUMENTAM A EFICÁCIA DO CONTROLE POR FEEDBACK DO RIM-LÍQUIDOS CORPORAIS

Nos Capítulos 27 e 28, discutimos os fatores nervosos e hormonais que influenciam a FG e a reabsorção tubular e, por conseguinte, a excreção renal de sal e de água. Esses mecanismos nervosos e hormonais, usualmente, atuam de acordo com os mecanismos da natriurese por pressão e da diurese por pressão, o que os faz mais eficazes na minimização das alterações do volume sanguíneo, do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que ocorrem em resposta aos desafios diários. No entanto, as anormalidades da função renal ou dos diversos fatores nervosos e hormonais que influenciam os rins podem levar a graves alterações da pressão sanguínea e dos volumes dos líquidos corporais, como discutido adiante.

CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL PELO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO: REFLEXOS DOS BARORRECEPTORES ARTERIAIS E DOS RECEPTORES DE ESTIRAMENTO DE BAIXA PRESSÃO

Como os rins recebem extensa inervação simpática, as alterações da atividade simpática podem modificar a excreção de sódio e água, bem como a regulação do volume do líquido extracelular sob determinadas condições. Por exemplo, quando o volume sanguíneo cai devido à hemorragia, as pressões nos vasos sanguíneos pulmonares e de outras regiões de baixa pressão do tórax diminuem, provocando ativação reflexa do sistema nervoso simpático. Isso, por sua vez, aumenta a atividade simpática renal, o que diminui a excreção de sódio e de água por meio de alguns efeitos: (1)

constrição das arteríolas renais, que reduzem a FG se a ativação simpática for grave; (2) reabsorção tubular elevada de sal e de água; e (3) estimulação da liberação de renina e aumento da formação de Ang II e de aldosterona, que juntas elevam a reabsorção tubular. Se a redução do volume sanguíneo for suficientemente intensa, a ponto de diminuir a pressão arterial sistêmica, ocorrerá ativação adicional do sistema nervoso simpático devido à redução do estiramento dos barorreceptores arteriais do seio carotídeo e do arco aórtico. Todos esses reflexos em conjunto têm participação importante na rápida restauração do volume sanguíneo perdido em condições agudas, como nas hemorragias. Além disso, a inibição reflexa da atividade simpática renal pode contribuir para a eliminação rápida do excesso de líquido da circulação, que ocorre após refeição com alto teor de sal e de água.

O PAPEL DA ANG NO CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL

A Ang II é um dos mais potentes controladores da excreção de sódio. As variações da ingestão de sódio e de água estão associadas às modificações recíprocas na formação da Ang II, e isso, por sua vez, contribui muito para a manutenção do equilíbrio de sódio e de água no corpo. Ou seja, quando o consumo de sódio se eleva acima do normal, a secreção da renina diminui, resultando em redução da formação de Ang II. Como a Ang II exerce diversos efeitos significativos no aumento da reabsorção tubular de sódio, como explicado no Capítulo 28, um nível reduzido desse hormônio diminui a reabsorção tubular de sódio e de água, aumentando a excreção renal de sódio e de água. O resultado final consiste em minimizar o aumento do volume do líquido extracelular e da pressão arterial que, caso contrário, ocorreria com elevação da ingestão de sódio.

De modo inverso, quando a ingestão de sódio cai abaixo da normal, o aumento dos níveis da Ang II resulta em retenção de sódio e de água, opondo-se às possíveis reduções da pressão arterial. Assim, as variações da atividade do sistema renina-angiotensina atuam como potente amplificador do mecanismo de natriurese por pressão, para manter a estabilidade das pressões sanguíneas e dos volumes dos líquidos corporais.

A Importância das Alterações da Ang II em Alterar a Natriurese por Pressão. A importância da Ang II, ao tornar o mecanismo de natriurese por pressão mais eficaz, é mostrada na Figura 30-17. Observe que quando o controle da natriurese pela angiotensina está completamente funcional, a curva da natriurese por pressão é muito íngreme (curva normal), indicando que apenas pequenas alterações da pressão sanguínea são necessárias para aumentar a excreção de sódio, quando a ingestão de sódio estiver elevada.

Em contraste, diante da impossibilidade de redução nos níveis da aldosterona em resposta à ingestão elevada de sódio (curva de altos níveis da Ang II), como acontece em alguns pacientes

hipertensos, com capacidade reduzida de baixar a secreção da renina e a formação de Ang II, a curva da natriurese por pressão não é tão íngreme. Portanto, ao se elevar a ingestão de sódio, serão necessários aumentos muito maiores da pressão arterial para aumentar a excreção e para manter o equilíbrio de sódio. Por exemplo, na maioria das pessoas, aumento de 10 vezes na ingestão do sódio produz aumento de apenas alguns milímetros de mercúrio na pressão arterial; todavia, em pessoas incapazes de suprimir, de forma adequada, a formação da Ang II em resposta ao excesso de sódio, o mesmo aumento da ingestão de sódio faz com que a pressão se eleve por até 50 mmHg. Desse modo, a incapacidade de suprimir a formação da Ang II, em presença de quantidade excessiva de sódio, diminui a inclinação da curva da natriurese por pressão, fazendo com que a pressão arterial fique muito sensível ao sódio, como discutido no Capítulo 19.

O uso de fármacos para bloquear os efeitos da Ang II mostrou-se clinicamente importante para melhorar a capacidade do rim de excretar sódio e água. Quando a formação da Ang II é bloqueada por inibidor da enzima conversora de angiotensina (Figura 30-17) ou por um antagonista de seu receptor, a curva rim-natriurese por pressão se desvia para pressões mais baixas; o que indica maior capacidade dos rins para excretar sódio, já que existe a possibilidade de manutenção dos níveis normais da excreção de sódio sob menores pressões arteriais. Esse desvio da natriurese por pressão é a base da ação dos inibidores da enzima conversora de angiotensina e dos antagonistas de seus receptores na redução crônica da pressão arterial em pacientes hipertensos.

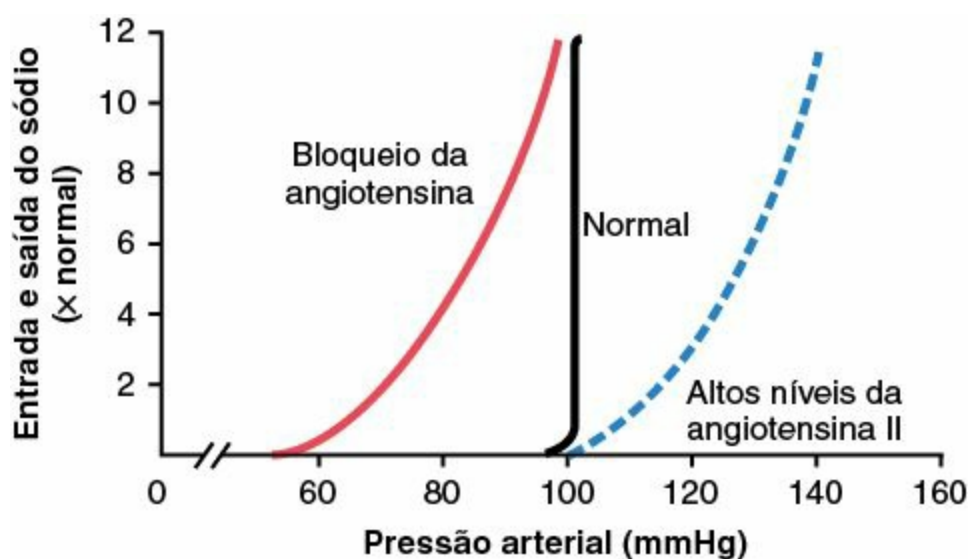



Figura 30-17. Efeitos da formação excessiva da angiotensina II (Ang II) ou do bloqueio da formação de Ang II, sobre a curva rim-natriurese por pressão. Note que altos níveis de formação de Ang II diminuem a inclinação da natriurese por pressão, tornando a pressão sanguínea muito sensível às alterações da ingestão de sódio. O bloqueio da formação de Ang II desloca a natriurese por pressão para pressões sanguíneas mais baixas.

A Ang II em Excesso, usualmente, não Causa Grandes Aumentos no Volume do Líquido Extracelular, porque o Aumento da Pressão Arterial Contrabalança a Retenção de Sódio Mediada pela Angiotensina. Embora a Ang II seja um dos hormônios mais potentes para a retenção de sódio e de água no corpo, nem a redução nem o aumento da Ang II circulante exercem grande efeito sobre o volume do líquido extracelular ou do sangue enquanto não há insuficiência cardíaca ou renal. A razão para esse fenômeno está no fato de que os

níveis elevados da Ang II, como os que ocorrem nos tumores renais secretores de renina, provocam, de início, retenção de sódio e de água pelos rins, e pequeno aumento do volume do líquido extracelular. Isso também resulta em elevação da pressão arterial que rapidamente, intensifica o débito renal de sódio e de água, superando os efeitos da Ang II de retenção de sódio e de água e restabelecendo o equilíbrio entre a entrada e a saída de sódio, sob pressão arterial mais alta. De modo inverso, após o bloqueio da formação da Ang II, como ocorre pela administração dos inibidores da enzima conversora de angiotensina, ocorre perda inicial de sódio e de água, mas a queda da pressão arterial compensa rapidamente esse efeito, restabelecendo mais uma vez a excreção de sódio ao normal.

Se o coração estiver enfraquecido ou se existir doença cardíaca subjacente, a capacidade de bombeamento cardíaco pode não ser mais suficiente para elevar a pressão arterial, o bastante, para superar os efeitos da retenção de sódio dos níveis elevados de Ang II; nesses casos, a Ang II pode provocar grande retenção de sódio e água, que pode evoluir para *insuficiência cardíaca congestiva*. O bloqueio da formação de Ang II pode, nesses casos, aliviar pouco a retenção de água e sódio e atenuar a grande expansão de volume do líquido extracelular, associada à falência cardíaca.

O PAPEL DA ALDOSTERONA NO CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL

A aldosterona aumenta a reabsorção do sódio, especialmente nos túbulos coletores corticais. A maior reabsorção de sódio também está associada ao aumento da reabsorção de água e da excreção de potássio. Dessa forma, o efeito real da aldosterona é fazer com que os rins retenham o sódio e a água, mas também aumentem a excreção de potássio na urina.

A função da aldosterona na regulação do equilíbrio de sódio está intimamente relacionada com a descrita para a Ang II. Ou seja, com a redução da ingestão de sódio, a ocorrência de aumento dos níveis de Ang II estimula a secreção da aldosterona, o que, por sua vez, contribui para a diminuição da excreção urinária de sódio e, consequentemente, para a manutenção do equilíbrio de sódio. Do modo oposto, em caso de alta ingestão de sódio, a supressão da formação da aldosterona diminui sua reabsorção tubular, fazendo com que os rins excretem quantidades maiores de sódio. Assim, as variações, na formação de aldosterona, também ajudam o mecanismo da natriurese por pressão a manter o equilíbrio de sódio durante as variações na ingestão de sal.

Durante a Secreção Excessiva Crônica de Aldosterona, os Rins "Escapam" da Retenção de Sódio à Medida que a Pressão Arterial se Eleva. Embora a aldosterona exerça efeitos potentes sobre a reabsorção de sódio, nos casos em que é feita infusão excessiva ou há formação excessiva desse hormônio, como ocorre em pacientes com tumores da glândula adrenal (síndrome de Conn), o aumento da reabsorção e a diminuição da excreção de sódio pelos rins são transitórios. Após 1 a 3 dias de retenção de sódio e de água, o volume de líquido extracelular se eleva por cerca de 10% a 15%, ocorrendo aumento simultâneo da pressão arterial. Quando a pressão arterial sobe o suficiente, os rins "escapam" da retenção de sódio e de água, passando a excretar quantidades equivalentes à ingestão diária desse sal, apesar da presença contínua de altos níveis de aldosterona. A razão principal desse escape é a ocorrência de natriurese e diurese por pressão, pela elevação da pressão arterial.

Nos pacientes com insuficiência adrenal, que não secretam quantidade suficiente da aldosterona (doença de Addison), verificam-se excreção elevada de sódio e de água, redução do volume de líquido extracelular e tendência à baixa pressão arterial. Na ausência completa de aldosterona, a depleção de volume pode ser grave, a menos que a pessoa consuma muito sal e beba bastante água, para contrabalançar o débito urinário muito aumentado de sal e de água.

O PAPEL DO ADH NO CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL DE ÁGUA

Como discutido no Capítulo 29, o ADH tem participação importante na formação de pequeno volume de urina concentrada e na excreção de quantidades normais de sal pelos rins. Esse efeito é particularmente relevante durante a privação de água, já que essa condição eleva, de forma acentuada, os níveis plasmáticos de ADH; essa elevação, por sua vez, minimiza as reduções do volume de líquido extracelular e da pressão arterial que ocorreriam sob outras condições. Normalmente, a privação de água durante 24 a 48 horas provoca apenas pequena redução do volume de líquido extracelular e da pressão arterial. Contudo, se os efeitos do ADH sobre a reabsorção de água nos túbulos distais e coletores forem bloqueados por fármaco antagonista desse hormônio, o mesmo período de privação da água ocasionará queda substancial do volume do líquido extracelular e da pressão arterial. De modo inverso, quando há volume extracelular excessivo, os níveis *reduzidos* de ADH diminuem a reabsorção de água pelos rins, ajudando o corpo a se livrar desse volume excessivo.

A Secreção Excessiva de ADH Causa, Usualmente, Apenas Pequenos Aumentos do Volume Extracelular, mas Grandes Reduções na Concentração de Sódio. Embora o ADH seja importante para a regulação do volume de líquido extracelular, os níveis excessivos desse hormônio só raramente ocasionam grandes aumentos da pressão arterial ou do volume extracelular. A infusão de grande quantidade de ADH em animais provoca inicialmente a retenção renal de água e aumento de 10 a 15% do volume do líquido extracelular. À medida que a pressão arterial se eleva em resposta a esse aumento do volume, grande parte do volume em excesso é excretada pelo mecanismo de diurese por pressão. Além disso, o aumento da pressão arterial causa natriurese e perda de sódio do líquido extracelular. Após alguns dias de infusão de ADH, os volumes de sangue e de líquido extracelular não se elevam por mais de 5% a 10%, e a pressão arterial também aumenta por menos de 10 mmHg. O mesmo é válido para os pacientes com a *síndrome de secreção inapropriada de ADH*, em que os níveis desse hormônio podem apresentar grandes elevações.

Assim, os altos níveis do ADH não produzem aumentos importantes dos volumes de líquidos corporais ou da pressão arterial, embora os *altos níveis de ADH possam causar reduções acentuadas da concentração extracelular de íons sódio*. Isso se deve ao fato de que o aumento da reabsorção de água pelos rins dilui o sódio extracelular; ao mesmo tempo, a ocorrência real de pequeno aumento da pressão arterial provoca perda de sódio, pelo líquido extracelular, na urina, por meio da natriurese por pressão.

Nos pacientes que perderam sua capacidade de secretar ADH devido à destruição dos núcleos supraópticos, o volume urinário pode aumentar por cinco a 10 vezes o normal. Esse aumento de volume é quase sempre, compensado pelo consumo de quantidade suficiente de água para manter o equilíbrio dos líquidos. Caso seja impedido o livre acesso à água, a falta de secreção do ADH pode levar às reduções acentuadas do volume sanguíneo e da pressão arterial.

O PAPEL DO PEPTÍDEO NATRIURÉTICO ATRIAL NO CONTROLE DA EXCREÇÃO RENAL

Até este ponto, discutiu-se principalmente o papel dos hormônios que retêm sódio e água no controle do volume de líquido extracelular. Todavia, inúmeros e distintos hormônios natriuréticos também podem contribuir para a regulação desse volume. Um dos mais importantes desses é o peptídeo referido como *peptídeo natriurético atrial (PNA)*, liberado pelas fibras do miocárdio atrial. O

estímulo para a liberação desse peptídeo parece ser o maior estiramento dos átrios, resultante, possivelmente, de volume sanguíneo excessivo. Uma vez liberado pelos átrios cardíacos, o PNA entra na circulação e age sobre os rins, provocando pequenos aumentos da FG e reduções da reabsorção de sódio pelos ductos coletores. Essas ações combinadas do PNA causam aumento da excreção de sal e água, o que ajuda a compensar o excesso do volume sanguíneo.

As variações dos níveis de PNA, provavelmente, ajudam a minimizar as alterações do volume sanguíneo durante diversos distúrbios, como os aumentos da ingestão de sal e de água. Entretanto, a produção excessiva do PNA, ou mesmo a ausência total desse peptídeo, não causa grandes mudanças no volume sanguíneo, pois esses efeitos podem ser facilmente superados por pequenas alterações da pressão sanguínea que atuam por meio da natriurese por pressão. Por exemplo, as infusões de grandes quantidades de PNA, inicialmente, aumentam o débito urinário de sal e de água provocando reduções discretas do volume sanguíneo. Em menos de 24 horas, esse efeito é superado por leve queda da pressão sanguínea, que restabelece a normalidade do débito urinário, apesar do excesso continuado de PNA.

RESPOSTAS INTEGRADAS ÀS ALTERAÇÕES NA INGESTÃO DE SÓDIO

A integração dos diferentes sistemas de controle que regulam a excreção de sódio e de água, sob condições normais, pode ser resumida pela avaliação das respostas homeostáticas aos aumentos progressivos da ingestão dietética de sal. Como discutido previamente, os rins têm capacidade surpreendente de ajustar sua excreção de sal e de água à ingestão, que pode variar, desde um décimo até 10 vezes a normal.

A Alta Ingestão de Sódio Suprime os Sistemas Antinatriuréticos e Ativa os Sistemas Natriuréticos. À medida que a ingestão de sódio aumenta, sua saída fica ligeiramente retardada, em relação à sua entrada. Esse retardo resulta em pequeno aumento do equilíbrio cumulativo de sódio, o que provoca aumento discreto do volume de líquido extracelular. Esse pequeno aumento do volume extracelular é, em grande parte, o principal deflagrador de diversos mecanismos corporais para aumentar a excreção de sódio. Esses mecanismos incluem os seguintes:

1. A *ativação dos reflexos dos receptores de baixa pressão* originados pelos receptores de estiramento do átrio direito e dos vasos sanguíneos pulmonares. Os sinais gerados por esses receptores de estiramento vão para o tronco cerebral e inibem a atividade nervosa simpática para os rins, diminuindo a reabsorção tubular de sódio. Esse mecanismo é mais importante nas primeiras horas — ou talvez no primeiro dia — após grande aumento da ingestão de sal e de água.
2. *A supressão da formação da Ang II*, causada pela elevação da pressão arterial e pela expansão do volume extracelular, diminui a reabsorção tubular de sódio por anular o efeito normal da Ang

II de aumentar a reabsorção de sódio. Além disso, os níveis reduzidos de Ang II provocam redução da secreção de aldosterona, diminuindo ainda mais a reabsorção tubular de sódio.

3. *A estimulação dos sistemas natriuréticos*, especialmente do PNA, contribui para o aumento maior da excreção de sódio. Assim, a combinação da ativação dos sistemas natriuréticos e da supressão dos sistemas de retenção de sódio e água causa aumento da excreção de sódio quando sua ingestão está aumentada. Quando a ingestão estiver abaixo da normal, ocorrerão as alterações opostas.
4. *Pequenos aumentos da pressão arterial* causados pela expansão do volume podem ocorrer com grandes aumentos na ingestão de sódio; esse mecanismo eleva a excreção de sódio pela natriurese de pressão. Como já discutido, se os mecanismos nervosos, hormonais e intrarrenais estão operando eficientemente, podem não ocorrer mudanças mensuráveis da pressão sanguínea, mesmo com grandes aumentos da ingestão de sódio, por vários dias. No entanto, quando a alta ingestão de sódio é mantida por meses ou anos, os rins podem ser danificados e menos eficazes na excreção de sódio, necessitando aumento da pressão sanguínea para manter o equilíbrio do sódio através do mecanismo de natriurese de pressão.

CONDIÇÕES QUE CAUSAM GRANDES AUMENTOS DO VOLUME DE SANGUE E DO VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR

Apesar da existência de potentes mecanismos reguladores, responsáveis pela manutenção dos volumes do sangue e do líquido extracelular em níveis razoavelmente constantes, existem distúrbios capazes de provocar grandes aumentos nessas duas variáveis. Quase todas essas condições se originam de anormalidades circulatórias.

AUMENTO DO VOLUME DE SANGUE E DO VOLUME DE LÍQUIDO ocasionado POR DOENÇAS CARDÍACAS

Em pessoas com insuficiência cardíaca congestiva, o volume sanguíneo pode aumentar por 15% a 20%, enquanto o volume extracelular se eleva, às vezes, por cerca de 200% ou mais. A razão dessas elevações pode ser deduzida pela reavaliação da Figura 30-14. Inicialmente, a insuficiência cardíaca reduz o débito cardíaco, diminuindo, assim, a pressão arterial. Esse efeito, por sua vez, ativa os múltiplos sistemas de retenção de sódio, em especial o sistema renina-angiotensina-aldosterona e o sistema nervoso simpático. Além disso, a baixa pressão arterial, por si só, faz com que os rins retenham sal e água. Como resultado, os rins conservam o volume na tentativa de restabelecer a pressão arterial e o débito cardíaco a seus valores normais.

Se a insuficiência cardíaca não for muito grave, a elevação do volume sanguíneo pode, muitas

vezes, restaurar o débito cardíaco e a pressão arterial praticamente ao normal; por fim, a excreção de sódio acaba aumentando de volta ao normal, embora ocorra persistência de volumes excessivos de líquido extracelular e de sangue para manter de forma adequada o bombeamento cardíaco enfraquecido. Todavia, se o coração estiver muito enfraquecido, a pressão arterial pode não ser capaz de aumentar o suficiente a ponto de restaurar o débito urinário normal. Quando essa situação acontece, os rins continuam a conservar o volume até que o indivíduo desenvolva congestão circulatória grave e, por fim, ocorra o óbito da pessoa por edema pulmonar salvo se adotarem medidas corretivas.

Na insuficiência miocárdica, nas valvulopatias cardíacas e nas anormalidades congênitas do coração, o aumento do volume sanguíneo funciona como compensação circulatória importante, o que ajuda a restabelecer a normalidade do débito cardíaco e da pressão arterial. Essa compensação faz com que até mesmo o coração enfraquecido consiga manter seu débito cardíaco em nível compatível com a vida.

AUMENTO DO VOLUME SANGUÍNEO CAUSADO POR CAPACIDADE ELEVADA DA CIRCULAÇÃO

Qualquer condição que eleve a capacidade vascular provocará também o aumento do volume sanguíneo, para ocupar essa capacidade adicional. Inicialmente, o aumento da capacidade vascular reduz a pressão média de enchimento circulatório (Figura 30-14), o que leva à redução do débito cardíaco e da pressão arterial. Essa queda da pressão causa retenção de sal e água, pelos rins, até que o volume sanguíneo se eleve o suficiente para encher essa capacidade adicional.

Na gravidez, a capacidade vascular aumentada do útero, da placenta e de outros órgãos, cujos volumes ficam muito aumentados no corpo feminino, aumenta regularmente, o volume sanguíneo por 15% a 25%. Do mesmo modo, em pacientes com grandes varizes nas pernas que, em raras circunstâncias, podem conter 1 litro a mais de sangue, o volume sanguíneo simplesmente aumenta para ocupar a capacidade vascular adicional. Nesses casos, ocorre retenção de sal e de água pelos rins, até que todo o leito vascular esteja ocupado em grau suficiente para elevar a pressão sanguínea ao nível necessário ao equilíbrio do débito renal de líquido com sua ingestão diária.

CONDIÇÕES QUE CAUSAM GRANDES AUMENTOS DO VOLUME DE LÍQUIDO EXTRACELULAR, MAS COM VOLUME SANGUÍNEO NORMAL

Em diversas condições, o volume do líquido extracelular fica acentuadamente elevado, enquanto o volume sanguíneo permanece normal ou até mesmo pouco reduzido. Essas condições, usualmente, são desencadeadas pelo extravasamento de líquido e de proteína para o interstício, o que tende a

diminuir o volume sanguíneo. A resposta renal a essas condições é semelhante à resposta observada após ocorrência de hemorragia, ou seja, os rins conservam o sal e a água, na tentativa de restabelecer a normalidade do volume sanguíneo. Grande parte do líquido extra, no entanto, extravasa para o interstício, provocando edema ainda maior.

SÍNDROME NEFRÓTICA — PERDA DAS PROTEÍNAS PLASMÁTICAS NA URINA E RETENÇÃO DE SÓDIO PELOS RINS

Os mecanismos gerais que promovem a formação de edema extracelular são revistos no Capítulo 25. Uma das causas clínicas mais comuns do edema é a chamada *síndrome nefrótica*. Nessa síndrome, os capilares glomerulares extravasam grande quantidade de proteína para o filtrado e para a urina, em decorrência da maior permeabilidade do capilar glomerular. Diariamente, pode haver perda de 30 a 50 gramas de proteína plasmática, resultando em redução da concentração proteica do plasma para até menos de um terço da normal. Como consequência da baixa da concentração plasmática de proteína, os níveis da pressão coloidosmótica do plasma diminuem. Essa ação faz com que os capilares existentes em todo o corpo filtrem quantidade enorme de líquido para os diversos tecidos, o que por sua vez gera edema e reduz o volume plasmático.

A retenção renal de sódio, na síndrome nefrótica, decorre de múltiplos mecanismos ativados pelo extravasamento de proteína e de líquido do plasma para o líquido intersticial, incluindo a estimulação dos diversos sistemas de retenção de sódio, como o sistema renina-angiotensina-aldosterona e, possivelmente, o sistema nervoso simpático. Os rins continuam a conservar sódio e água até que o volume plasmático seja restaurado quase ao normal. Entretanto, devido à grande intensidade da retenção de sódio e água, a concentração das proteínas plasmáticas fica ainda mais diluída, provocando mais extravasamento de líquido para os tecidos corporais. O resultado final é a retenção maciça de líquidos pelos rins, até a ocorrência de imenso edema extracelular, a menos que seja instituído tratamento para repor as proteínas plasmáticas.

CIRROSE HEPÁTICA — SÍNTESE DIMINUÍDA DE PROTEÍNAS PLASMÁTICAS PELO FÍGADO E RETENÇÃO DE SÓDIO PELOS RINS

Na cirrose hepática, ocorre uma sequência de eventos semelhante à da síndrome nefrótica, exceto que nela a redução da concentração das proteínas plasmáticas provém da destruição das células hepáticas, o que diminui a capacidade do fígado de sintetizar quantidade suficiente dessas proteínas. A cirrose está, também, associada ao alto teor de tecido fibroso na estrutura hepática, o que dificulta, de forma significativa, o fluxo de sangue porta pelo fígado. Essa impedância, por sua vez, aumenta a pressão capilar por todo o leito vascular porta, o que também contribui para o extravasamento de líquido e de proteína para a cavidade peritoneal, condição conhecida como *ascite*.

Uma vez que ocorra perda de líquido e de proteína da circulação, as respostas renais são semelhantes às observadas em outras condições associadas à redução do volume plasmático. Ou seja, os rins continuam a conservar o sal e a água até que o volume plasmático e a pressão arterial sejam restabelecidos ao normal. Em alguns casos, o volume plasmático pode, na verdade, aumentar acima do normal, em decorrência da capacidade vascular ampliada na cirrose; as pressões elevadas na circulação porta são capazes de promover grande distensão venosa e, consequentemente, aumentar a capacidade vascular.

Bibliografia

Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? Am J Physiol Renal Physiol 305:F229, 2013.

Biber J, Hernando N, Forster I, Murer H: Regulation of phosphate transport in proximal tubules. Pflugers Arch 458:39, 2009.

Blaine J, Weinman EJ, Cunningham R: The regulation of renal phosphate transport. Adv Chronic Kidney Dis 18:77, 2011.

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial pressure. Physiol Rev 72:231, 1992.

Ferrè S, Hoenderop JG, Bindels RJ: Sensing mechanisms involved in Ca^{2+} and Mg^{2+} homeostasis. Kidney Int 82:1157, 2012.

Giebisch G, Hebert SC, Wang WH: New aspects of renal potassium transport. Pflugers Arch 446:289, 2003.

Guyton AC: Blood pressure control—special role of the kidneys and body fluids. Science 252:1813, 1991.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. Compr Physiol 2:2393, 2012.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Hebert SC, Desir G, Giebisch G, Wang W: Molecular diversity and regulation of renal potassium channels. Physiol Rev 85:319, 2005.

Hoenderop JG, Bindels RJ: Epithelial Ca^{2+} and Mg^{2+} channels in health and disease. J Am Soc Nephrol 16:15, 2005.

Rodan AR, Cheng CJ, Huang CL: Recent advances in distal tubular potassium handling. Am J Physiol Renal Physiol 300:F821, 2011.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013.

Wall SM: Recent advances in our understanding of intercalated cells. Curr Opin Nephrol Hypertens 14:480. 2005.

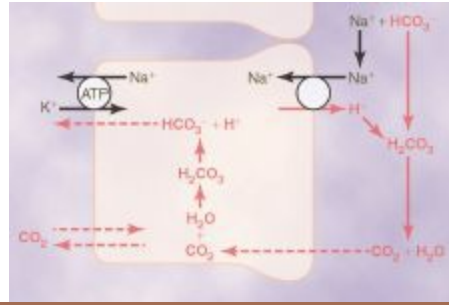
Wang WH, Giebisch G: Regulation of potassium (K) handling in the renal collecting duct. Pflugers Arch 458:157, 2009.

Weiner ID: Endocrine and hypertensive disorders of potassium regulation: primary aldosteronism. Semin Nephrol 33:265, 2013.

Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. Semin Nephrol 33:215, 2013.

Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al: Sodium, blood pressure, and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. Circulation 126:2880, 2012.

Worcester EM, Coe FL: New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria. Semin Nephrol 28:120, 2008.

Young DB: Quantitative analysis of aldosterone’s role in potassium regulation. Am J Physiol 255:F811, 1988.

CAPÍTULO 31

Regulação Ácido-Base

A regulação do equilíbrio do íon hidrogênio (H^+) é, de certa forma, semelhante à regulação de outros íons no corpo. Por exemplo, para haver homeostasia, é preciso que exista o equilíbrio entre a ingestão ou a produção de H^+ e a remoção efetiva do H^+ do corpo. E, assim como é verdadeiro para outros íons, os rins têm papel importante na regulação da remoção de H^+ do corpo. Entretanto, o controle preciso da concentração de H^+ no líquido extracelular envolve muito mais do que a simples eliminação de H^+ pelos rins. Múltiplos mecanismos de tamponamento ácido-base envolvendo o sangue, as células e os pulmões, são também essenciais para manter as concentrações normais de H^+, tanto no líquido extracelular quanto no intracelular.

Neste Capítulo, são considerados os diversos mecanismos que contribuem para a regulação da concentração de H^+, com ênfase especial no controle da secreção renal de H^+ e na reabsorção, produção e excreção renais de íons bicarbonato (HCO_3^-), um dos componentes-chave dos sistemas de controle ácido-base nos líquidos corporais.

A CONCENTRAÇÃO DO H+ É PRECISAMENTE REGULADA

A regulação precisa do H^+ é essencial, pois as atividades de quase todos os sistemas de enzimas no corpo são influenciadas pela concentração de H^+. Portanto, variações da concentração de H^+ alteram, praticamente, todas as funções celulares e corporais.

Comparados a outros íons, a concentração de H^+ nos líquidos corporais mantém-se normalmente em nível baixo. Por exemplo, a concentração de sódio, no líquido extracelular (142 mEq/L), é cerca de

3,5 milhões de vezes maior que a concentração normal de H^+, o que representa, em média, apenas 0,00004 mEq/L. Igualmente importante, a variação normal da concentração de H^+ no líquido extracelular é apenas cerca de um milionésimo maior que a variação normal da concentração do íon sódio (Na^+). Assim, a precisão com que o H^+ é regulado enfatiza sua importância para as diversas funções celulares.

ÁCIDOS E BASES — SUAS DEFINIÇÕES E SIGNIFICADOS

O íon hidrogênio é próton único livre, liberado do átomo de hidrogênio. Moléculas contendo átomos de hidrogênio que podem liberar íons hidrogênio são conhecidas como *ácidos*. Exemplo é o ácido clorídrico (HCl), que se ioniza na água formando íons hidrogênio (H^+) e íons cloreto (Cl^-). Da mesma maneira, o ácido carbônico (H_2CO_3) se ioniza na água formando íons H^+ e íons bicarbonato (HCO_3^-).

A *base* é um íon ou uma molécula capaz de receber um H^+. Por exemplo, HCO_3^- é base porque pode se combinar com H^+ para formar H_2CO_3. Da mesma maneira, $HPO_4^=$ é base porque pode receber um H^+ para formar $H_2PO_4^-$. As proteínas no corpo também funcionam como bases, pois alguns dos aminoácidos que formam as proteínas têm cargas negativas efetivas que aceitam prontamente íons H^+. A proteína hemoglobina nas hemácias e proteínas de outras células do corpo estão entre as bases mais importantes do corpo.

Os termos *base* e *álcali* são com frequência usados como sinônimos. O *álcali* é molécula formada pela combinação de um ou mais dos metais alcalinos — sódio, potássio, lítio etc. — com íon muito básico como um íon hidroxila (OH^-). A porção base dessas moléculas reage rapidamente com H^+ para removê-lo da solução; elas são, portanto, bases típicas. Por razões semelhantes, o termo *alcalose* refere-se à remoção excessiva de H^+ dos líquidos corporais, em contraste com a adição excessiva de H^+, conhecida como *acidose*.

Ácidos e Bases Fortes e Fracos. Um ácido forte é o que se dissocia rapidamente e libera grandes quantidades de H^+ na solução. Exemplo é o HCl. Ácidos fracos têm menos tendência a dissociar seus íons e, portanto, liberam H^+ com menos vigor. Exemplo é o H_2CO_3. A base forte é a que reage rapidamente com H^+ e, portanto, remove-o prontamente de uma solução. Exemplo típico é o OH^-, que reage com H^+ formando água (H_2O). Base fraca típica é o HCO_3^-, porque se liga ao H^+ com muito menos força do que o faz o OH. A maioria dos ácidos e das bases no líquido extracelular, envolvidos na regulação ácido-base normal, é ácido e base fraco. Os mais importantes que discutiremos em detalhes são o ácido carbônico (H_2CO_3) e a base HCO_3^-.

Concentração Normal de H^1 e o pH dos Líquidos Corporais e Variações que Ocorrem

na Acidose e na Alcalose. A concentração plasmática de H^+, normalmente, se mantém dentro de limites estreitos, em torno de valor normal de, aproximadamente, 0,00004 mEq/L (40 nEq/L). Variações normais ficam entre 3 e 5 nEq/L, mas, sob condições extremas, a concentração de H^+ pode variar de 10 nEq/L até 160 nEq/L, sem causar morte.

Como a concentração de H^+ normalmente é baixa e já que esses números pequenos são difíceis de lidar, é costume expressar a concentração de H^+ em escala logarítmica, usando unidades de pH. O pH está relacionado com a concentração real de H^+ pela seguinte fórmula (concentração de H^+ $[H^+]$ expressa em *equivalentes* por litro):

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} = -\log[H^+]$$

Por exemplo, a $[H^+]$ normal é de 40 nEq/L (0,00000004 Eq/L). Portanto, o pH normal é

$$pH = -\log [0{,}00000004]$$

$$pH = 7{,}4$$

A partir dessa fórmula, é possível concluir que o pH é relacionado inversamente com a concentração de H^+; portanto, o pH baixo corresponde à concentração de H^+ elevada, e o pH alto corresponde à concentração de H^+ baixa.

O pH normal do sangue arterial é de 7,4, enquanto o pH do sangue venoso e dos líquidos intersticiais é de cerca de 7,35, devido às quantidades extras de dióxido de carbono (CO_2) liberadas pelos tecidos para formar H_2CO_3 nesses líquidos (Tabela 31-1). Sendo o pH normal do sangue arterial de 7,4, considera-se que uma pessoa apresente *acidose* quando o pH cai abaixo desse valor, e que a pessoa apresente *alcalose* quando o pH está acima de 7,4. O limite mínimo de pH, no qual a pessoa pode viver, por poucas horas, está em torno de 6,8, e o limite superior, em torno de 8,0.

O pH intracelular geralmente é pouco mais baixo do que o pH do plasma, porque o metabolismo das células produz ácido, principalmente H_2CO_3. Dependendo do tipo de células, estima-se que o pH dos líquidos intracelulares fique entre 6,0 e 7,4. A hipóxia dos tecidos e o fluxo sanguíneo deficiente, nesses tecidos, podem causar acúmulo de ácido e diminuir o pH intracelular.

O pH da urina varia de 4,5 a 8,0, dependendo do estado ácido-base do líquido extracelular. Como discutiremos adiante, os rins têm papel essencial na correção de desvios da concentração de H^+, no líquido extracelular, ao excretar ácidos ou bases com intensidades variáveis.

Exemplo extremo de líquido corporal ácido é o HCl secretado no estômago pelas células oxínticas (parietais) da mucosa gástrica, como discutido no Capítulo 65. A concentração de H^+ nessas células é cerca de 4 milhões de vezes maior do que a concentração de hidrogênio no sangue, com pH de 0,8. No restante deste Capítulo, discutiremos a regulação da concentração de H^+ do líquido extracelular.

Tabela 31-1 pH e Concentração de H^+ nos Líquidos Corporais

	Concentração de H+ (mEq/L)	pH
Líquido extracelular		
Sangue arterial	$4,0 \times 10^{-5}$	7,40
Sangue venoso	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido intersticial	$4,5 \times 10^{-5}$	7,35
Líquido intracelular	1×10^{-3} a 4×10^{-5}	6,0-7,4
Urina	3×10^{-2} a 1×10^{-5}	4,5-8,0
HCl gástrico	160	0,8

DEFESAS CONTRA VARIAÇÕES DA CONCENTRAÇÃO DO H+: TAMPÕES, PULMÕES E RINS

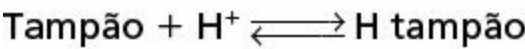
Existem três sistemas primários que regulam a concentração de H^+ nos líquidos corporais, para evitar acidose ou alcalose: (1) os *sistemas tampões químicos* ácido-base *dos líquidos corporais* que se combinam, imediatamente, com ácido ou base para evitar alterações excessivas da concentração de H^+; (2) o *centro respiratório*, que regula a remoção de CO_2 (e, portanto, de H_2CO_3) do líquido extracelular; e (3) os *rins*, que podem excretar tanto urina ácida quanto alcalina, reajustando a concentração de H^+ no líquido extracelular para níveis normais, durante a acidose ou a alcalose.

Quando ocorre uma variação da concentração de H^+, os *sistemas tampões* dos líquidos corporais respondem em fração de segundo para minimizar essas alterações. Os sistemas tampões não eliminam ou acrescentam íons H^+ ao corpo, mas apenas os mantêm controlados até que o equilíbrio possa ser restabelecido.

A segunda linha de defesa, o *sistema respiratório*, age em questão de minutos eliminando o CO_2 e, por conseguinte, H_2CO_3 do corpo.

As duas primeiras linhas de defesa evitam que a concentração de H^+ se altere muito, até que a resposta mais lenta da terceira linha de defesa, os *rins*, consiga eliminar o excesso de ácido ou base do corpo. Embora a resposta dos rins seja relativamente mais lenta, se comparada às outras defesas, durante período de horas a vários dias, eles são, sem dúvida, os sistemas reguladores ácido-base mais potentes.

TAMPONAMENTO DE H+ NOS LÍQUIDOS CORPORAIS

Tampão é qualquer substância capaz de se ligar, reversivelmente, ao H^+. A forma geral da reação de tamponamento é:

$$\text{Tampão} + H^+ \rightleftarrows \text{H tampão}$$

Nesse exemplo, o H^+ livre se combina com o tampão formando um ácido fraco (H tampão) que pode permanecer como molécula associada ou se dissociar de volta para tampão e H^+. Quando a concentração de H^+ aumenta, a reação é forçada para a direita e mais H^+ liga-se ao tampão, desde que haja tampão disponível. Por outro lado, quando a concentração de H^+ diminui, a reação tende para a esquerda e H^+ é dissociado do tampão. Dessa forma, as alterações da concentração de H^+ são minimizadas.

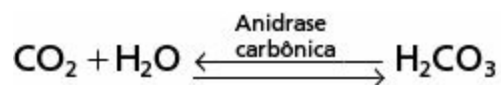
A importância dos tampões dos líquidos corporais pode ser constatada se considerarmos a baixa concentração de H^+ nos líquidos corporais e as quantidades relativamente grandes de ácidos produzidas pelo corpo todos os dias. Por exemplo, cerca de 80 miliequivalentes de H^+ são ingeridos ou produzidos a cada dia pelo metabolismo, enquanto a concentração de H^+ nos líquidos corporais, normalmente, fica em torno de 0,00004 mEq/L. Sem o tamponamento, a produção e a ingestão diária de ácidos causariam variações letais da concentração de H^+ nos líquidos corporais.

A ação dos tampões ácido-base talvez possa ser mais bem explicada considerando-se o sistema tampões, que é qualitativamente o mais importante do líquido extracelular — o sistema tampão do bicarbonato.

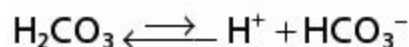
SISTEMA TAMPÃO DO BICARBONATO

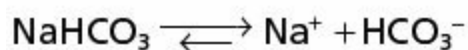
O sistema tampão do bicarbonato consiste em solução aquosa contendo dois ingredientes: (1) um ácido fraco, H_2CO_3; e (2) um sal bicarbonato, como tal como o bicarbonato de sódio ($NaHCO_3$).

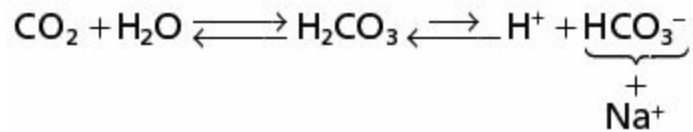
O H_2CO_3 é formado no corpo pela reação do CO_2 com H_2O.

$$CO_2 + H_2O \xrightleftharpoons{\text{Anidrase carbônica}} H_2CO_3$$

Essa reação é lenta, e quantidades muito pequenas de H_2CO_3 são formadas se a enzima *anidrase carbônica* não estiver presente. Essa enzima é especialmente abundante nas paredes dos alvéolos pulmonares, onde o CO_2 é liberado; a anidrase carbônica está presente, ainda, nas células epiteliais dos túbulos renais, onde o CO_2 reage com H_2O, formando H_2CO_3.

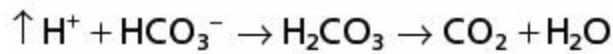
O H_2CO_3 se ioniza fracamente formando pequenas quantidades de H^+ e HCO_3^-.

$$H_2CO_3 \rightleftharpoons H^+ + HCO_3^-$$

O segundo componente do sistema, o sal bicarbonato, ocorre, predominantemente, como $NaHCO_3$ no líquido extracelular. O $NaHCO_3$ se ioniza, quase completamente, formando HCO_3^- e Na^+, como se segue:

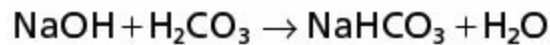
$$NaHCO_3 \rightleftharpoons Na^+ + HCO_3^-$$

Agora, acoplando todo o sistema, teríamos o seguinte:

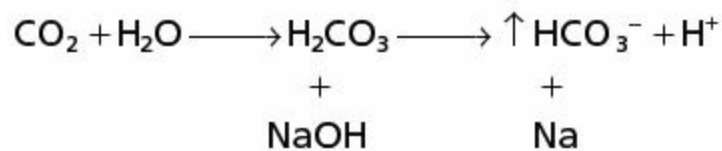
$$CO_2 + H_2O \rightleftarrows H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + \underbrace{HCO_3^-}_{\substack{+ \\ Na^+}}$$

Devido à fraca dissociação de H_2CO_3, a concentração de H^+ é extremamente pequena.

Quando se acrescenta ácido forte, como o HCl, à solução tampão de bicarbonato, o H^+ em excesso, liberado pelo ácido ($HCl \rightarrow H^{+} + Cl^-$), é tamponado por HCO_3^-.

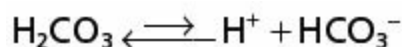
$$\uparrow H^+ + HCO_3^- \rightarrow H_2CO_3 \rightarrow CO_2 + H_2O$$

Como resultado, mais H_2CO_3 é formado, causando aumento da produção de CO_2 e H_2O. A partir dessas reações, pode-se perceber que o H^+ do ácido forte HCl reage com HCO_3^- formando o ácido muito fraco H_2CO_3 que, por sua vez, forma CO_2 e H_2O. O CO_2 em excesso estimula a respiração, eliminando CO_2 do líquido extracelular.

As reações opostas ocorrem quando é acrescentada à solução tampão de bicarbonato base forte como o hidróxido de sódio (NaOH).

$$NaOH + H_2CO_3 \rightarrow NaHCO_3 + H_2O$$

Nesse caso, o OH^- do NaOH se combina com H_2CO_3 formando mais HCO_3^-. Assim, a base fraca $NaHCO_3$ substitui a base forte NaOH. Ao mesmo tempo, a concentração de H_2CO_3 diminui (porque reage com NaOH), fazendo com que mais CO_2 se combine com H_2O, para repor o H_2CO_3.

$$CO_2 + H_2O \longrightarrow \underset{\substack{+ \\ NaOH}}{H_2CO_3} \longrightarrow \uparrow \underset{\substack{+ \\ Na}}{HCO_3^-} + H^+$$

O resultado efetivo, portanto, é tendência dos níveis de CO_2 no sangue diminuírem, mas a diminuição de CO_2 no sangue inibe a respiração e diminui a expiração de CO_2. O aumento de HCO_3^- que ocorre no sangue é compensado pelo aumento da excreção renal de HCO_3^-.

Dinâmica Quantitativa do Sistema Tampão de Bicarbonato

Todos os ácidos, incluindo o H_2CO_3, são ionizados até certo ponto. A partir de considerações do equilíbrio das massas, as concentrações de H^+ e HCO_3 são proporcionais à concentração de H_2CO_3.

$$H_2CO_3 \rightleftarrows H^+ + HCO_3^-$$

Para qualquer ácido, a concentração do ácido em relação à dos seus íons dissociados é definida pela *constante de dissociação K^+*.

$$K' = \frac{H^+ \times HCO_3^-}{H_2CO_3} \quad (1)$$

Esta equação indica que, em uma solução de H_2CO_3, a quantidade de H^+ livre é igual a:

$$H^+ = K' \times \frac{H_2CO_3}{HCO_3^-} \quad (2)$$

A concentração de H_2CO_3 não dissociado não pode ser medida na solução, pois se dissocia rapidamente em CO_2 e H_2O ou em H^+ e HCO_3^-. Entretanto, o CO_2 dissolvido no sangue é diretamente proporcional à quantidade de H_2CO_3 não dissociado. Portanto, a Equação 2 pode ser reescrita como:

$$H^+ = K \times \frac{CO_2}{HCO_3^-} \quad (3)$$

A constante de dissociação (K) da Equação 3 é de cerca de 1/400 da constante de dissociação (K´) da Equação 2, porque a razão da proporcionalidade entre H_2CO_3 e CO_2 é de 1:400.

A Equação 3 está escrita em termos da quantidade total de CO_2 dissolvida na solução. Entretanto, a maioria dos laboratórios clínicos mede a tensão de CO_2 no sangue (Pco_2), em vez da quantidade real de CO_2. Felizmente, a quantidade de CO_2 no sangue é função linear da Pco_2 multiplicada pelo coeficiente de solubilidade de CO_2; sob condições fisiológicas, o coeficiente de solubilidade de CO_2 é de 0,03 mmol/mmHg, à temperatura corporal. Isso significa que 0,03 milimole de H_2CO_3 está presente no sangue para cada milímetro de mercúrio medido da Pco_2. Portanto, a Equação 3 pode ser reescrita como:

$$H^+ = K \times \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (4)$$

Equação de Henderson-Hasselbalch. Conforme discutido, é costume expressar a concentração de H^+ em unidades de pH, em vez de concentrações reais. Lembre-se de que pH é definido como $pH = -\log H^+$.

A constante de dissociação (pK) pode ser expressa de maneira semelhante.

$$pK = -\log K$$

Portanto, podemos expressar a concentração de H^+, na Equação 4, em unidades de pH, tomando-se o logaritmo negativo daquela equação, o que gera:

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Assim,

$$pH = pK - \log \frac{(0{,}03 \times Pco_2)}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Em vez de trabalhar com logaritmo negativo, podemos mudar o sinal do logaritmo e inverter o numerador e o denominador no último termo, usando a lei dos logaritmos, para gerar:

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0{,}03 \times Pco_2)} \quad (7)$$

Para o sistema tampão do bicarbonato, o pK é 6,1, e a Equação 7 pode ser reescrita como:

$$pH = 6{,}1 + \log \frac{HCO_3^-}{0{,}03 \times Pco_2} \quad (8)$$

A Equação 8 é a equação de Henderson-Hasselbalch e com ela se pode calcular o pH de uma solução se forem conhecidas as concentrações molares de HCO_3^- e o Pco_2.

A partir da equação de Henderson-Hasselbalch, fica claro que o aumento na concentração de HCO_3^- faz com que o pH aumente, deslocando o equilíbrio ácido-base no sentido da alcalose. Um aumento na Pco_2 faz com que o pH diminua, deslocando o equilíbrio ácido-base no sentido da acidose.

A equação de Henderson-Hasselbalch, além de definir os determinantes da regulação do pH normal e do equilíbrio ácido-base no líquido extracelular, explica o controle fisiológico da composição de ácidos e bases do líquido extracelular. Como discutiremos adiante, *a concentração de bicarbonato é regulada, basicamente, pelos rins, enquanto a Pco_2 no líquido extracelular é controlada pela intensidade respiratória*. Ao aumentar a intensidade respiratória, os pulmões removem CO_2 do plasma, e ao diminuir, elevam a Pco_2. A homeostasia ácido-base fisiológica normal resulta dos esforços coordenados de ambos os órgãos, pulmões e rins, e distúrbios ácido-base ocorrem quando um ou ambos os mecanismos estão comprometidos, alterando assim a concentração de bicarbonato ou a Pco_2 no líquido extracelular.

Quando distúrbios do equilíbrio ácido-base resultam de alteração primária da concentração de bicarbonato do líquido extracelular, são denominados distúrbios ácido-base *metabólicos*. Portanto, a acidose causada por diminuição primária da concentração de bicarbonato é denominada *acidose metabólica*, enquanto a alcalose causada por aumento primário da concentração de bicarbonato é denominada *alcalose metabólica*. A acidose ocasionada por elevação da Pco_2 é denominada *acidose respiratória*, enquanto a alcalose causada por diminuição da Pco_2 é denominada *alcalose respiratória*.

Curva de Titulação do Sistema Tampão do Bicarbonato. A Figura 31-1 mostra as variações do pH do líquido extracelular quando a proporção entre o HCO_3^- e o CO_2 é alterada no líquido extracelular. Quando as concentrações desses dois componentes são iguais, o último termo da Equação 8 é o log de 1, que é igual a 0. Portanto, quando os dois componentes do sistema tampão são equivalentes, o pH da solução é o mesmo que o pK (6,1) do sistema tampão do bicarbonato. Ao se acrescentar base ao sistema, parte do CO_2 dissolvido é convertida em HCO_3^-, provocando aumento da proporção HCO_3^-/CO_2 e aumentando o pH, como demonstrado na equação de Henderson-Hasselbalch. Ao se acrescentar ácido, este é tamponado por HCO_3^-, que é, então, convertido em CO_2 dissolvido, diminuindo a proporção HCO_3^-/CO_2 e reduzindo o pH do líquido extracelular.

"O Poder Tamponante" É Determinado pela Quantidade e pelas Concentrações Relativas dos Componentes do Tampão. A partir da curva de titulação na Figura 31-1, vários pontos ficam evidentes. Primeiro, o pH do sistema é o mesmo que o pK quando cada um dos componentes (HCO_3^- e CO_2) constitui 50% da concentração total do sistema tampão. Em segundo lugar, o sistema tampão é mais efetivo na parte central da curva, em que o pH está próximo do pK do sistema. Esse fenômeno significa que a variação do pH de qualquer quantidade de ácido ou base acrescentada ao sistema é mínima quando o pH está próximo ao pK do sistema. O sistema tampão é ainda razoavelmente efetivo por 1,0 unidade de pH a mais ou a menos do valor de pK que, no caso do sistema tampão bicarbonato, vai de pH de cerca de 5,1 até 7,1 unidades. Ultrapassando esses limites, o poder de tamponamento cai rapidamente. Ainda, quando todo o CO_2 tiver sido convertido em HCO_3^- ou quando todo o HCO_3^- tiver sido convertido em CO_2, o sistema não terá mais poder de tamponamento.

A concentração absoluta dos tampões é também fator importante para determinar o poder de tamponamento do sistema. Quando existem concentrações reduzidas dos tampões, apenas pequena quantidade de ácido ou base acrescentada à solução pode alterar o pH consideravelmente.

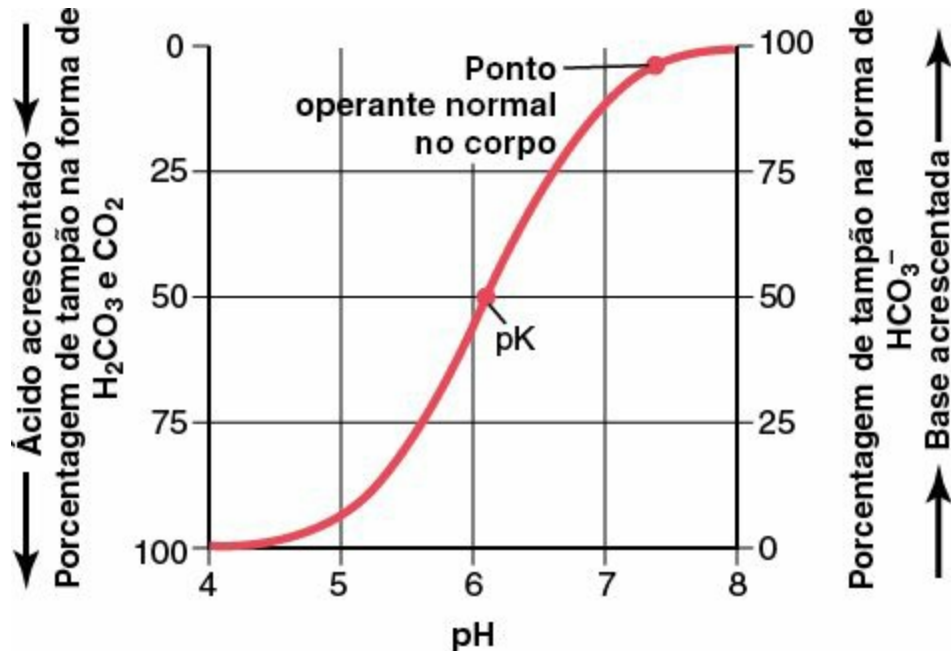



Figura 31-1. Curva de titulação do sistema tampão bicarbonato mostrando o pH do líquido extracelular quando as porcentagens do tampão, na forma de HCO_3^- e CO_2 (ou H_2CO_3), estão alteradas.

O Sistema Tampão Bicarbonato é o Tampão Extracelular Mais Importante. Observando a curva de titulação mostrada naFigura 31-1, não podemos esperar que o sistema tampão do bicarbonato seja satisfatório, por duas razões: primeiramente, o pH do líquido extracelular é de aproximadamente 7,4, enquanto o pK do sistema tampão bicarbonato é de 6,1, o que significa que no sistema tampão bicarbonato existe cerca de 20 vezes mais tampão na forma de HCO_3^- do que na forma de CO_2 dissolvido. Por essa razão, esse sistema opera na porção da curva de tamponamento em que a inclinação é pouco íngreme e o poder de tamponamento é deficiente. Em segundo lugar, as concentrações dos dois elementos do sistema bicarbonato, CO_2 e HCO_3^-, não são altas.

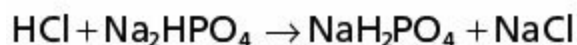
A despeito dessas características, o sistema tampão bicarbonato é o tampão extracelular mais potente no corpo. Esse paradoxo aparente se deve principalmente ao fato de que os dois elementos do sistema tampão, HCO_3^- e CO_2, são regulados, respectivamente, pelos rins e pelos pulmões, como discutiremos adiante. Como resultado dessa regulação, o pH do líquido extracelular pode ser controlado precisamente pela intensidade relativa da remoção e da adição de HCO_3^- pelos rins, e pela intensidade de remoção de CO_2 pelos pulmões.

SISTEMA TAMPÃO FOSFATO

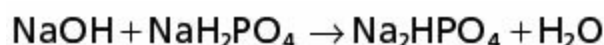
Embora o sistema tampão fosfato não seja importante como tampão do líquido extracelular, ele tem

papel importante no tamponamento do líquido tubular renal e dos líquidos intracelulares.

Os principais elementos do sistema tampão fosfato são $H_2PO_4^-$ e $HPO_4^=$. Ao se acrescentar ácido forte como o HCl à mistura dessas duas substâncias, o hidrogênio é aceito pela base $HPO_4^=$ e convertido em $H_2PO_4^-$.

$$HCl + Na_2HPO_4 \rightarrow NaH_2PO_4 + NaCl$$

O resultado dessa reação é que o ácido forte, HCl, é substituído por quantidade adicional de ácido fraco, NaH_2PO_4, e a queda no pH é minimizada.

Quando base forte, como NaOH, é acrescentada ao sistema tampão, o OH^- é tamponado pelo $H_2PO_4^-$, formando quantidades adicionais de $HPO_4^{=}$ + H_2O.

$$NaOH + NaH_2PO_4 \rightarrow Na_2HPO_4 + H_2O$$

Nesse caso, a base forte, NaOH, é trocada por base fraca, NaH_2PO_4, causando aumento discreto no pH.

O sistema tampão fosfato tem pK de 6,8, valor próximo do pH normal de 7,4 nos líquidos corporais; essa situação permite que o sistema opere próximo de seu poder máximo de tamponamento. Entretanto, sua concentração no líquido extracelular é baixa, apenas cerca de 8% da concentração do tampão do bicarbonato. Assim, o poder total do sistema tampão fosfato, no líquido extracelular, é bem menor que o do sistema tampão bicarbonato.

Em contrapartida ao seu papel secundário como tampão dos líquidos extracelulares, *o tampão fosfato é especialmente importante nos líquidos tubulares dos rins* por duas razões: (1) o fosfato geralmente fica muito concentrado nos túbulos, aumentando, assim, o poder de tamponamento do sistema fosfato; e (2) o líquido tubular geralmente tem pH consideravelmente menor do que o líquido extracelular, fazendo com que a faixa operacional do tampão fique próxima do pK (6,8) do sistema.

O sistema tampão fosfato é também importante no tamponamento do líquido intracelular, porque a concentração de fosfato nesse líquido é bem maior que no líquido extracelular. Além disso, o pH do líquido intracelular é mais baixo que o do líquido extracelular, e portanto mais próximo do pK do sistema tampão fosfato comparado com o do líquido extracelular.

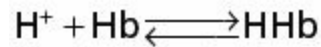
AS PROTEÍNAS SÃO IMPORTANTES TAMPÕES INTRACELULARES

As proteínas estão entre os tampões mais abundantes no corpo devido às suas concentrações elevadas, especialmente no interior das células.

O pH dessas células, embora ligeiramente mais baixo que o do líquido extracelular, varia, contudo, aproximadamente na proporção das alterações do pH extracelular. Existe pouca difusão de H^+ e

HCO_3^- através da membrana celular, embora esses íons levem muitas horas para atingir o equilíbrio com o líquido extracelular, exceto pelo equilíbrio rápido que ocorre nas hemácias. O CO_2, no entanto, pode se difundir rapidamente através de todas as membranas celulares. *Essa difusão dos elementos do sistema tampão bicarbonato causa variações no pH do líquido intracelular quando ocorrem alterações no pH extracelular.* Por esta razão, os sistemas tampões do interior das células ajudam a prevenir mudanças no pH do líquido extracelular, mas podem levar horas para ficarem efetivos ao máximo.

Nas hemácias, a hemoglobina (Hb) é tampão importante, como se segue:

$$H^+ + Hb \rightleftarrows HHb$$

Cerca de 60 a 70% do tamponamento químico total dos líquidos corporais se dá no interior das células e, em grande parte, esse tamponamento resulta das proteínas intracelulares. Entretanto, exceto no caso das hemácias, a lentidão com que H^+ e HCO_3^- se movem através das membranas celulares retarda, muitas vezes por várias horas, a capacidade máxima de as proteínas tamponarem anormalidades ácido-base extracelulares.

Além das concentrações elevadas de proteínas nas células, outro fator que contribui para seu poder de tamponamento é o fato de os pKs de muitos desses sistemas de proteínas serem bem próximos ao pH intracelular.

Princípio Isoídrico: Todos os Tampões em uma Solução Comum Estão em Equilíbrio com a Mesma Concentração de H^+

Estivemos discutindo sistemas tampões como se operassem individualmente nos líquidos corporais. Entretanto, todos eles funcionam em conjunto, pois o H^+ é comum às reações de todos esses sistemas. Portanto, sempre que houver variação da concentração de H^+ no líquido extracelular, o equilíbrio de todos os sistemas tampões muda ao mesmo tempo. Esse fenômeno é denominado *princípio isoídrico* e é ilustrado pela seguinte fórmula:

$$H^+ = K_1 \times \frac{HA_1}{A_1} = K_2 \times \frac{HA_2}{A_2} = K_3 \times \frac{HA_3}{A_3}$$

K_1, K_2 e K_3 são as constantes de dissociação dos três respectivos ácidos, HA_1, HA_2 e HA_3, e A_1, A_2 e A_3 são as concentrações dos íons negativos livres que constituem as bases dos três sistemas tampões.

A implicação desse princípio é de que qualquer condição que altere o equilíbrio de um dos sistemas tampões também altera o equilíbrio de todos os outros, porque os sistemas tampões, na verdade, tamponam uns aos outros ao trocar H^+ entre si.

REGULAÇÃO RESPIRATÓRIA DO equilíbrio ÁCIDO-BASE

A segunda linha de defesa contra os distúrbios ácido-base é o controle da concentração de CO_2 no líquido extracelular pelos pulmões. Aumento da ventilação elimina o CO_2 do líquido extracelular

que, por ação das massas, reduz a concentração de H^+. Em contrapartida, menor ventilação aumenta o CO_2, também elevando a concentração de H^+ no líquido extracelular.

A EXPIRAÇÃO PULMONAR DE CO2 BALANCEIA A FORMAÇÃO METABÓLICA DE CO2

O CO_2 é formado continuamente no corpo pelos processos metabólicos intracelulares. Depois de formado, se difunde das células para os líquidos intersticiais e para o sangue, e então o fluxo sanguíneo o transporta para os pulmões, onde se difunde nos alvéolos, sendo transferido para a atmosfera pela ventilação pulmonar. Cerca de 1,2 mol/L de CO_2 dissolvido é, normalmente, encontrado nos líquidos extracelulares, correspondendo à Pco_2 de 40 mmHg.

Se a formação metabólica de CO_2 aumentar, a Pco_2 do líquido extracelular também aumentará. Em contrapartida, menor intensidade metabólica reduz a Pco_2. Se a ventilação pulmonar aumentar, CO_2 será expelido pelos pulmões, e a Pco_2 no líquido extracelular diminuirá. Portanto, mudanças na ventilação pulmonar ou na formação de CO_2 pelos tecidos podem alterar a Pco_2 do líquido extracelular.

O AUMENTO DA VENTILAÇÃO ALVEOLAR DIMINUI A CONCENTRAÇÃO DE H^+ DO LÍQUIDO EXTRACELULAR E eleva O pH

Se a formação metabólica de CO_2 permanecer constante, o único fator que afetará a Pco_2 no líquido extracelular será a ventilação alveolar. Quanto maior a ventilação alveolar, menor a Pco_2. Como discutido, quando a concentração de CO_2 aumenta, a concentração de H_2CO_3 e a concentração de H^+ também aumentam, diminuindo, assim, o pH do líquido extracelular.

A Figura 31-2 mostra as mudanças aproximadas do pH sanguíneo causadas por elevação ou redução da ventilação alveolar. Observe que o aumento da ventilação alveolar para aproximadamente o dobro da normal aumenta o pH do líquido extracelular por cerca de 0,23. Se o pH dos líquidos corporais for de 7,40 com ventilação alveolar normal, duplicar a ventilação aumenta o pH em torno de 7,63. Por outro lado, a redução na ventilação alveolar para um quarto da normal reduz o pH em 0,45. Ou seja, se o pH for de 7,4 com ventilação alveolar normal, reduzir a ventilação a um quarto da normal diminui o pH para 6,95. Como a ventilação alveolar pode variar de modo acentuado, de tão baixa quanto 0 a tão alta, quanto 15 vezes a normal, pode-se entender facilmente o quanto o pH dos líquidos corporais pode ser alterado pelo sistema respiratório.

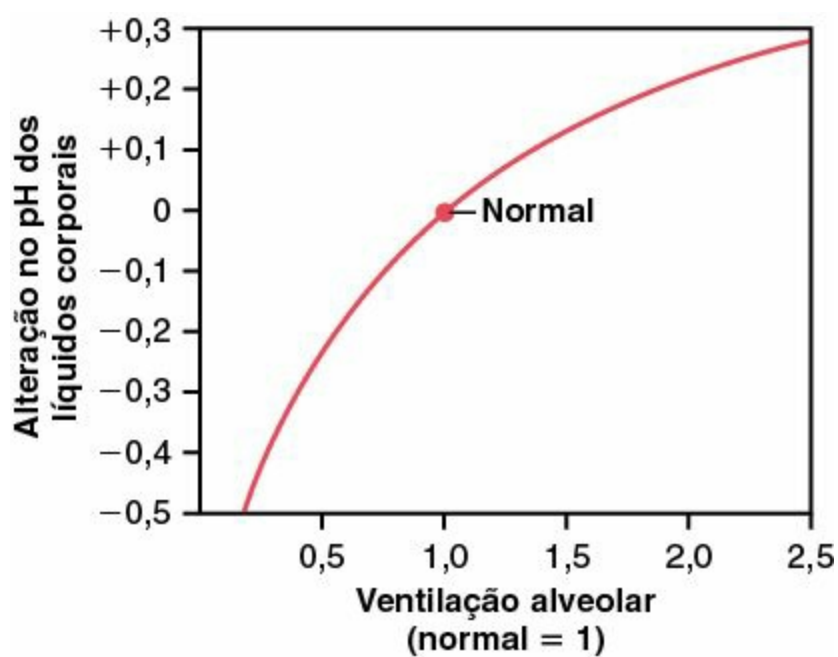



Figura 31-2. Alteração do pH do líquido extracelular causada por elevação ou queda da ventilação alveolar, expressa em vezes o normal.

O AUMENTO DA CONCENTRAÇÃO DE H^+ ESTIMULA A VENTILAÇÃO ALVEOLAR

Não só a ventilação alveolar influencia a concentração de H^+ ao alterar a Pco_2 dos líquidos corporais, como também a concentração de H^+ afeta a ventilação alveolar. Assim, a Figura 31-3 mostra que a ventilação alveolar aumenta até 4 a 5 vezes a normal quando o pH cai, do valor normal de 7,4, para 7,0. Da mesma forma, um aumento no pH do plasma acima de 7,4, causa uma redução da ventilação alveolar. A variação da ventilação por unidade de pH é bem maior em níveis reduzidos do pH (correspondendo à concentração elevada de H^+), comparada aos níveis elevados de pH. A razão desse fenômeno é que, quando a ventilação alveolar diminui devido ao aumento do pH (menor concentração de H^+), a quantidade de oxigênio acrescentada ao sangue e a pressão parcial do oxigênio (Po_2) no sangue também caem, o que estimula a ventilação. Portanto, a compensação respiratória ao aumento do pH não é tão efetiva quanto a resposta à redução do pH.

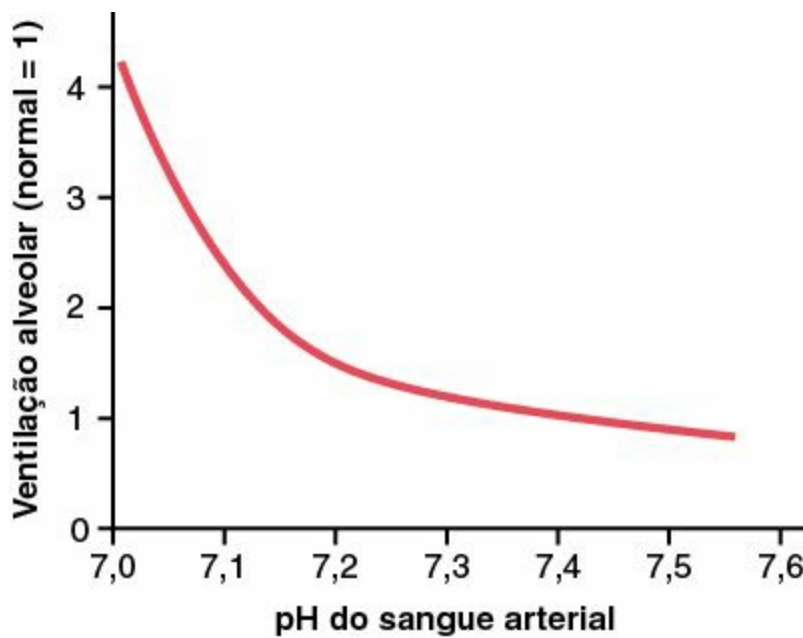
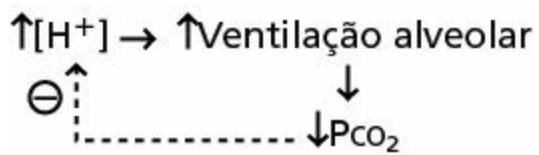



Figura 31-3. Efeito do pH sanguíneo sobre a ventilação alveolar.

Controle por Feedback da Concentração de H+ pelo Sistema Respiratório. Como a maior concentração de H^+ estimula a respiração, e já que o aumento da ventilação alveolar diminui a concentração de H^+, o sistema respiratório age como controlador por *feedback* negativo típico da concentração de H^+.

Ou seja, sempre que a concentração de H^+ eleva acima do normal, o sistema respiratório é estimulado e a ventilação alveolar aumenta. Esse mecanismo reduz a Pco_2 no líquido extracelular e diminui a concentração de H^+ de volta aos valores normais. Por outro lado, se a concentração de H^+ cai abaixo da normal, o centro respiratório é inibido, a ventilação alveolar diminui, e a concentração de H^+ aumenta de volta aos valores normais.

Eficiência do Controle Respiratório da Concentração de H^+. O controle respiratório não retorna à concentração de H^+ precisamente de volta ao normal, quando um transtorno fora do sistema respiratório altera o pH. Geralmente, o mecanismo respiratório de controle da concentração de H^+ tem eficiência entre 50% e 75%, correspondendo a *ganho de feedback* de 1 a 3. Ou seja, se o pH aumentar subitamente pela adição de ácido do líquido extracelular e o pH cair de 7,4 para 7,0, o sistema respiratório pode retornar o pH a um valor em torno de 7,2 a 7,3. Essa resposta ocorre em 3 a 12 minutos.

Poder Tamponante do Sistema Respiratório. *A regulação respiratória do equilíbrio* ácido-base *é um tipo fisiológico de sistema tampão* porque é ativado rapidamente e evita que a

concentração de H^+ se altere muito até que a resposta mais lenta dos rins consiga eliminar a falha do equilíbrio. Em termos gerais, a capacidade total de tamponamento do sistema respiratório é 1 a 2 vezes maior que o poder de tamponamento de todos os outros tampões químicos do líquido extracelular combinados. Ou seja, 1 a 2 vezes mais ácido ou base podem ser normalmente tamponados por esse mecanismo do que pelos tampões químicos.

O Comprometimento da Função Pulmonar Pode Causar Acidose Respiratória. Discutimos até agora o papel do mecanismo respiratório *normal* como meio de tamponar as alterações da concentração de H^+. Entretanto, *anormalidades na respiração* podem também causar mudanças na concentração de H^+. Por exemplo, o comprometimento da função pulmonar, como no enfisema grave, diminui a capacidade dos pulmões de eliminar CO_2, o que provoca um acúmulo de CO_2 no líquido extracelular e uma tendência à *acidose respiratória*. Além disso, a capacidade de responder à acidose metabólica fica comprometida, pois as reduções compensatórias da Pco_2, que normalmente ocorreriam por meio de aumento da ventilação, estão prejudicadas. Nessas circunstâncias, os rins representam o único mecanismo fisiológico remanescente para fazer o pH retornar ao normal depois de já ter ocorrido o tamponamento químico inicial no líquido extracelular.

CONTROLE RENAL DO equilíbrio ÁCIDO-BASE

Os rins controlam o equilíbrio ácido-base ao excretar urina ácida ou básica. A excreção de urina ácida reduz a quantidade de ácido no líquido extracelular, enquanto a excreção de urina básica remove base do líquido extracelular.

O mecanismo global pelo qual os rins excretam urina ácida ou básica é o seguinte: grandes quantidades de HCO_3^- são filtradas continuamente para os túbulos, e se forem excretadas na urina, removem a base do sangue. Ainda, grandes quantidades de H^+ são secretadas no lúmen tubular pelas células epiteliais tubulares, removendo assim ácido do sangue. Se for secretado mais H^+ do que HCO_3^-, ocorrerá perda real de ácido do líquido extracelular. Por outro lado, se for filtrado mais HCO_3^- do que H^+ é secretado, haverá perda real de base.

Todos os dias o corpo produz cerca de 80 mEq de ácidos não voláteis, principalmente como resultado do metabolismo das proteínas. Esses ácidos são chamados *não voláteis* porque não são H_2CO_3 e, portanto, não podem ser eliminados pelos pulmões. O mecanismo primário que remove esses ácidos do corpo é a excreção renal. Os rins precisam, ainda, evitar a perda de bicarbonato na urina, tarefa quantitativamente mais importante do que a excreção de ácidos não voláteis. Todos os dias, os rins filtram cerca de 4.320 mEq de HCO_3^- (180 L/dia × 24 mEq/L); sob condições normais, quase todo esse bicarbonato é reabsorvido nos túbulos, conservando, assim, o sistema tampão primário do líquido extracelular.

Como discutiremos adiante, tanto a reabsorção de HCO_3^- quanto a excreção de H^+ são realizadas pelo processo de secreção de H^+ pelos túbulos. Como o HCO_3^- reage com o H^+ secretado para formar H_2CO_3 antes de ser reabsorvido, 4.320 mEq de H^+ precisam ser secretados a cada dia, apenas para reabsorver o HCO_3^- filtrado. Então, o adicional de 80 mEq de H^+ precisam ser secretados para eliminar do corpo os ácidos não voláteis produzidos a cada dia, resultando em total de 4.400 mEq de H^+ secretados para o líquido tubular todos os dias.

Quando ocorre redução da concentração de H^+ no líquido extracelular (alcalose), os rins excretam menos H^+ e não conseguem reabsorver todo o HCO_3^- filtrado, aumentando, assim, a excreção de bicarbonato. Como o HCO_3^- normalmente tampona o hidrogênio no líquido extracelular, essa perda de bicarbonato significa o mesmo que acrescentar H^+ ao líquido extracelular. Dessa forma, na alcalose, a remoção de HCO_3^- eleva a concentração de H^+ do líquido extracelular para os níveis normais.

Na acidose, os rins excretam H^+ adicional e não excretam HCO_3^- na urina, mas reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado e produzem novo bicarbonato, que é acrescentado de volta ao líquido extracelular. Essa ação reduz a concentração de H^+ do líquido extracelular para os níveis normais.

Assim, os rins regulam a concentração de H^+ do líquido extracelular por três mecanismos fundamentais: (1) secreção de H^+; (2) reabsorção de HCO_3^- filtrado; e (3) produção de novo HCO_3^-. Todos esses processos são realizados pelo mesmo mecanismo básico, como discutiremos nas próximas seções.

SECREÇÃO DE H^+ E REABSORÇÃO HCO3⁻ PELOS TÚBULOS RENAIS

A secreção de íons hidrogênio e a reabsorção de HCO_3^- ocorrem praticamente em todas as partes dos túbulos, exceto nas porções finas descendentes e ascendentes da alça de Henle. A Figura 31-4 resume a reabsorção de HCO_3^- pelo túbulo. Lembre-se que para cada HCO_3^- reabsorvido, um H^+ precisa ser secretado.

Cerca de 80% a 90% da reabsorção de HCO_3^- (e excreção de H^+) ocorrem no túbulo proximal, e apenas pequena quantidade de HCO_3^- flui para os túbulos distais e ductos coletores. No ramo ascendente espesso da alça de Henle, outros 10% do HCO_3^- filtrado são reabsorvidos, e o restante da reabsorção tem lugar nos túbulos distais e nos ductos coletores. Conforme discutido, o mecanismo pelo qual o HCO_3^- é reabsorvido envolve a secreção tubular de H^+, mas diferentes segmentos tubulares realizam essa atividade de modos diferentes.

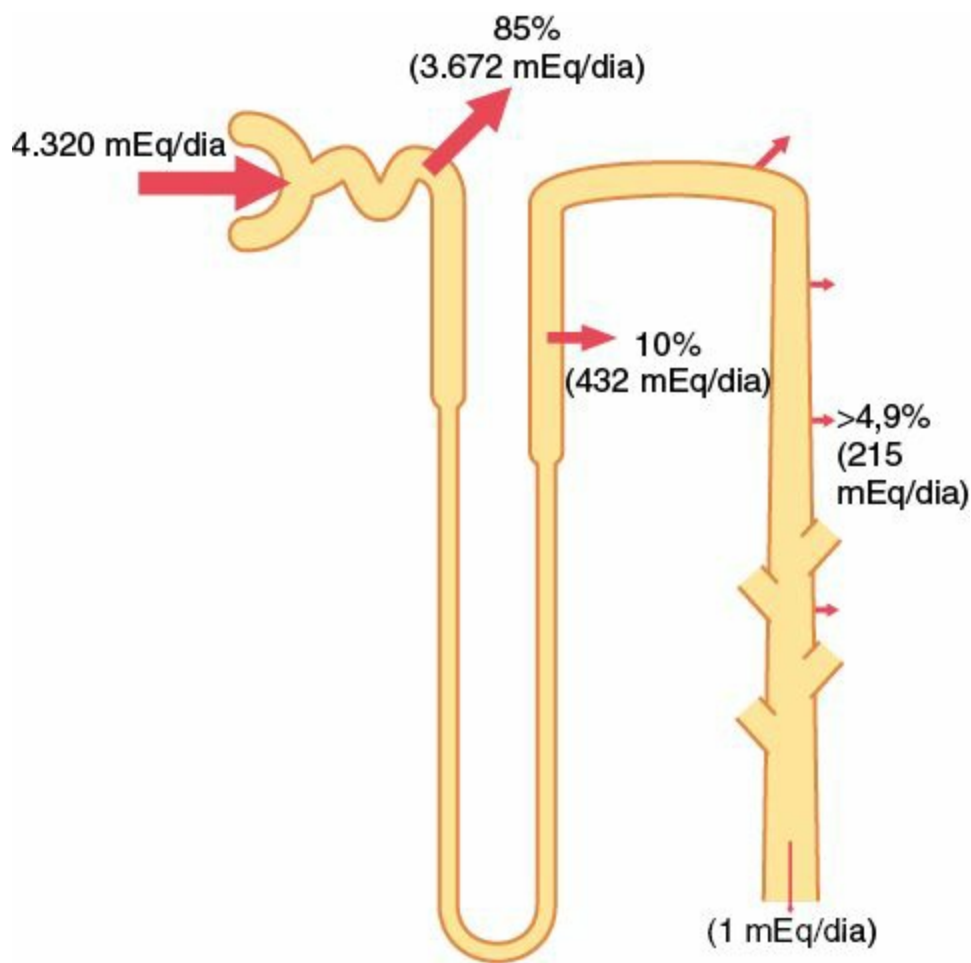



Figura 31-4. Reabsorção de bicarbonato em diferentes segmentos do túbulo renal. São mostradas as porcentagens da carga filtrada de HCO_3^- absorvidas pelos diversos segmentos tubulares, bem como o número de miliequivalentes reabsorvidos por dia sob condições normais.

O H^+ é SECRETADO POR TRANSPORTE ATIVO SECUNDÁRIO NOS SEGMENTOS TUBULARES INICIAIS

As células epiteliais do túbulo proximal, do segmento espesso ascendente da alça Henle e do início do túbulo distal secretam H^+ para o líquido tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio, como mostrado na Figura 31-5. Essa secreção secundária ativa de H^+ é acoplada ao transporte de Na^+ para a célula, pela proteína *trocadora sódio-hidrogênio*, e a energia para a secreção do H^+ contra seu gradiente de concentração é derivada do gradiente de sódio dissipado durante o movimento de Na^+ para a célula, a favor do gradiente de concentração. Esse gradiente é estabelecido pela bomba de sódio-potássio trifosfato de adenosina (ATPase) na membrana basolateral. Cerca de 95% do bicarbonato são reabsorvidos dessa maneira, sendo necessária a secreção, pelos túbulos, de cerca de 4.000 mEq de H^+ a cada dia. Esse mecanismo, entretanto, não estabelece concentração muito elevada de H^+ no líquido tubular; o líquido tubular só fica muito ácido a partir dos túbulos coletores e ductos coletores.

A Figura 31-5 mostra como o processo de secreção de H^+ realiza a reabsorção de HCO_3^-. O processo secretório começa quando o CO_2 se difunde para as células tubulares ou é formado pelo

metabolismo das células epiteliais tubulares. Sob a ação da enzima *anidrase carbônica*, o CO_2 combina-se com H_2O para formar H_2CO_3, que se dissocia em HCO_3^- e H^+. O H^+ é secretado das células para o lúmen tubular pelo contratransporte de sódio-hidrogênio. Ou seja, quando um Na^+ se move do lúmen do túbulo para o interior da célula ele se combina, primeiramente, com a proteína carreadora na borda luminal da membrana celular; ao mesmo tempo, um H^+, no interior das células, combina-se com a proteína carreadora. O Na^+ move-se na célula a favor do gradiente de concentração estabelecido pela bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral. A energia liberada pela dissipação de parte desse gradiente move o H^+ na direção oposta, do interior da célula para o lúmen tubular. Portanto, o gradiente de Na^+, através da membrana, provê energia para o transporte do H^+ contragradiente.

O HCO_3^- gerado na célula (quando H_2CO_3 é dissociado em H^+ e HCO_3), então se move a favor do gradiente através da membrana basolateral para o líquido intersticial renal e para o sangue capilar peritubular. O resultado efetivo é a reabsorção de um íon HCO_3^- para cada H^+ secretado.

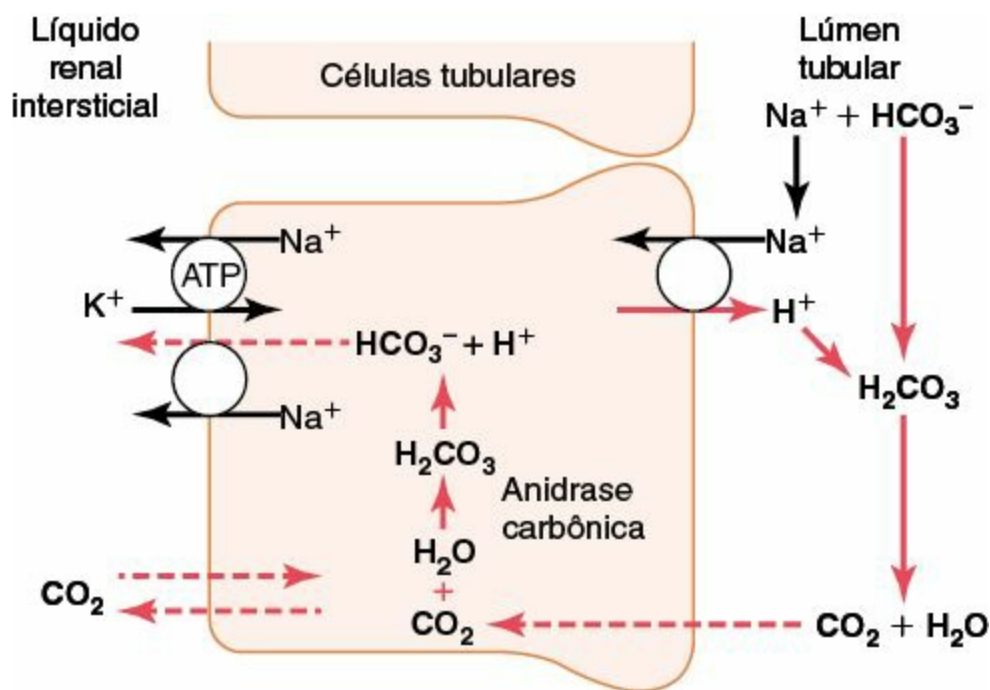



Figura 31-5. Mecanismos celulares da (1) secreção ativa de íons hidrogênio pelos túbulos renais; (2) reabsorção tubular de íons e o HCO_3^-, por combinação com íons hidrogênio para formar ácido carbônico, que se dissocia formando dióxido de carbono e água; e (3) reabsorção do íon sódio em troca dos íons hidrogênio secretados. Esse padrão de secreção de H^+ ocorre no túbulo proximal, no segmento ascendente espesso da alça de Henle, e no início do túbulo distal.

O HCO3– FILTRADO É REABSORVIDO PELA INTERAÇÃO COM ÍONS HIDROGÊNIO NOS TÚBULOS

Os íons bicarbonato não permeiam prontamente as membranas luminais das células tubulares renais; assim, o HCO_3^- filtrado pelos glomérulos não pode ser reabsorvido diretamente. Em vez disso, o HCO_3^- é reabsorvido por processo especial, no qual se combina primeiro com H^+ para formar

H_2CO_3. Este acaba se convertendo em CO_2 e H_2O, como mostrado na Figura 31-5.

Essa reabsorção do HCO_3^- é iniciada nos túbulos pela reação entre o HCO_3^- filtrado nos glomérulos e o H^+ secretado pelas células tubulares. O H_2CO_3 formado, então, se dissocia em CO_2 e H_2O. O CO_2 consegue se difundir facilmente pela membrana tubular; portanto, difunde-se instantaneamente para a célula tubular, onde se recombina com H_2O, por ação da enzima anidrase carbônica, gerando nova molécula de H_2CO_3 dentro das células. Esse H_2CO_3, por sua vez, se dissocia formando HCO_3^- e H^+; o HCO_3^- se difunde através da membrana basolateral para o líquido intersticial, sendo captado pelo sangue dos capilares peritubulares. O transporte de HCO_3 através da membrana basolateral é facilitado por dois mecanismos: (1) cotransporte Na^+-HCO_3^-, no túbulo proximal; e (2) troca Cl^--HCO_3^- nos últimos segmentos do túbulo proximal, no segmento ascendente espesso da alça de Henle e nos túbulos e ductos coletores.

Assim, cada vez que um H^+ é formado nas células epiteliais tubulares, um HCO_3^- também é formado e liberado de volta ao sangue. O efeito real dessas reações é a "reabsorção" de HCO_3^- nos túbulos, embora o HCO_3^- que de fato chega ao líquido intersticial não seja o mesmo filtrado nos túbulos. A reabsorção de HCO_3^- filtrado não resulta na secreção real de H^+, porque o H^+ secretado se combina com o HCO_3^- filtrado e, assim, não é excretado.

HCO3– é "Titulado" Contra o H+ nos Túbulos. Sob condições normais, a secreção tubular de H^+ é de cerca de 4.400 mEq/L/dia e a filtração de HCO_3^- é de cerca de 4.320 mEq/L/dia. Assim, as quantidades desses dois íons que entram nos túbulos são quase iguais e se combinam para formar CO_2 e H_2O. Portanto, diz-se que HCO_3^- e H^+ normalmente, "se titulam" nos túbulos.

O processo de titulação não é bem exato, pois geralmente existe pequeno excesso de H^+ nos túbulos a ser excretado na urina. Esse excesso de H^+ eliminado pela urina (cerca de 80 mEq/L/dia) retira do corpo os ácidos não voláteis produzidos pelo metabolismo. Como discutiremos adiante, grande parte do H^+ não é excretada como H^+ livre, mas, sim, em combinação a outros tampões urinários, especialmente fosfato e amônia.

Quando ocorre excesso de HCO_3^- em relação ao H^+ na urina, como acontece na alcalose metabólica, o excesso de HCO_3^- que não pôde ser reabsorvido permanece, portanto, nos túbulos. Posteriormente, o excesso de HCO_3^- é excretado na urina, o que ajuda a corrigir a alcalose metabólica.

Na acidose, ocorre excesso de H^+ em relação a HCO_3^-, causando reabsorção completa de HCO_3^-; o H^+ em excesso passa para a urina, em combinação aos tampões urinários, particularmente o fosfato e a amônia, sendo posteriormente excretado como sal. Assim, o mecanismo básico pelo qual os rins corrigem a acidose ou a alcalose é a titulação incompleta de H^+ em relação ao HCO_3^-, levando um

ou outro a passar pela urina e ser removido do líquido extracelular.

SECREÇÃO ATIVA PRIMÁRIA DE H^+ NAS CÉLULAS INTERCALADAS DOS TÚBULOS DISTAIS E COLETORES

Iniciando-se no final dos túbulos distais e prosseguindo pelo restante do sistema tubular, o epitélio tubular secreta H^+ por *transporte ativo primário*. As características desse transporte são diferentes das discutidas para os túbulos proximais, para a alça de Henle e para o início dos túbulos distais.

O mecanismo de secreção ativa primária de H^+ foi discutido no Capítulo 28 e é representado na Figura 31-6. Ele ocorre na membrana luminal da célula tubular, em que o H^+ é transportado diretamente por proteínas específicas, a *ATPase transportadora de hidrogênio e um transportador hidrogênio-potássio-ATPase*. A energia necessária para bombear o H^+ deriva da degradação do ATP em difosfato de adenosina.

A secreção ativa primária de H^+ ocorre em tipo especial de células, denominadas *células intercaladas tipo A*, no final do túbulo distal e nos túbulos coletores. A secreção de íons hidrogênio por essas células é feita em duas etapas: (1) o CO_2 dissolvido na célula se combina com H_2O para formar H_2CO_3, e (2) o H_2CO_3 então se dissocia em HCO_3^- que é reabsorvido para o sangue mais H^+, que é secretado para o lúmen tubular por meio dos transportadores ATPase transportadora de hidrogênio e da hidrogênio-potássio-ATPase. Para cada H^+ secretado, um HCO_3^- é reabsorvido, semelhante ao processo nos túbulos proximais. A principal diferença é que aqui o H^+ se move pela membrana luminal por bomba ativa de H^+, em vez de por contratransporte, como ocorre nas partes proximais do néfron.

Muito embora a secreção de H^+ no túbulo distal posterior e nos túbulos coletores represente apenas 5% do total de H^+ secretado, esse mecanismo é importante na formação de urina muito ácida. Nos túbulos proximais, a concentração de H^+ pode ser aumentada por apenas cerca de 3 a 4 vezes, e o pH do líquido tubular só pode ser reduzido até 6,7, embora grandes *quantidades* de H^+ sejam secretadas por esse segmento do néfron. Entretanto, a concentração de H^+ pode ser aumentada por até 900 vezes pelos túbulos coletores. Esse mecanismo diminui o pH do líquido tubular para cerca de 4,5, que é o limite mínimo do pH que pode ser atingido nos rins normais.

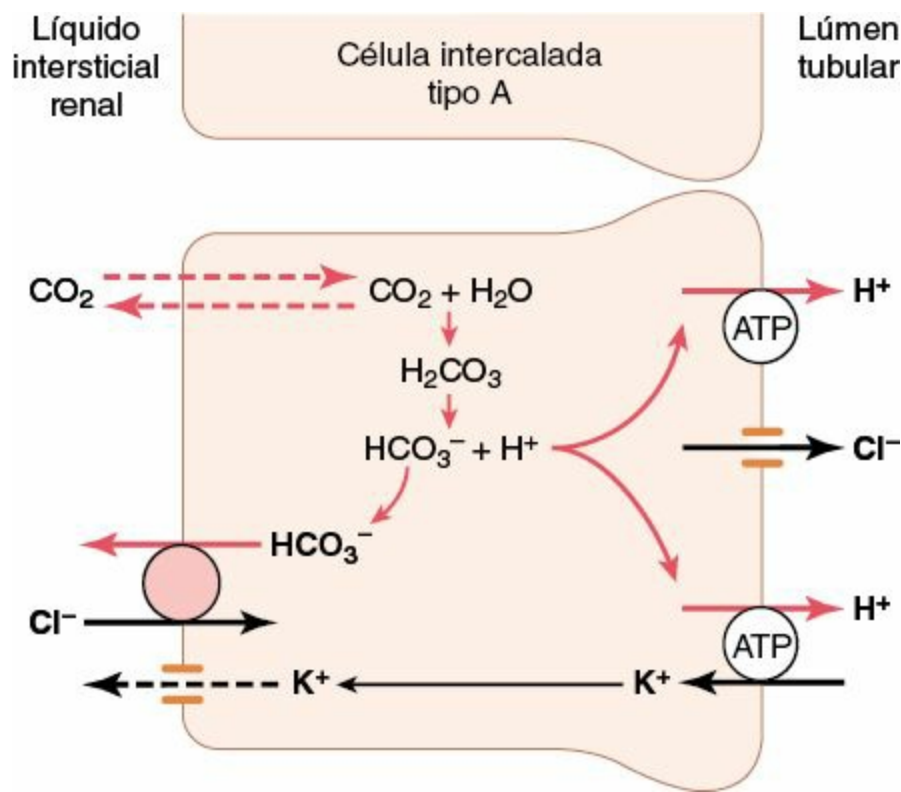



Figura 31-6. Secreção ativa primária de H^+ através da membrana luminal (apical) das células epiteliais intercaladas tipo A dos túbulos distais e coletores finais. As células tipo A contêm hidrogênio-adenosina trifosfatase (ATPase) e hidrogênio-potássio-ATPase na membrana luminal e secretam íons hidrogênio enquanto reabsorvem íons bicarbonato e potássio em caso de acidose. Observe que um HCO_3^- é absorvido para cada H^+ secretado, e um íon cloreto é passivamente secretado com o H^+.

A COMBINAÇÃO DE EXCESSO DE H^+ COM TAMPÕES FOSFATO E AMÔNIA NO TÚBULO GERA "NOVO" $HCO3^-$

Quando a quantidade de H^+ secretado para o líquido tubular é maior que a quantidade de HCO_3^- filtrado, apenas pequena parte do H^+ em excesso pode ser excretada sob a forma iônica (H^+) na urina. Isso é devido ao pH mínimo da urina que é de cerca de 4,5, correspondendo à concentração de H^+ de $10^{-4,5}$ mEq/L, ou 0,03 mEq/L. Assim, para cada litro de urina formada, um máximo de apenas 0,03 mEq de H^+ pode ser excretado. Para excretar 80 mEq de ácido não volátil, formado pelo metabolismo todos os dias, cerca de 2.667 litros de urina teriam de ser excretados se todo o H^+ permanecesse livre na solução.

A excreção de grandes quantidades de H^+ (às vezes, de até 500 mEq/dia) na urina é feita, basicamente, combinando-se o H^+ com tampões no líquido tubular. Os tampões mais importantes são o tampão fosfato e o tampão amônia. Existem outros sistemas tampões fracos, como o do urato e o do citrato, mas são menos importantes.

Quando o H^+ é titulado no líquido tubular com HCO_3^-, isso resulta na reabsorção de um HCO_3^- para cada H^+ secretado, como discutido anteriormente. Entretanto, quando ocorre excesso de H^+ no líquido tubular, ele se combina com outros tampões que não o HCO_3^-, resultando na geração de novo

HCO_3^- que também pode entrar no sangue. Assim, quando ocorre excesso de H^+ no líquido extracelular, os rins não só reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado, como também geram HCO_3^-, ajudando assim a repor o HCO_3^- perdido do líquido extracelular na acidose. Nas próximas duas seções, discutiremos os mecanismos pelos quais os tampões fosfato e amônia contribuem para a geração de novo HCO_3^-.

O SISTEMA TAMPÃO FOSFATO TRANSPORTA O EXCESSO DE H^+ PARA A URINA E GERA NOVO HCO3⁻

O sistema tampão fosfato é composto por $HPO_4^=$ e $H_2PO_4^-$. Ambos são concentrados no líquido tubular, porque a água é normalmente reabsorvida em maior grau que o fosfato pelos túbulos renais. Portanto, embora o fosfato não seja tampão de líquido extracelular importante, é muito mais eficiente como tampão no líquido tubular.

Outro fator que faz do fosfato tampão tubular importante é o fato de o pK desse sistema ser de cerca de 6,8. Sob condições normais, a urina é ligeiramente ácida, e o pH da urina fica próximo ao pK do sistema tampão fosfato. Portanto, nos túbulos, o sistema tampão fosfato normalmente funciona na sua faixa de pH mais efetiva.

A Figura 31-7 mostra a sequência de eventos pelos quais o H^+ é excretado em combinação com o tampão fosfato e o mecanismo pelo qual o novo HCO_3^- é acrescentado ao sangue. O processo de secreção de H^+ nos túbulos é o mesmo descrito antes. Enquanto houver excesso de HCO_3^- no líquido tubular, grande parte do H^+ secretado combina-se com HCO_3^-. Entretanto, quando todo o HCO_3^- tiver sido reabsorvido e não estiver mais disponível para combinar-se com H^+, qualquer excesso de H^+ pode se combinar com $HPO_4^=$ ou outros tampões tubulares. Depois que o H^+ se combina com $HPO_4^=$ para formar $H_2PO_4^-$, pode ser excretado como um sal de sódio (NaH_2PO_4), carreando H^+ em excesso.

Existe diferença importante entre essa sequência de excreção de H^+ e a discutida antes. Neste caso, o HCO_3^- que é gerado na célula tubular e entra no sangue peritubular representa ganho efetivo de HCO_3^- pelo sangue, em vez de simplesmente ser reposição do HCO_3^- filtrado. *Portanto, sempre que um H^+ secretado no lúmen tubular se combinar com tampão que não o HCO_3^-, o efeito líquido é a adição de novo HCO_3^- ao sangue.* Esse processo demonstra um dos mecanismos pelos quais os rins são capazes de recompor as reservas de HCO_3^- do líquido extracelular.

Sob condições normais, grande parte do fosfato filtrado é reabsorvida e apenas cerca de 30 a 40 mEq/dia ficam disponíveis para tamponar H^+. Portanto, grande parte do tamponamento do H^+ em excesso no líquido tubular durante a acidose se dá por meio do sistema tampão amônia.

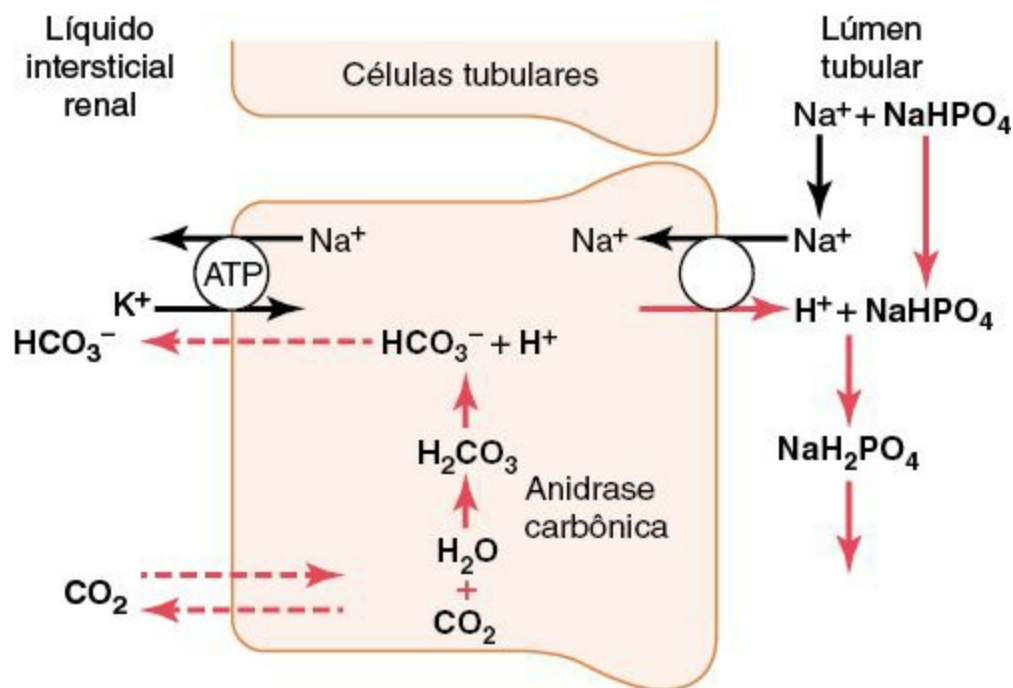



Figura 31-7. Tamponamento dos H^+ secretados pelo fosfato ($NaHPO_4$) filtrado. Observe que novo íon bicarbonato vai para o sangue para cada $NaHPO_4$ que reage com um H^+ secretado.

EXCREÇÃO DO EXCESSO DE H^+ E GERAÇÃO DE NOVO HCO3⁻ PELO SISTEMA TAMPÃO AMÔNIA

O segundo sistema tampão no líquido tubular, ainda mais importante em termos quantitativos do que o sistema tampão fosfato, é composto pela amônia (NH_3) e pelo íon amônio (NH_4^+). O íon amônio é sintetizado a partir da glutamina, que se origina basicamente do metabolismo de aminoácidos no fígado. A glutamina liberada para os rins é transportada pelas células epiteliais dos túbulos proximais, do segmento ascendente espesso da alça de Henle e dos túbulos distais (Figura 31-8). Uma vez dentro da célula, cada molécula de glutamina é metabolizada em séries de reações que no final formam dois NH_4^+ e dois HCO_3^-. O NH_4^+ é secretado para o lúmen tubular por mecanismo de contratransporte em troca de sódio, que é reabsorvido. O HCO_3^- é transportado através da membrana basolateral em conjunto com o Na^+ reabsorvido para o líquido intersticial, e é captado pelos capilares peritubulares. Assim, para cada molécula de glutamina metabolizada no túbulo proximal, dois NH_4^+ são secretados na urina e dois HCO_3^- são reabsorvidos no sangue. *O HCO_3^-, gerado por esse processo, constitui novo HCO_3^-.*

Nos túbulos coletores, a adição de NH_4^+ ao líquido tubular ocorre por mecanismo diferente (Figura 31-9). Aqui, o H^+ é secretado pela membrana tubular para o lúmen, onde se combina com NH_3 para formar NH_4^+ que é excretado. Os ductos coletores são permeáveis ao NH_3, que consegue se difundir facilmente para o lúmen tubular. Entretanto, a membrana luminal dessa parte dos túbulos é bem menos permeável ao NH_4^+; por conseguinte, uma vez o H^+ tenha reagido com NH_3 para formar NH_4^+, o NH_4^+ fica no lúmen e é eliminado na urina. *Para cada NH_4^+ excretado, um novo HCO_3^- é gerado*

e adicionado ao sangue.

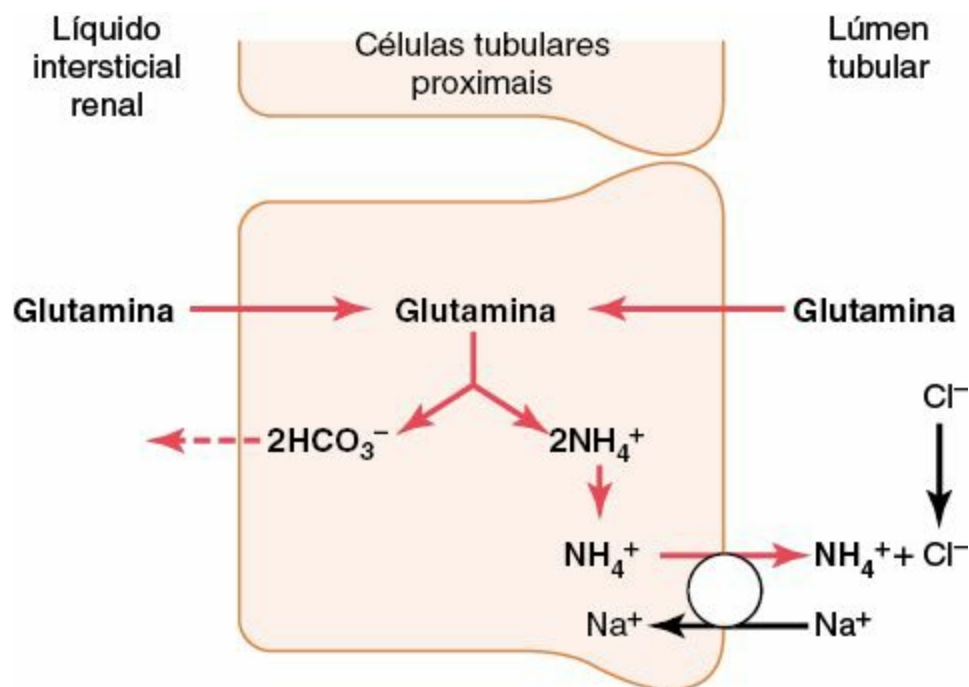



Figura 31-8. Produção e secreção do íon amônio (NH_4^+) pelas células tubulares proximais. A glutamina é metabolizada na célula, gerando NH_4^+ e bicarbonato. O NH_4^+ é secretado para o lúmen pela bomba de sódio-NH_4^+. Para cada molécula de glutamina metabolizada, dois NH_4^+ são produzidos e secretados e dois HCO_3^- retornam para o sangue.

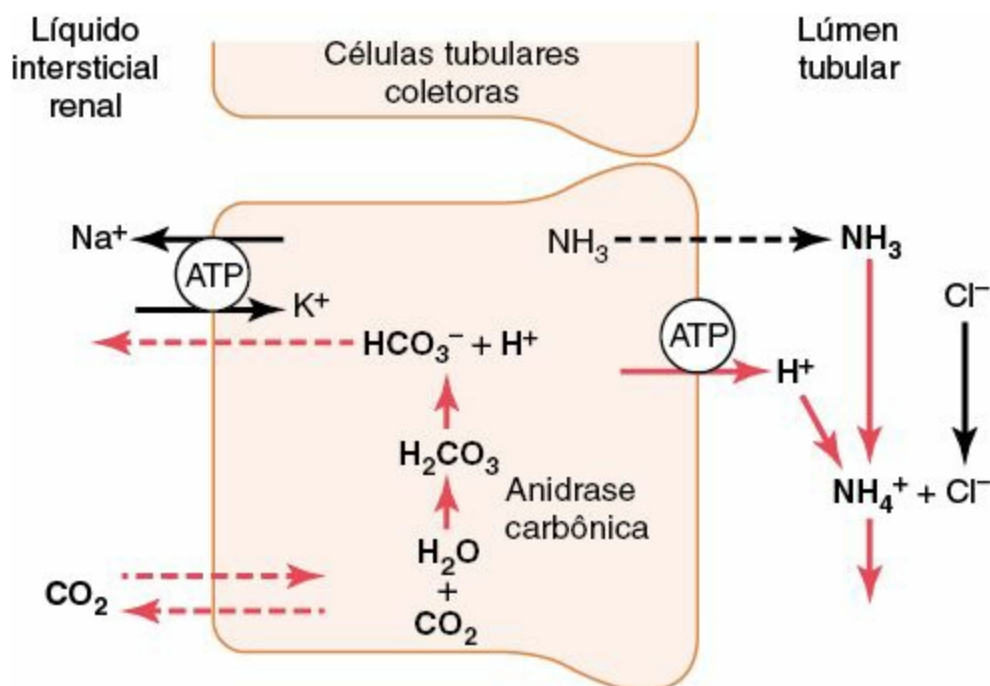



Figura 31-9. Tamponamento da secreção do íon hidrogênio pela amônia (NH_3) nos túbulos coletores. A amônia se difunde do lúmen tubular, onde reage com os íons hidrogênio secretados, formando NH_4^+ que é, então, excretado. Para cada NH_4^+ excretado, novo HCO_3^- é formado nas células tubulares. O novo bicarbonato vai para o sangue.

A Acidose Crônica Aumenta a Excreção de NH4⁺. Um dos aspectos mais importantes do sistema tampão amônio-amônia renal é estar sujeito ao controle fisiológico. O eleva da concentração de H^+ no líquido extracelular estimula o metabolismo renal da glutamina e, portanto, eleva a

formação de NH_4^+ e novo HCO_3^- para serem usados no tamponamento de H^+; a queda na concentração de H^+ tem o efeito oposto.

Sob *condições normais*, a quantidade de H^+ eliminada pelo sistema tampão amônia é responsável por cerca de 50% do ácido excretado e 50% do novo HCO_3^- gerado pelos rins. Entretanto, na *acidose crônica*, a excreção de NH_4^+ pode aumentar para até 500 mEq/dia. *Portanto, na acidose crônica, o mecanismo dominante pelo qual o ácido é eliminado é a excreção de* NH_4^+. Esse processo também proporciona o mecanismo mais importante para gerar novo bicarbonato durante a acidose crônica.

QUANTIFICANDO A EXCREÇÃO ÁCIDO-BASE RENAL

Com base nos princípios discutidos anteriormente, podemos quantificar a excreção renal efetiva de ácido ou a adição ou eliminação efetiva de bicarbonato do sangue da seguinte maneira.

A *excreção de bicarbonato* é calculada como débito urinário multiplicado pela concentração urinária de HCO_3^-. Esse número indica quão rapidamente os rins estão removendo HCO_3^- do sangue (que é o mesmo que acrescentar H^+ ao sangue). Na alcalose, a perda de HCO_3^- ajuda a retornar o pH do plasma ao normal.

A quantidade de novo HCO_3^- *acrescentada ao sangue*, a qualquer momento, é igual à quantidade de H^+ secretada restante no lúmen tubular com os tampões urinários não bicarbonato. Como discutido, as fontes primárias de tampões urinários não bicarbonato são NH_4^+ e fosfato. Portanto, a quantidade de HCO_3^- acrescentada ao sangue (e H^+ excretado por NH_4^+) é calculada medindo-se a excreção de NH_4^+ (débito urinário multiplicado pela concentração urinária de NH_4^+).

O restante do tampão não bicarbonato e não NH_4^+ excretado na urina é medido determinando-se o valor conhecido como *ácido titulável*. A quantidade de ácido titulável na urina é medida titulando-se a urina com base forte como NaOH no pH de 7,4; o pH do plasma normal e o pH do filtrado glomerular. Essa titulação inverte os eventos ocorridos no lúmen tubular quando o líquido tubular foi titulado pelo H^+ secretado. Portanto, o número de miliequivalentes de NaOH necessário para retornar o pH urinário a 7,4 é igual ao número de miliequivalentes de H^+ adicionado ao líquido tubular que se combinou com o fosfato e outros tampões orgânicos. A medida do ácido titulável não inclui o H^+ em associação a NH_4^+, porque o pK da reação amônio-amônia é 9,2, e a titulação com NaOH no pH igual a 7,4 não remove H^+ de NH_4^+.

Assim, a *excreção efetiva de ácido* pelos rins pode ser avaliada como:

$$\text{Excreção efetiva de ácido} = \text{Excreção de } NH_4^+ + \text{Ácido urinário titulável} - \text{Excreção de } HCO_3^-$$

A razão de subtrairmos a excreção de bicarbonato é que a perda de HCO_3^- é igual à adição de H^+ ao sangue. Para manter o equilíbrio ácido-base, a excreção efetiva de ácido deve ser igual à produção de ácido não volátil no corpo. Na acidose, a excreção efetiva de ácido aumenta bastante, principalmente por causa da excreção elevada de NH_4^+, removendo assim ácido do sangue. A excreção efetiva de ácido também é igual à adição efetiva de HCO_3^- ao sangue. *Logo, na acidose ocorre adição efetiva de HCO_3^- de volta ao sangue enquanto mais NH_4^+ e ácido urinário titulável são excretados.*

Na alcalose, a excreção de ácido titulável e NH_4^+ cai a zero, enquanto a excreção de HCO_3^- aumenta. *Logo, na alcalose ocorre excreção efetiva negativa de ácido,* o que significa que ocorre perda efetiva de HCO_3^- no sangue (que é o mesmo que acrescentar H^+ ao sangue) e que nenhum HCO_3^- é gerado pelos rins.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO TUBULAR RENAL DE H^+

Como discutido anteriormente, a secreção de H^+ pelo epitélio tubular é necessária tanto para reabsorção de HCO_3^- quanto para a geração de novo HCO_3^- associado à formação de ácido titulável. Por conseguinte, a secreção de H^+ deve ser, cuidadosamente, regulada para que os rins realizem de modo eficaz suas funções na homeostasia ácido-base. Sob condições normais, os túbulos renais devem secretar pelo menos H^+ suficiente para reabsorver quase todo o HCO_3^- que é filtrado, e, ainda, H^+ suficiente para ser excretado como ácido titulável ou NH_4^+, o que, efetivamente, retira do líquido extracelular os ácidos não voláteis produzidos todos os dias pelo metabolismo.

Na alcalose, a secreção tubular de H^+ é reduzida o bastante para que ocorra reabsorção mínima de HCO_3^-, permitindo que os rins aumentem a excreção de HCO_3^-. Nessas condições, o ácido titulável e a amônia não são excretados porque não existe H^+ disponível para se combinar com tampões não bicarbonato; por conseguinte, não há novo HCO_3^- acrescentado ao sangue na alcalose. Durante a acidose, a secreção tubular de H^+ está aumentada o suficiente para reabsorver todo o HCO_3^- filtrado com H^+ suficiente para excretar grandes quantidades de NH_4^+ e ácido titulável, contribuindo, assim, com grandes quantidades de novo HCO_3^- para o líquido extracelular total do corpo. *Os estímulos mais importantes para aumentar a secreção de H^+ pelos túbulos na acidose são (1) aumento da Pco_2 do líquido extracelular na acidose respiratória; e (2) aumento da concentração do H^+, no líquido extracelular (menor pH), na acidose respiratória ou metabólica.*

As células tubulares respondem diretamente ao aumento da Pco_2 do sangue, como ocorre na acidose respiratória com aumento da secreção de H^+ da seguinte maneira: a Pco_2 elevada aumenta a Pco_2 das células tubulares, causando o incremento da formação de H^+ nessas células, o que por sua vez estimula a secreção de H^+. O segundo fator que estimula a secreção de H^+ é o aumento da

concentração de H^+ do líquido extracelular (diminuição do pH).

Fator especial que pode elevar a secreção de H^+, sob algumas condições fisiopatológicas, é a secreção excessiva de aldosterona. A aldosterona estimula a secreção de H^+ pelas células intercaladas do ducto coletor. Por conseguinte, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre em pessoas com síndrome de Conn, pode aumentar a secreção de H^+ no líquido tubular e, consequentemente, aumentar as quantidades de HCO_3^- adicionado reabsorvido para o sangue. Essa ação usualmente produz alcalose em pacientes com secreção excessiva de aldosterona.

As células tubulares, em geral, respondem à queda da concentração de H^+ (alcalose) reduzindo a secreção de H^+. A diminuição da secreção de H^+ resulta da redução da Pco_2 extracelular, como acontece na alcalose respiratória, ou de queda da concentração de H^+ *per se*, como se dá tanto na alcalose metabólica quanto na respiratória.

A Tabela 31-2 resume os principais fatores que influenciam a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^-. Alguns desses fatores não estão diretamente relacionados à regulação do equilíbrio ácido-base. Por exemplo, a secreção de H^+ é conjugada com a reabsorção de Na^+ pelo trocador de Na^+-H^+ no túbulo proximal e no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Portanto, os fatores que estimulam a reabsorção de Na^+, tais como a redução do volume do líquido extracelular, podem, também, elevam, secundariamente, a secreção de H^+ e reabsorção de HCO_3^-.

A depleção do volume do líquido extracelular estimula a reabsorção de sódio pelos túbulos renais e aumenta a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- por múltiplos mecanismos, incluindo (1) aumento dos níveis de angiotensina II que estimulam diretamente a atividade do trocador Na^+-H^+ nos túbulos renais; e (٢) incremento dos níveis de aldosterona, que estimulam a secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos coletores corticais. Portanto, a depleção do volume do líquido extracelular tende a causar alcalose devido à excessiva secreção de H^+ e de reabsorção de HCO_3^-.

Variações da concentração plasmática de potássio podem também influenciar a secreção de H^+, com a hipocalemia estimulando e hipercalemia inibindo a secreção de H^+ no túbulo proximal. Redução da concentração plasmática de potássio tende a aumentar a concentração de H^+ nas células tubulares renais, o que, por sua vez, estimula a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- e leva à alcalose. A hipercalemia diminui a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^- e tende a causar acidose.

Tabela 31-2 Fatores do Plasma e do Líquido Extracelular que Aumentam ou Diminuem a Secreção de H^+ e a Reabsorção de HCO_3^- pelos Túbulos Renais

Aumentam a Secreção de H+ e a Reabsorção de HCO3–	Diminuem a Secreção de H+ e a Reabsorção de HCO3–
↑ Pco_2	↓ Pco_2
↑ H^+, ¯ HCO_3^-	↓ H^+, ↑ HCO_3^-

↓ Volume do líquido extracelular	↑ Volume do líquido extracelular
↑ Angiotensina II	↓ Angiotensina II
↑ Aldosterona	↓ Aldosterona
Hipocalemia	Hipercalemia

CORREÇÃO RENAL DA ACIDOSE — MAIOR EXCREÇÃO DE H^+ E ADIÇÃO DE $HCO3^-$ AO LÍQUIDO EXTRACELULAR

Agora que já descrevemos o mecanismo pelo qual os rins secretam H^+ e reabsorvem HCO_3^-, podemos explicar como os rins reajustam o pH do líquido extracelular quando ocorrem anormalidades.

Consultando a Equação 8, a Equação de Henderson-Hasselbalch, podemos ver que a acidose ocorre quando a proporção de HCO_3^- para CO_2 no líquido extracelular diminui, reduzindo, assim, o pH. Se essa razão cai devido a uma queda em HCO_3^-, a acidose é denominada *acidose metabólica*. Se o pH cai por causa de um aumento na Pco_2, a acidose é denominada *acidose respiratória*.

A ACIDOSE DIMINUI A RAZÃO $HCO3^-/H^+$ NO LÍQUIDO TUBULAR RENAL

Tanto a acidose respiratória quanto a metabólica provocam uma diminuição na proporção de HCO_3^- para H^+ no líquido tubular renal. Como consequência, ocorre excesso de H^+ nos túbulos renais, causando reabsorção completa de HCO_3^- e ainda deixando H^+ disponível para combinar-se com os tampões NH_4^+ e $HPO_4^=$ na urina. Assim, na acidose, os rins reabsorvem todo o HCO_3^- filtrado e contribuem para a formação de novo HCO_3^- através da formação de NH_4^+ e ácido titulável.

Na acidose metabólica, ocorre excesso de H^+ em relação a HCO_3^- no líquido tubular basicamente devido à menor filtração de HCO_3^-. A diminuição da filtração de HCO_3^- é causada principalmente por uma queda na concentração de HCO_3^- do líquido extracelular.

Na acidose respiratória, o excesso de H^+ no líquido tubular deve-se, sobretudo, ao aumento na Pco_2 do líquido extracelular, que estimula a secreção de H^+.

Como discutimos anteriormente, na acidose crônica, independentemente de ser metabólica ou respiratória, há aumento da produção de NH_4^+ que contribui ainda mais para a excreção de H^+ e adição de novo HCO_3^- ao líquido extracelular. Com acidose crônica grave, até 500 mEq/dia de H^+ podem ser excretados na urina, em especial, na forma de NH_4^+; essa excreção, por sua vez, contribui com até 500 mEq/dia de novo HCO_3^-, que é acrescentado ao sangue.

Dessa forma, na acidose crônica, a secreção aumentada de H^+ pelos túbulos ajuda a eliminar o excesso de H^+ do corpo e eleva a quantidade de HCO_3^- no líquido extracelular. Esse processo aumenta a fração de HCO_3^- do sistema tampão bicarbonato que, de acordo com a equação de

Henderson-Hasselbalch, incrementa o pH extracelular e contribui para a correção da acidose. Se a acidose for mediada metabolicamente, a compensação adicional pelos pulmões causa redução da Pco_2, contribuindo, adicionalmente, para a correção da acidose.

A Tabela 31-3 resume as características associadas à acidose metabólica e à respiratória, bem como da alcalose metabólica e respiratória que serão discutidas na próxima seção. Observe que na *acidose respiratória* ocorre aumento da concentração de H^+ (redução do pH) do líquido extracelular e aumento da Pco_2, a causa inicial da acidose. *A resposta compensatória é aumento do HCO_3^- do plasma, ocasionado pela adição de novo HCO_3^- ao líquido extracelular pelos rins.* O aumento do HCO_3^- compensa a elevação na Pco_2, contribuindo, assim, para o retorno do pH plasmático ao normal.

Na *acidose metabólica*, também ocorre diminuição do pH e aumento da concentração de H^+ no líquido extracelular. Entretanto, nesse caso, a anormalidade primária é uma diminuição do HCO_3^- plasmático. *As compensações primárias incluem aumento na taxa de ventilação, que reduz a Pco_2, e compensação renal, que, ao acrescentar novo bicarbonato ao líquido extracelular, contribui para minimizar a queda inicial na concentração de HCO_3^- extracelular.*

Tabela 31-3 Características dos Distúrbios Ácido-Base Primários

	pH	H^+	Pco2	HCO3⁻
Normal	7,4	40 mEq/L	40 mmHg	24 mEq/L
Acidose respiratória	↓	↑	↑↑	↑
Alcalose respiratória	↑	↓	↓↓	↓
Acidose metabólica	↓	↑	↓	↓↓
Alcalose metabólica	↑	↓	↑	↑↑

O evento primário está indicado pelas setas duplas (↑↑ ou ↓↓). Observe que distúrbios ácido-base respiratórios são iniciados por aumento ou diminuição na Pco_2, enquanto distúrbios metabólicos são iniciados por elevação ou redução no HCO_3^-.

CORREÇÃO RENAL DA ALCALOSE — DIMINUIÇÃO DA SECREÇÃO TUBULAR DE H^+ E AUMENTO DA EXCREÇÃO DE HCO3⁻

As respostas compensatórias à alcalose são basicamente opostas às que ocorrem na acidose. Na alcalose, a proporção de HCO_3^- para CO_2 no líquido extracelular aumenta, causando uma elevação no pH (uma queda na concentração de H^+), conforme evidenciado na equação de Henderson-Hasselbalch.

A ALCALOSE AUMENTA A RAZÃO HCO3⁻/H^+ NO LÍQUIDO TUBULAR RENAL

Independentemente de a alcalose ser causada por anormalidades metabólicas ou respiratórias, ela ocorre por aumento da proporção de HCO_3^- para H^+ no líquido tubular renal. O efeito resultante é excesso de HCO_3^-, que não pode ser reabsorvido pelos túbulos e é, portanto, excretado na urina. Assim, na alcalose, o HCO_3^- é removido do líquido extracelular por excreção renal, o que faz o mesmo efeito de se acrescentar H^+ ao líquido extracelular. Esse processo contribui para o retorno da concentração de H^+ e do pH ao normal.

A Tabela 31-3 mostra as características gerais da alcalose respiratória e metabólica. Na *alcalose respiratória*, há aumento no pH do líquido extracelular e queda da concentração de H^+. *A causa da alcalose é a diminuição da Pco_2 plasmática provocada por hiperventilação.* A redução da Pco_2 gera queda da secreção de H^+ pelos túbulos renais. Consequentemente, não existe H^+ suficiente no líquido tubular renal para reagir com todo o HCO_3^- filtrado. Por conseguinte, o HCO_3^- que não reage com o H^+ não é reabsorvido e é excretado na urina, resultando em redução da concentração plasmática de HCO_3^- e correção da alcalose. *Portanto, a resposta compensatória à redução primária da Pco_2, na alcalose respiratória é a redução na concentração plasmática de HCO_3^- pela maior excreção de HCO_3^-.*

Na *alcalose metabólica*, ocorre uma diminuição da concentração de H^+ e um aumento do pH. *A causa da alcalose metabólica, entretanto, é a elevação da concentração de HCO_3^- no líquido extracelular.* Esse aumento é parcialmente compensado por redução da frequência respiratória, o que aumenta a Pco_2 e contribui para retornar o pH do líquido extracelular ao normal. Além disso, o aumento da concentração de HCO_3^- no líquido extracelular aumenta a carga filtrada de HCO_3^-, que, por sua vez, gera excesso de HCO_3^- em relação ao H^+ secretado no líquido tubular renal. O excesso de HCO_3^- no líquido tubular não pode ser reabsorvido porque não existe H^+ para reagir e então é excretado na urina. *Na alcalose metabólica, as compensações primárias são diminuição da ventilação, o que eleva a Pco_2, e maior excreção renal de HCO_3^-, que contribui para compensar o aumento inicial da concentração de HCO_3^- no líquido extracelular.*

Causas Clínicas dos Distúrbios Ácido-Base

A Acidose Respiratória Resulta de Ventilação Diminuída e Pco2 Aumentada

A partir da discussão prévia, fica claro que qualquer fator que diminua a ventilação pulmonar aumenta também a Pco_2 do líquido extracelular, causando incremento da concentração de H_2CO_3 e H^+, resultando, dessa forma, em acidose. Quando a acidose é ocasionada por anormalidade na respiração, denomina-se *acidose respiratória*.

A acidose respiratória pode ser consequência de condições patológicas, que comprometem os centros respiratórios ou que diminuem a capacidade de os pulmões eliminarem CO_2. Por exemplo, danos ao centro respiratório, no bulbo, podem levar à acidose respiratória. Além disso, a obstrução das vias aéreas do trato respiratório, pneumonia, enfisema ou diminuição da área de superfície da membrana pulmonar, bem como qualquer fator que interfira na troca de gases entre o sangue e o ar alveolar, podem causar acidose respiratória.

Na acidose respiratória, as respostas compensatórias disponíveis são (1) os tampões dos líquidos corporais; e

(2) os rins, que necessitam de vários dias para compensar o distúrbio.

A Alcalose Respiratória Resulta de Ventilação Aumentada e Pco2 Diminuída

A alcalose respiratória é causada por ventilação pulmonar excessiva. Raramente acontece por condição fisiopatológica. Todavia, a psiconeurose, ocasionalmente, pode aumentar a frequência respiratória (e a ventilação) até grau que leva à alcalose.

Ocorre tipo fisiológico de alcalose respiratória quando a pessoa está em altitude elevada. O ar com oxigênio reduzido estimula a respiração, provocando perda excessiva de CO_2 e desenvolvimento de alcalose respiratória branda. Mais uma vez, os principais mecanismos compensatórios são os tampões químicos dos líquidos corporais e a capacidade dos rins de aumentar a excreção de HCO_3^-.

A Acidose Metabólica Resulta de Menor Concentração de HCO3– no Líquido Extracelular

O termo *acidose metabólica* refere-se a todos os outros tipos de acidose, além da causada por excesso de CO_2 nos líquidos corporais. A acidose metabólica pode ter origem em diversas causas gerais: (1) deficiência na excreção renal dos ácidos normalmente formados no corpo; (2) formação de quantidades excessivas de ácidos metabólicos no corpo; (3) adição de ácidos metabólicos ao corpo por ingestão ou infusão parenteral; e (4) perda de base pelos líquidos corporais, que tem o mesmo efeito que acrescentar ácido aos líquidos corporais. Algumas condições específicas que causam acidose metabólica são descritas nas seções seguintes.

Acidose Tubular Renal. A acidose tubular renal resulta de defeito na secreção renal de H^+ ou na reabsorção de HCO_3^- ou de ambos. Esses distúrbios são geralmente de dois tipos: (1) comprometimento da reabsorção tubular renal de HCO_3^-, causando perda de HCO_3^- na urina; ou (2) incapacidade do mecanismo secretório de H^+ dos túbulos renais em estabelecer a urina ácida normal, ocasionando excreção de urina alcalina. Nesses casos, menor quantidade de ácido titulável e de NH_4^+ é excretada, de modo que ocorre acúmulo efetivo de ácido nos líquidos corporais. Algumas causas de acidose tubular renal incluem a insuficiência renal crônica, a secreção insuficiente de aldosterona (doença de Addison) e diversos distúrbios adquiridos e hereditários, que afetam a função tubular, como a síndrome de Fanconi (Capítulo 32).

Diarreia. A diarreia grave é provavelmente a causa mais frequente de acidose metabólica. *A causa dessa acidose é a perda de grandes quantidades de bicarbonato de sódio nas fezes.* As secreções gastrointestinais contêm, normalmente, grandes quantidades de bicarbonato, e a diarreia resulta na perda de HCO_3^- pelo corpo, efeito similar ao de perder grandes quantidades de bicarbonato na urina. Essa forma de acidose metabólica pode ser particularmente grave e pode levar ao óbito, em especial em crianças.

Vômitos de Conteúdos Intestinais. Os vômitos do conteúdo gástrico, por si só, provocam perda de ácido e tendência à alcalose, já que as secreções gástricas são extremamente ácidas. Entretanto, os vômitos de grande quantidade de conteúdo intestinal resultam em acidose metabólica, do mesmo modo que a diarreia causa acidose.

Diabetes Melito. O diabetes melito é ocasionado pela falta de secreção de insulina pelo pâncreas (diabetes tipo 1) ou pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina (diabetes tipo 2). Nos dois casos, como o efeito da insulina é insuficiente, os tecidos não terão glicose suficiente para o metabolismo. Em vez disso, algumas gorduras são degradadas a ácido acetoacético, e este ácido metabolizado pelos tecidos como fonte de energia, no lugar da glicose. No diabetes melito grave, os níveis sanguíneos de ácido acetoacético podem aumentar muito, causando acidose metabólica grave. Em consequência da acidose, grande quantidade de ácido é eliminada na urina, às vezes até 500 mmol/dia.

Ingestão de Ácidos. Raramente, grande quantidade de ácidos é ingerida na alimentação normal. Entretanto, a acidose metabólica grave resulta, ocasionalmente, da ingestão de determinados venenos ácidos. Algumas dessas substâncias incluem acetilsalicílico (aspirina) e metanol (que forma ácido fórmico ao ser metabolizado).

Insuficiência Renal Crônica. Quando a função renal decai acentuadamente, há acúmulo dos ânions de ácidos

fracos nos líquidos corporais que não estão sendo excretados pelos rins. Além disso, a redução da filtração glomerular reduz a excreção de fosfatos e de NH_4^+, o que reduz a quantidade de HCO_3^- que retorna aos líquidos corporais. Assim, a insuficiência renal crônica pode estar associada à acidose metabólica grave.

A Alcalose Metabólica Resulta da Maior Concentração de $HCO3^-$ no Líquido Extracelular

Excesso de retenção de HCO_3^- ou de perda de H^+ pelo corpo, provoca alcalose metabólica, que não é condição tão comum quanto a acidose metabólica, mas algumas de suas causas são descritas nas seções seguintes.

Administração de Diuréticos (Exceto os Inibidores da Anidrase Carbônica). Todos os diuréticos provocam aumento do fluxo de líquido pelos túbulos, geralmente aumentando o fluxo nos túbulos distais e coletores. Em consequência, esse efeito aumenta a reabsorção de Na^+ nessas partes dos néfrons. Como aí a reabsorção de sódio é acoplada à secreção de H^+, a reabsorção mais intensa de sódio também leva ao aumento da secreção de H^+ e da reabsorção de bicarbonato. Essas alterações acarretam desenvolvimento de alcalose, caracterizada por maior concentração de bicarbonato no líquido extracelular.

Excesso de Aldosterona. Quando grande quantidade de aldosterona é secretada pelas glândulas adrenais, desenvolve-se alcalose metabólica branda. Como discutido, a aldosterona promove a extensa reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e coletores, estimulando também a secreção de H^+ pelas células intercaladas dos túbulos coletores. Essa maior secreção de H^+ leva à sua maior excreção pelos rins e, portanto, à alcalose metabólica.

Vômitos do Conteúdo Gástrico. Os vômitos do conteúdo gástrico, por si só, sem haver vômitos do conteúdo gastrointestinal inferior, causam perda do HCl secretado pela mucosa gástrica. Isso resulta em perda de ácido do líquido extracelular e desenvolvimento de alcalose metabólica. Esse tipo de alcalose ocorre, especialmente, em recém-nascidos com estenose pilórica causada por hipertrofia muscular do esfíncter pilórico.

Ingestão de Agentes Alcalinos. Causa comum de alcalose metabólica é a ingestão de agentes alcalinos, como bicarbonato de sódio, para o tratamento de gastrite ou úlcera péptica.

Tratamento da Acidose ou da Alcalose

O melhor tratamento para a acidose ou a alcalose é corrigir a condição que causou a anormalidade. É algo muitas vezes difícil, sobretudo, em doenças crônicas que ocasionam comprometimento da função pulmonar ou insuficiência renal. Nessas circunstâncias, diversos agentes podem ser usados para neutralizar o excesso de ácido ou base no líquido extracelular.

Para neutralizar o excesso de ácido, grandes quantidades de *bicarbonato de sódio* podem ser ingeridas. O bicarbonato de sódio é absorvido pelo trato gastrointestinal para o sangue e aumenta a fração de HCO_3^- do sistema tampão bicarbonato, aumentando o pH. O bicarbonato de sódio pode ainda ser administrado por via intravenosa, mas, devido aos efeitos fisiológicos potencialmente perigosos desse tratamento, outras substâncias, em geral, são usadas em seu lugar, por exemplo, o *lactato de sódio* e o *gliconato de sódio*. As porções lactato e gliconato das moléculas são metabolizadas no corpo, deixando o sódio do líquido extracelular na forma de bicarbonato de sódio e, assim, aumentando o pH.

Para o tratamento da alcalose, pode-se administrar *cloreto de amônio* por via oral. Quando o cloreto de amônio é absorvido pelo sangue, a porção amônia é convertida pelo fígado em ureia. Essa reação libera HCl, que prontamente reage com os tampões dos líquidos corporais, alterando a concentração de H^+ na direção ácida (diminuição do pH). O cloreto de amônio pode ser administrado por via intravenosa, mas o NH_4^+ é muito tóxico e esse procedimento pode ser perigoso. O tratamento mais adequado consiste em reverter a origem subjacente da alcalose. Por exemplo, se a alcalose metabólica está associada à depleção do volume de líquido, mas sem insuficiência cardíaca, uma reposição adequada de volume por infusão de solução salina isotônica é um procedimento frequentemente benéfico na correção da alcalose.

Medidas Clínicas e Análise dos Distúrbios Ácido-Base

A terapia apropriada dos distúrbios ácido-base requer o diagnóstico adequado. Os distúrbios ácido-base simples, descritos anteriormente, podem ser diagnosticados pela análise de três medidas, em amostra do sangue arterial: pH, concentração plasmática de bicarbonato e Pco_2.

O diagnóstico dos distúrbios ácido-base simples envolve várias etapas, como mostrado na Figura 31-10. Examinando-se o pH, é possível determinar se o distúrbio é acidose ou alcalose. O pH inferior a 7,4 indica acidose, enquanto o pH acima de 7,4 indica alcalose.

A segunda etapa é medir a Pco_2 e a concentração plasmática de HCO_3^-. O valor normal da Pco_2 é cerca de 40 mmHg, e de HCO_3^-, 24 mEq/L. Se o distúrbio tiver sido caracterizado como acidose e a Pco_2 plasmática estiver elevada, deve haver componente respiratório na acidose. Após a compensação renal, a concentração plasmática de HCO_3^- na acidose respiratória tenderia a aumentar para valores acima do normal. *Portanto, os valores esperados de acidose respiratória simples seriam pH plasmático reduzido, Pco_2 elevada e maior concentração plasmática de HCO_3^-, após a compensação parcial renal.*

Na acidose metabólica ocorre também redução do pH plasmático. Entretanto, com a acidose metabólica, a anormalidade primária é a queda da concentração plasmática de HCO_3^-. Portanto, se pH baixo estiver associado à concentração reduzida de HCO_3^-, deve haver componente metabólico na acidose. Na acidose metabólica simples, a Pco_2 está reduzida devido à compensação parcial respiratória, em contraste com a acidose respiratória, na qual a Pco_2 está elevada. *Assim, na acidose metabólica simples, a expectativa seria encontrarmos pH baixo, concentração plasmática de HCO_3^- baixa e redução da Pco_2, após a compensação parcial respiratória.*

Os procedimentos para categorizar os tipos de alcalose envolvem as mesmas etapas básicas. Primeiro, alcalose implica que ocorre aumento do pH plasmático. Se o aumento do pH estiver associado à redução da Pco_2, deve haver componente respiratório na alcalose. Se o aumento do pH estiver associado ao maior HCO_3^-, deve haver componente metabólico na alcalose. *Portanto, na alcalose respiratória simples, a expectativa seria encontrarmos pH elevado, Pco_2 reduzida e menor concentração plasmática de HCO_3^-. Na alcalose metabólica simples, a expectativa seria encontrar pH elevado, maior concentração plasmática de HCO_3^- e Pco_2 elevada.*

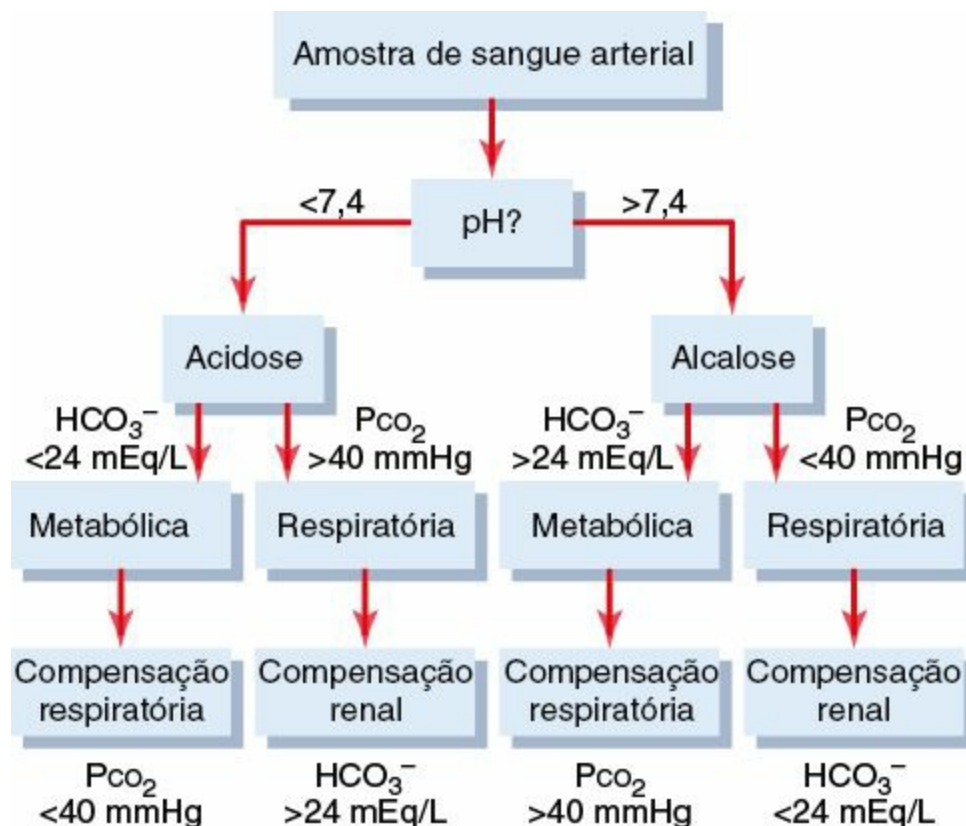



Figura 31-10. Análise de distúrbios ácido-base simples. Se as respostas compensatórias forem muito diferentes das mostradas na parte inferior da figura, deve-se suspeitar de distúrbio ácido-base misto.

Distúrbios Ácido-Base Complexos e Uso de Nomograma Ácido-Base para o Diagnóstico

Em alguns casos, os distúrbios ácido-base não são acompanhados por respostas compensatórias apropriadas. Quando essa situação ocorre, a anormalidade é considerada como *distúrbio* ácido-base *misto*, o que significa que existem duas ou mais causas subjacentes para o distúrbio ácido-base. Por exemplo, paciente com pH plasmático baixo seria categorizado como acidótico. Se o distúrbio for mediado metabolicamente, seria também acompanhado por concentração plasmática de HCO_3^- baixa e, após a compensação respiratória apropriada, Pco_2 baixa. Entretanto, se o pH plasmático baixo e a concentração de HCO_3^- baixa estiverem associados à Pco_2 elevada, suspeitaríamos de componente respiratório na acidose, bem como componente metabólico. Portanto, esse distúrbio seria categorizado como acidose mista. Esse transtorno poderia ocorrer, por exemplo, em paciente acometido por perda aguda de HCO_3^- pelo trato gastrointestinal, devido à diarreia (acidose metabólica) e ao enfisema (acidose respiratória).

Maneira conveniente de diagnosticar distúrbios ácido-base é o uso do nomograma ácido-base, ilustrado na Figura 31-11. Esse diagrama pode ser usado para determinar o tipo de acidose ou de alcalose, bem como sua gravidade. Nesse diagrama ácido-base, os valores do pH, da concentração de HCO_3^- e da Pco_2 se cruzam de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch. O círculo central aberto mostra os valores normais e os desvios na faixa que ainda podem ser considerados normais. As áreas sombreadas do diagrama mostram os limites de confiança de 95% das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples.

Ao usar esse diagrama, deve-se assumir que houve tempo suficiente para haver resposta compensatória completa, cerca de 6 a 12 horas, para a compensação ventilatória nos distúrbios metabólicos primários, e 3 a 5 dias para compensações metabólicas nos distúrbios respiratórios primários. Se um valor estiver dentro da área sombreada, isso sugere que ocorre distúrbio ácido-base simples. Por outro lado, se os valores de pH, bicarbonato ou Pco_2 estiverem fora da área sombreada, isso sugere que o paciente possa ter distúrbio ácido-base misto.

É importante reconhecer que valor ácido-base, dentro da área sombreada, *nem sempre* significa que existe distúrbio ácido-base simples. Considerando-se tal reserva, os diagramas ácido-base podem ser usados como modo rápido de determinar o tipo específico e a gravidade do distúrbio ácido-base.

Por exemplo, assumindo-se que o plasma arterial do paciente gera os seguintes valores: pH 7,30, concentração plasmática de HCO_3^- 12,0 mEq/L, e Pco_2 plasmática 25 mmHg, poderíamos ver no diagrama que isso representa acidose metabólica simples, com compensação respiratória apropriada que reduz a Pco_2 do seu limite normal de 40 mmHg para 25 mmHg.

Um segundo exemplo seria o de um paciente com os seguintes valores: pH 7,15, concentração plasmática de HCO_3^- 7 mEq/L, e Pco_2 plasmática 50 mmHg. Nesse exemplo, o paciente encontra-se em acidose e parece haver componente metabólico, porque a concentração plasmática de HCO_3^- está inferior ao valor normal de 24 mEq/L. Entretanto, a compensação respiratória que normalmente reduziria a Pco_2 está ausente, e a Pco_2 está pouco acima do valor normal de 40 mmHg. Esse achado é compatível com um distúrbio ácido-base misto, consistindo em acidose metabólica com componente respiratório.

O nomograma ácido-base serve como modo rápido de avaliar o tipo e a gravidade de distúrbios que podem estar contribuindo para o pH, a Pco_2 e a concentração plasmática de bicarbonato anormais. Em âmbito clínico, a história do paciente e outros achados físicos também proporcionariam pistas importantes das causas e do tratamento dos distúrbios ácido-base.

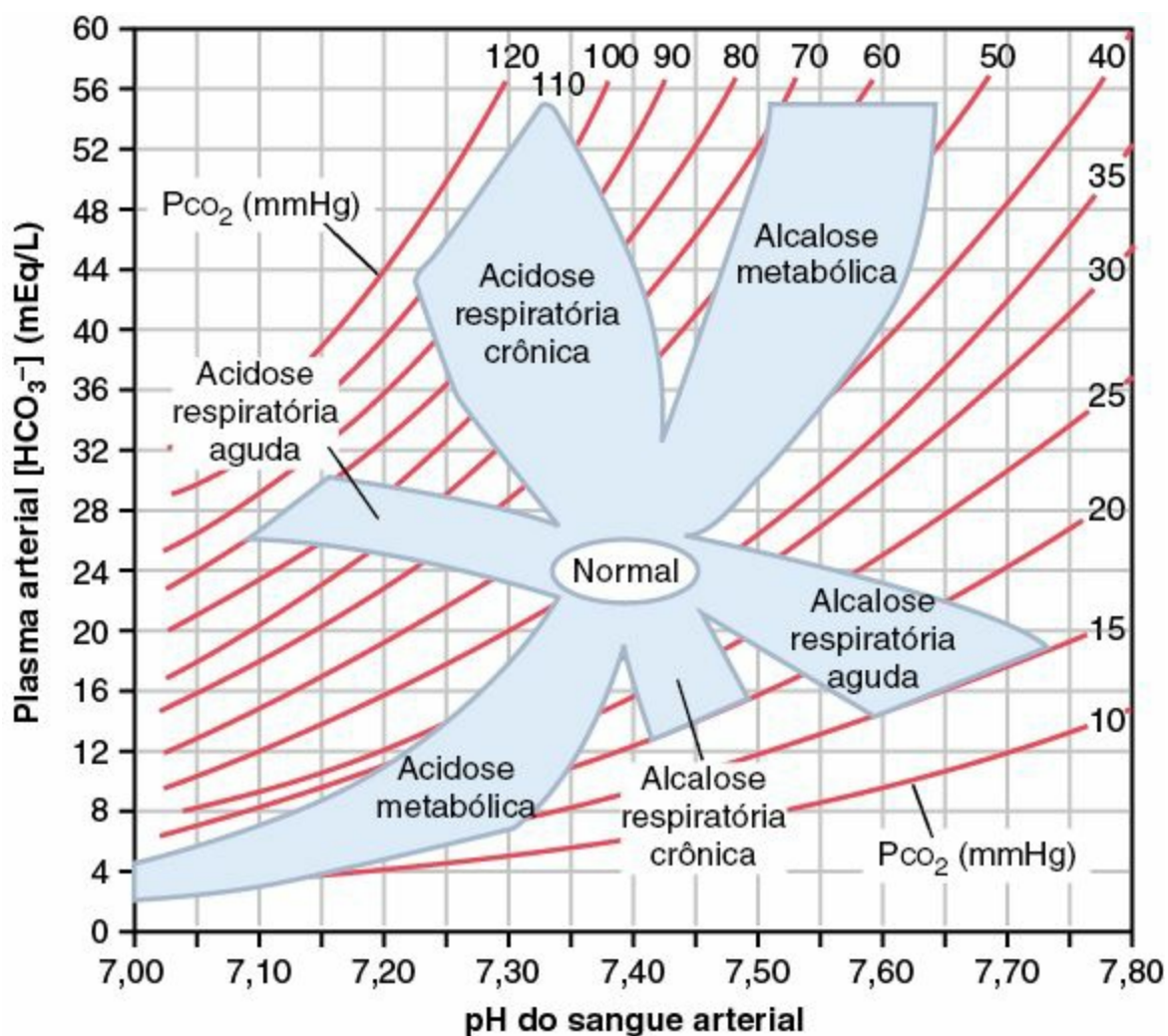



Figura 31-11. Nomograma ácido-base mostrando os valores do pH do sangue arterial, concentração de HCO_3^- arterial plasmático e Pco_2. O círculo central aberto mostra os limites aproximados do estado ácido-base em indivíduos normais. As áreas sombreadas no nomograma mostram os limites aproximados das compensações normais dos distúrbios metabólicos e respiratórios simples. No caso de valores fora das áreas sombreadas, deve-se suspeitar de distúrbio ácido-base misto. (*Modificado de Cogan MG, Rector FC Jr: Acid-Base Disorders in the Kidney, 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986.)*

O Uso do Hiato Aniônico (Anion Gap) para Diagnosticar Distúrbios Ácido-Base

As concentrações de ânions e cátions no plasma devem ser iguais para manter a neutralidade elétrica. Portanto, não existe um "hiato aniônico" real no plasma. Entretanto, somente alguns cátions e ânions são medidos como rotina no laboratório clínico. O cátion normalmente medido é o Na^+, e os ânions, em geral, são Cl^- e HCO_3^-. O "hiato aniônico" (que é apenas conceito diagnóstico) é a diferença entre os ânions não medidos e os cátions não medidos, e é estimado como:

$$\text{Hiato aniônico plasmático} = [Na^+] - [HCO_3^-] - [Cl^-]$$

$$= 144 - 24 - 108 = 12 \text{ mEq/L}$$

O hiato aniônico aumentará se os ânions não medidos elevarem ou se os cátions não medidos caírem. Os cátions não medidos mais importantes incluem cálcio, magnésio e potássio, e os ânions não medidos mais importantes incluem albumina, fosfato, sulfato e outros ânions orgânicos. Geralmente, os ânions não medidos excedem os cátions não medidos, e o hiato aniônico vai de 8 a 16 mEq/L.

O hiato aniônico plasmático é usado principalmente para diagnosticar diferentes causas da acidose metabólica. Na acidose metabólica, a concentração de HCO_3^- é reduzida. Se a concentração plasmática de sódio permanecer inalterada, a concentração de ânions (seja Cl^- ou um ânion não medido) deve aumentar para manter

a eletroneutralidade. Se o Cl^- plasmático elevar em proporção à queda de HCO_3^- no plasma, o hiato aniônico permanecerá normal. Essa ocorrência costuma ser chamada *acidose metabólica hiperclorêmica*.

Se a queda do HCO_3^- plasmático não estiver acompanhada de aumento do Cl^-, deve haver níveis elevados de ânions não medidos e, portanto, elevação do hiato aniônico calculado. A acidose metabólica causada por excesso de ácidos não voláteis (além do HCl), como o ácido lático ou cetoácidos, está associada ao aumento no hiato aniônico plasmático, porque a queda do HCO_3^- não é acompanhada por aumento equivalente do Cl^-. Alguns exemplos de acidose metabólica associada ao hiato aniônico normal ou elevado estão demonstrados na Tabela 31-4. Ao se calcular o hiato aniônico, podem-se delimitar algumas das causas potenciais da acidose metabólica.

Tabela 31-4 Acidose Metabólica Associada ao Hiato Aniônico Plasmático Normal ou Elevado

Hiato Aniônico Elevado (Normocloremia)	**Hiato Aniônico Normal (Hipercloremia)**
Diabetes melito (cetoacidose)	Diarreia
Acidose lática	Acidose tubular renal
Insuficiência renal crônica	Inibidores da anidrase carbônica
Envenenamento por aspirina (ácido acetilsalicílico)	Doença de Addison
Envenenamento por metanol	
Envenenamento por etilenoglicol	
Inanição	

Bibliografia

Al-Awqati Q: Cell biology of the intercalated cell in the kidney. FEBS Lett 587:1911, 2013.

Attmane-Elakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 280:F1, 2001.

Batlle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 27:3691, 2012.

Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.

Brown D, Bouley R, Pa˘unescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.

Brown D, Wagner CA: Molecular mechanisms of acid-base sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 23:774, 2012.

Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG: Critical care nephrology: management of acid-base disorders with CRRT. Kidney Int 82:9, 2012.

DeCoursey TE. Voltage-gated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.

Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda) 22:202, 2007.

Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2171, 2002.

Kraut JA, Madias NE: Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a systematic approach. Clin J Am Soc Nephrol 7:671, 2012.

Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002.

Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 71:103, 2007.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H^+-ATPase. Physiol Rev 84:1263, 2004.

Weiner ID, Verlander JW: Role of NH_3 and $NH4^+$ transporters in renal acid-base transport. Am J Physiol Renal Physiol 300:F11, 2011.

CAPÍTULO 32

Diuréticos e Doenças Renais

DIURÉTICOS E SEUS MECANISMOS DE AÇÃO

Os diuréticos aumentam o débito e o volume urinário, conforme o nome sugere. A maioria dos diuréticos também aumenta a excreção urinária de solutos, em especial de sódio e cloreto. Na verdade, a maioria dos diuréticos, usados na clínica, atua diminuindo a reabsorção de sódio pelos túbulos, causando natriurese (maior débito de sódio), o que, por sua vez, ocasiona diurese (maior débito de água). Ou seja, na maior parte dos casos, o aumento da excreção de água ocorre secundariamente à inibição da reabsorção tubular de sódio, já que o sódio remanescente nos túbulos age de forma osmótica, diminuindo a reabsorção de água. Na medida em que a reabsorção tubular renal de muitos solutos, como potássio, cloreto, magnésio e cálcio, é influenciada igualmente de modo secundário pela reabsorção de sódio, muitos diuréticos elevam também o débito renal desses solutos.

O uso clínico mais comum dos diuréticos é para reduzir o volume do líquido extracelular, especialmente em doenças associadas ao edema e à hipertensão. Como discutido no Capítulo 25, a perda de sódio pelo corpo reduz principalmente o volume do líquido extracelular; portanto, os diuréticos são administrados, com mais frequência, nas condições clínicas em que o volume do líquido extracelular esteja elevado.

Alguns diuréticos podem aumentar o débito urinário por mais de 20 vezes, poucos minutos depois de terem sido administrados. Entretanto, o efeito da maioria dos diuréticos sobre o débito renal de sal e água diminui em poucos dias (Figura 32-1) devido à ativação de outros mecanismos compensatórios desencadeados pela redução do volume do líquido extracelular. Por exemplo, a

diminuição do volume do líquido extracelular pode reduzir a pressão arterial e a filtração glomerular (FG) e aumentar a secreção de renina e a formação de angiotensina II; todas essas respostas, em conjunto, sobrepujam, eventualmente, os efeitos crônicos do diurético sobre o débito urinário. Assim, no estado estável, o débito urinário se iguala à ingestão, mas só depois de terem ocorrido reduções da pressão arterial e do volume de líquido extracelular, aliviando a hipertensão ou o edema que levaram ao uso dos diuréticos no primeiro momento.

Os diversos diuréticos disponíveis para uso clínico apresentam diferentes mecanismos de ação e assim inibem a reabsorção tubular em locais diferentes, ao longo do néfron renal. As classes gerais de diuréticos e seus mecanismos de ação estão listados na Tabela 32-1, juntamente com os seus sítios de ação no túbulo.

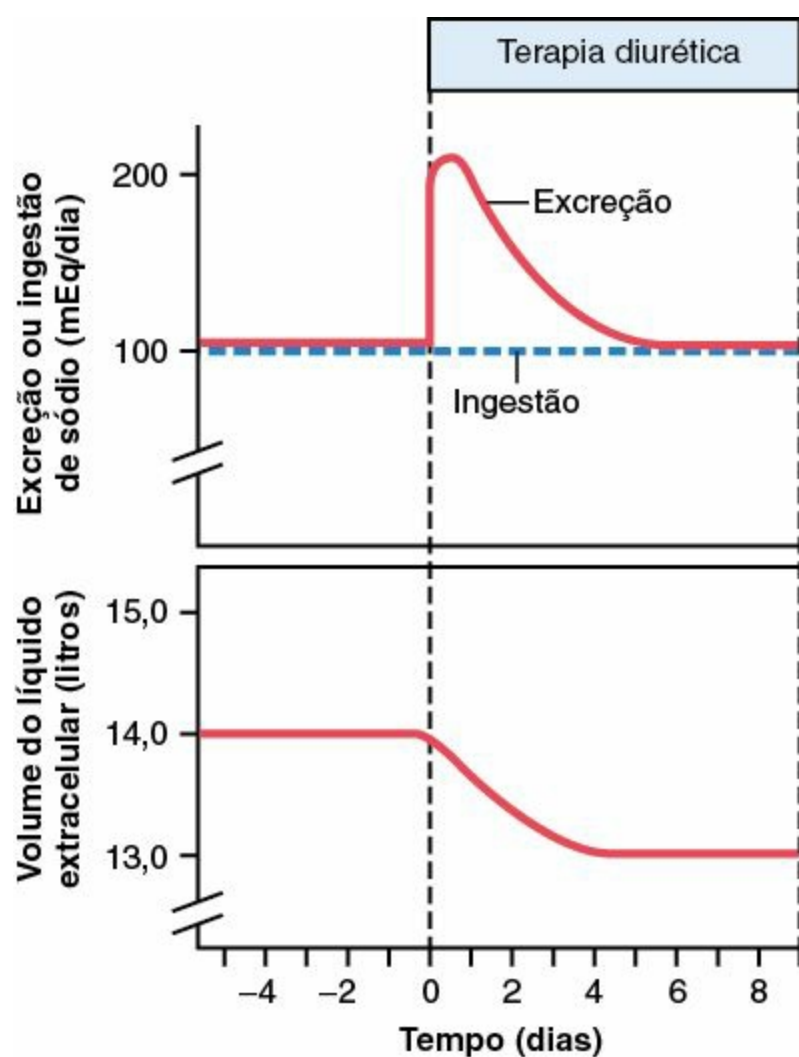



Figura 32-1. Excreção de sódio e volume do líquido extracelular, durante administração de diuréticos. O aumento imediato da excreção de sódio é acompanhado por diminuição do volume de líquido extracelular. Se a ingestão de sódio se mantiver constante, mecanismos compensatórios igualarão, por fim, a excreção de sódio à sua ingestão, restabelecendo, desse modo, o equilíbrio de sódio.

Tabela 32-1 Classes de Diuréticos, Seus Mecanismos de Ação e Locais Tubulares de Ação

Classe de Diurético	Mecanismo de Ação	Local Tubular de Ação

Diuréticos osmóticos (manitol)	Inibem a reabsorção de água e soluto por aumentarem a osmolaridade do líquido tubular	Principalmente, os túbulos proximais
Diuréticos de alça (furosemida, bumetanida)	Inibem o cotransporte de Na^+-K^+-Cl^- na membrana luminal	Alça ascendente espessa de Henle
Diuréticos tiazídicos (hidroclorotiazida, clortalidona)	Inibem o cotransporte de Na^+-Cl^- na membrana luminal	Túbulos distais iniciais
Inibidores da anidrase carbônica (acetazolamida)	Inibem a secreção de H^+ e a reabsorção de HCO_3^-, o que reduz a reabsorção de Na^+	Túbulos proximais
Antagonistas da aldosterona (espironolactona, eplerenona)	Inibem a ação da aldosterona no receptor tubular, diminuem a reabsorção de Na^+ e reduzem a secreção de K^+	Túbulos coletores
Bloqueadores do canal de sódio (triantereno, amilorida)	Bloqueiam a entrada de Na^+ nos canais de Na^+ da membrana luminal, diminuem a reabsorção de Na^+ e a secreção de K^+	Túbulos coletores

OS DIURÉTICOS OSMÓTICOS DIMINUEM A REABSORÇÃO DE ÁGUA POR AUMENTAREM A PRESSÃO OSMÓTICA DO LÍQUIDO TUBULAR

A injeção na corrente sanguínea de substâncias que não são facilmente reabsorvidas pelos túbulos renais, como ureia, manitol e sacarose, produz aumento acentuado da concentração de moléculas osmoticamente ativas nos túbulos. A pressão osmótica desses solutos, então, reduz, por muito, a reabsorção de água, eliminando grande quantidade de líquido tubular para a urina.

Grande volume de urina é também formado em determinadas doenças associadas ao excesso de solutos que não conseguem ser reabsorvidos do líquido tubular. Por exemplo, quando a concentração sanguínea de glicose aumenta muito no diabetes melito, a maior carga filtrada de glicose nos túbulos excede sua capacidade de reabsorver glicose (isto é, excede seu *transporte máximo* de glicose). Acima da concentração plasmática de glicose de cerca de 250 mg/dL, pouca glicose extra é reabsorvida pelos túbulos; em vez disso, o excesso de glicose permanece nos túbulos, agindo como diurético osmótico e causando rápida perda de líquido pela urina. Portanto, uma das características identificadoras de um diabetes melito incontrolado é a *poliúria* (micção frequente), que é balanceada pelo alto nível de ingestão de líquido (*polidipsia*), devido à desidratação, ao aumento da osmolaridade dos líquidos extracelulares e à posterior ativação do mecanismo da sede.

DIURÉTICOS DE “ALÇA” REDUZEM A REABSORÇÃO ATIVA DE SÓDIO-CLORETO-POTÁSSIO NA ALÇA ASCENDENTE ESPESSA DE HENLE

Furosemida, ácido etacrínico e *bumetanida* são diuréticos potentes, que diminuem a reabsorção ativa no segmento ascendente espesso da alça de Henle ao bloquearem o cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio, localizado na membrana luminal das células epiteliais. Esses diuréticos “de alça” estão entre os mais potentes usados clinicamente.

Ao bloquear o cotransporte de sódio-cloreto-potássio na membrana luminal da alça de Henle, os diuréticos de alça aumentam o débito urinário de sódio, cloreto e potássio e de outros eletrólitos,

bem como de água, por duas razões: (1) eles aumentam muito a quantidade de solutos liberados para as partes distais dos néfrons, e esses solutos atuam como agentes osmóticos, evitando a reabsorção de água; e (2) eles interrompem o sistema multiplicador por contracorrente, ao diminuir a absorção de íons da alça de Henle para o interstício medular, diminuindo, assim, a osmolaridade do líquido intersticial medular. Devido a esse efeito, os diuréticos de alça comprometem a capacidade dos rins de concentrar ou diluir a urina. A diluição urinária fica comprometida porque a inibição da reabsorção de sódio e de cloreto, na alça de Henle faz com que maior quantidade desses íons seja excretada junto com a maior excreção de água. A concentração urinária é afetada porque a concentração desses íons no líquido intersticial da medula renal e, portanto, a osmolaridade da medula renal, fica reduzida. Consequentemente, a reabsorção de líquido pelos ductos coletores é diminuída, de modo que a capacidade de concentração máxima dos rins também fica bastante reduzida. Além disso, a menor osmolaridade do líquido intersticial da medula renal diminui a absorção de água pela alça descendente de Henle. Devido a esses múltiplos efeitos, 20 a 30% do filtrado glomerular pode ser eliminado na urina, produzindo em condições agudas débito urinário de até 25 vezes acima do normal durante pelo menos alguns minutos.

OS DIURÉTICOS TIAZÍDICOS INIBEM A REABSORÇÃO DE SÓDIO-CLORETO NO TÚBULO DISTAL INICIAL

Os derivados tiazídicos, como a clorotiazida, atuam basicamente nos túbulos distais iniciais, bloqueando o cotransportador de sódio-cloreto da membrana luminal das células tubulares. Sob condições favoráveis, esses agentes podem fazer com que 5% a 10% do filtrado glomerular passem para a urina, que é aproximadamente a mesma quantidade de sódio que costuma ser reabsorvida pelos túbulos distais.

OS INIBIDORES DA ANIDRASE CARBÔNICA BLOQUEIAM A REABSORÇÃO DE BICARBONATO DE SÓDIO NOS TÚBULOS PROXIMAIS

A *acetazolamida* inibe a enzima *anidrase carbônica* essencial para a reabsorção de bicarbonato (HCO_3^-) no túbulo proximal, como discutido no Capítulo 31. A anidrase carbônica é abundante no túbulo proximal, o local primário de ação dos inibidores da anidrase carbônica. Alguma anidrase carbônica também está presente em outras células tubulares, como nas células intercaladas dos túbulos coletores.

Na medida em que a secreção de íons hidrogênio (H^+) e a reabsorção de HCO_3^- nos túbulos proximais estão acopladas à reabsorção de sódio pelo mecanismo de contratransporte dos íons sódio-hidrogênio da membrana luminal, a menor reabsorção de HCO_3^- também reduz a reabsorção

de sódio. O bloqueio da reabsorção de sódio e de HCO_3^- do líquido tubular faz com que esses íons permaneçam nos túbulos e atuem como um diurético osmótico. Uma das desvantagens previsíveis dos inibidores da anidrase carbônica é a de que causem certo grau de acidose devido à perda excessiva de HCO_3^- na urina.

OS ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES DIMINUEM A REABSORÇÃO DE SÓDIO A PARTIR DA SECREÇÃO DE POTÁSSIO PARA OS TÚBULOS COLETORES

Espironolactona e *eplerenona* são antagonistas dos receptores de mineralocorticoides que competem com a aldosterona pelo sítio de ligação nas células epiteliais do tubo coletor e, assim, podem diminuir a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nesse segmento tubular. Como consequência, o sódio permanece nos túbulos e atua como diurético osmótico, provocando aumento da excreção de água, bem como de sódio. Como esses fármacos também bloqueiam o efeito da aldosterona em promover a secreção de potássio nos túbulos, eles também promovem a secreção nos túbulos de potássio, diminuindo a excreção de potássio. Os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides também causam movimento do potássio das células para o líquido extracelular. Em alguns casos, esse movimento faz com que haja aumento excessivo de potássio no líquido extracelular. Por essa razão, a espironolactona e outros antagonistas dos receptores dos mineralocorticoides são referidos como *diuréticos poupadores de potássio*. Muitos dos outros diuréticos causam perda de potássio pela urina, em contraste com os antagonistas dos receptores de mineralocorticoides, que "poupam" a perda de potássio.

OS BLOQUEADORES DOS CANAIS DE SÓDIO DIMINUEM A REABSORÇÃO DE SÓDIO NOS TÚBULOS COLETORES

Amilorida e *triantereno* também inibem a reabsorção de sódio e a secreção de potássio nos túbulos coletores, de modo semelhante aos efeitos da espironolactona. Entretanto, no nível celular, esses fármacos agem diretamente, bloqueando a entrada de sódio nos canais de sódio da membrana luminal das células epiteliais do túbulo coletor. Devido a essa menor entrada de sódio nas células epiteliais, ocorre também menor transporte de sódio pelas membranas basolaterais das células e, portanto, menor atividade da bomba de sódio-potássio-adenosina trifosfatase. Essa menor atividade reduz o transporte de potássio para as células e, por fim, diminui a secreção de potássio para o líquido tubular. Por essa razão, os bloqueadores do canal de sódio são também diuréticos poupadores de potássio e diminuem a intensidade da excreção urinária de potássio.

DOENÇAS RENAIS

As doenças renais estão entre as causas mais importantes de óbito e de incapacidade em diversos países em todo o mundo. Por exemplo, em 2014, mais de 10% dos adultos nos Estados Unidos, estimadamente tinham doenças renais crônicas, o que supõem mais de 26 milhões de pessoas, e muitos mais milhões sofrem de lesão renal aguda ou formas menos graves de disfunção renal.

As doenças renais graves podem ser divididas em duas categorias principais:

1. *Injúria renal aguda (IRA)*, na qual se produz uma perda brusca da função renal em um prazo de dias: o termo insuficiência renal aguda deve ser reservado para lesões renais agudas e graves, nas quais os rins subitamente param de funcionar de modo total ou quase total, sendo necessário um tratamento de substituição renal, por exemplo, diálise, que será exposto mais adiante no Capítulo. Em alguns casos, os pacientes com lesão renal aguda, podem posteriormente recuperar uma função renal quase normal.
2. *Doença renal crônica (DRC)*, na qual há perda progressiva da função de número crescente de néfrons que, de modo gradual, vão diminuindo a função geral dos rins.

Dentro dessas duas categorias gerais existem muitas doenças renais específicas, capazes de afetar os vasos sanguíneos, os glomérulos, os túbulos, o interstício renal e partes do trato urinário fora dos rins, incluindo ureteres e bexiga. Neste Capítulo, serão discutidas as anormalidades fisiológicas específicas que ocorrem em algumas das mais importantes doenças renais.

INJÚRIA RENAL AGUDA

As causas da injúria renal aguda podem ser divididas em três categorias principais:

1. A injúria renal aguda decorrente da diminuição do aporte sanguíneo para os rins. Essa condição é conhecida como *injúria renal aguda pré-renal*, por refletir uma anormalidade originada fora dos rins. Por exemplo, a insuficiência renal aguda pré-renal pode ser consequência de insuficiência cardíaca, com redução do débito cardíaco e pressão sanguínea baixa, ou de condições associadas a menor volume de sangue e pressão sanguínea baixa, como nas hemorragias graves.
2. *Injúria renal aguda intrarrenal*, decorrente de anormalidades nos próprios rins, incluindo as que afetam os vasos sanguíneos, os glomérulos ou os túbulos.
3. *Injúria renal aguda pós-renal*, decorrente da obstrução do sistema coletor de urina, em qualquer ponto, desde os cálices até a saída da bexiga. As causas mais comuns de obstrução do trato urinário fora do rim são cálculos renais causados por precipitação de cálcio, urato ou cistina.

INJÚRIA RENAL PRÉ-RENAL AGUDA CAUSADA POR DIMINUIÇÃO DO

FLUXO SANGUÍNEO PARA O RIM

Os rins normalmente recebem abundante aporte sanguíneo, em torno de 1.100 mL/min, ou cerca de 20% a 25% do débito cardíaco. A principal finalidade desse fluxo elevado de sangue para os rins é a de prover plasma suficiente para a alta intensidade da filtração glomerular, necessária para a regulação efetiva dos volumes dos líquidos corporais e das concentrações de solutos. Assim, fluxo sanguíneo renal reduzido é usualmente acompanhado por menor FG e por débito urinário diminuído de água e solutos. Consequentemente, as condições que reduzem, de forma aguda, o fluxo de sangue para os rins produzem, na maioria dos casos, *oligúria*, referida ao débito urinário diminuído até abaixo do nível de ingestão de água e de solutos, causando acúmulo de água e de solutos nos líquidos corporais. Se o fluxo sanguíneo renal ficar muito reduzido, pode ocorrer interrupção total do débito urinário, condição conhecida como *anúria*.

Desde que o fluxo sanguíneo renal não caia abaixo de 20% a 25% do normal, a injúria renal aguda pode ser usualmente revertida se a causa da isquemia for corrigida antes da ocorrência de lesão às células renais. De forma diferente de alguns tecidos, o rim consegue suportar uma redução relativamente grande do fluxo sanguíneo antes de ocorrer dano real às células renais. A razão para esse fenômeno é que, enquanto o fluxo sanguíneo renal diminui, a FG e a quantidade de cloreto de sódio filtrada pelos glomérulos (além da taxa de filtração da água e de outros eletrólitos) também diminuem. Isso reduz a quantidade de cloreto de sódio que precisa ser absorvida pelos túbulos que usam grande parte da energia e do oxigênio consumidos pelo rim normal. Desse modo, enquanto o fluxo sanguíneo renal e a FG caem, os requisitos para o consumo renal de oxigênio também são reduzidos. Quando a FG se aproxima do zero, o consumo de oxigênio do rim tende para a intensidade necessária para manter vivas as células tubulares renais, mesmo quando não estiverem reabsorvendo sódio. Quando o fluxo sanguíneo é reduzido abaixo dessa necessidade basal que usualmente fica abaixo de 20% a 25% do fluxo sanguíneo renal normal, as células renais tornam-se hipóxicas, e reduções ainda maiores do fluxo sanguíneo renal, se prolongadas, causam dano ou até mesmo morte das células renais, de modo especial das células do epitélio tubular.

Se a causa da injúria renal pré-renal aguda não for corrigida e a isquemia do rim persistir por mais que algumas horas, esse tipo de injúria renal pode evoluir para injúria renal intrarrenal aguda, como discutido adiante. A redução aguda do fluxo renal de sangue é causa comum de insuficiência renal aguda em pacientes hospitalizados, especialmente nos que experimentaram injúrias graves. A Tabela 32-2 mostra algumas das causas comuns de redução do fluxo sanguíneo renal e a lesão renal pré-renal aguda.

Tabela 32-2 Algumas Causas de Injúria Renal Aguda Pré-renal

Depleção de Volume Intravascular

Hemorragia (trauma, cirurgia, pós-parto, gastrointestinal)
Diarreia ou vômitos
Queimaduras
Insuficiência Cardíaca
Infarto do miocárdio
Lesão valvar
Vasodilatação Periférica e Hipotensão Resultante
Choque anafilático
Anestesia
Sepse, infecções graves
Anormalidades hemodinâmicas renais primárias
Estenose da artéria renal, embolia ou trombose de veia ou artéria renal

INJÚRIA RENAL INTRARRENAL AGUDA CAUSADA POR ANORMALIDADES NO INTERIOR DO RIM

Anormalidades originadas no rim e que abruptamente diminuem o débito urinário se encaixam na categoria geral de *injúria renal intrarrenal aguda*. Essa categoria de injúria renal aguda pode ser dividida em (1) condições que afetam os capilares glomerulares ou outros vasos renais menores; (2) condições que lesam o epitélio tubular renal; e (3) condições que ocasionam lesão do interstício renal. Esse tipo de classificação se refere ao local primário da lesão, mas na medida em que a vasculatura renal e o sistema tubular em termos funcionais são interdependentes, o dano dos vasos sanguíneos renais pode levar a dano tubular, e o dano tubular primário pode levar a dano dos vasos sanguíneos renais. Algumas causas de injúria renal intrarrenal aguda estão listadas naTabela 32-3.

Tabela 32-3 Algumas Causas de Injúria Renal Aguda Intrarrenal

Lesão de Pequenos Vasos e/ou Glomerular
Vasculite (poliarterite nodosa)
Êmbolos de colesterol
Hipertensão maligna
Glomerulonefrite aguda
Injúria Epitelial Tubular (Necrose Tubular)
Necrose tubular aguda provocada por isquemia
Necrose tubular aguda ocasionada por toxinas (metais pesados, etilenoglicol, inseticidas, cogumelos venenosos, tetracloreto de carbono)
Injúria Intersticial Renal
Pielonefrite aguda
Nefrite intersticial alérgica aguda

Injúria Renal Aguda Causada por Glomerulonefrite

A glomerulonefrite aguda é o tipo de injúria renal *intrarrenal* aguda causada usualmente por reação imune anormal que afeta os glomérulos. Em cerca de 95% dos pacientes com essa doença, o dano aos glomérulos ocorre 1 a 3 semanas depois de infecção em qualquer outra parte do corpo, muitas vezes causada por determinados tipos de estreptococos do grupo beta A. A infecção pode ter sido dor de garganta estreptocócica, tonsilite estreptocócica ou até mesmo infecção estreptocócica da pele. Não se trata da infecção, em si, que acomete os rins. Em vez disso, durante algumas semanas, enquanto anticorpos se desenvolvem contra o antígeno estreptocócico, os anticorpos e os antígenos reagem entre si, formando complexo imune insolúvel que é retido nos glomérulos, especialmente na porção da membrana basal dos glomérulos.

Uma vez que o complexo imune tenha se depositado nos glomérulos, muitas das células dos glomérulos começam a proliferar, mas principalmente as células mesangiais, situadas entre o endotélio e o epitélio. Além disso, grande número de leucócitos se acumula nos glomérulos. Muitos dos glomérulos ficam bloqueados por essa reação inflamatória, e os que não estão bloqueados se tornam, em geral, excessivamente permeáveis, permitindo que proteínas e hemácias passem do sangue dos capilares glomerulares para o filtrado glomerular. Nos casos graves, ocorre falência renal completa ou quase total.

A inflamação aguda dos glomérulos cede, usualmente, em cerca de 2 semanas, e, na maioria dos pacientes, os rins retornam ao seu funcionamento quase normal dentro de semanas a alguns meses. Às vezes, no entanto, muitos dos glomérulos ficam tão destruídos que não conseguem se recuperar, e em uma pequena porcentagem de pacientes a deterioração renal continua indefinidamente, levando à *doença renal crônica*, descrita em seção subsequente deste Capítulo.

Necrose Tubular como Causa de Injúria Renal Aguda

Outra causa de insuficiência renal intrarrenal aguda é a *necrose tubular,* que significa destruição das células epiteliais nos túbulos. Algumas das causas comuns de necrose tubular são (1) isquemia grave e aporte inadequado de oxigênio e de nutrientes para as células epiteliais tubulares; e (2) venenos, toxinas ou medicamentos que destroem as células do epitélio tubular.

Necrose Tubular Aguda Provocada por Isquemia Renal Grave. A isquemia grave dos rins pode resultar do choque circulatório ou de qualquer outro transtorno que comprometa, de forma acentuada, o aporte de sangue aos rins. Se a isquemia for grave o bastante para comprometer seriamente o aporte de nutrientes e de oxigênio para as células do epitélio tubular renal, e se o insulto for prolongado, pode ocorrer dano ou eventual destruição das células epiteliais. Quando esse

dano ocorre, as células tubulares "se desprendem" e entopem muitos dos néfrons, de modo que não ocorre débito urinário pelos néfrons bloqueados; os néfrons afetados muitas vezes não conseguem excretar urina, mesmo quando o fluxo sanguíneo renal volta ao normal, enquanto os túbulos permanecerem obstruídos. As causas mais comuns de dano isquêmico ao epitélio tubular são as causas da insuficiência renal aguda pré-renal associadas a choque circulatório, como discutido previamente neste Capítulo.

Necrose Tubular Aguda Causada por Toxinas ou Medicamentos. Existe longa lista de venenos renais e medicamentos que causam danos ao epitélio tubular e lesão renal aguda. Algumas dessas substâncias são o *tetracloreto de carbono*, *metais pesados* (como mercúrio e chumbo), *etilenoglicol* (componente principal dos anticongelantes), diversos *inseticidas*, alguns *medicamentos* (como as tetraciclinas) usados como antibióticos, e *cisplatina*, usada no tratamento de alguns cânceres. Cada uma dessas substâncias tem ação tóxica específica sobre as células do epitélio tubular renal, causando a morte de muitas delas. Consequentemente, as células epiteliais se desprendem da membrana basal e obstruem os túbulos. Em alguns casos, a membrana basal também é destruída. Se a membrana basal permanecer intacta, novas células epiteliais podem crescer pela superfície da membrana, de modo que o próprio túbulo pode se reparar em 10 a 20 dias.

INJÚRIA RENAL PÓS-RENAL AGUDA CAUSADA POR ANORMALIDADES DO TRATO URINÁRIO INFERIOR

Diversas anormalidades do trato urinário inferior podem bloquear total ou parcialmente o fluxo de urina, levando assim à injúria renal aguda mesmo quando o aporte de sangue aos rins e outras funções estejam inicialmente normais. Se o débito urinário de apenas um rim estiver comprometido, não ocorrerão mudanças importantes da composição dos líquidos corporais, porque o rim contralateral consegue aumentar seu débito de urina o suficiente para manter níveis relativamente normais de eletrólitos e de solutos extracelulares, bem como o volume de líquido extracelular normal. Nesse tipo de injúria renal, a função normal dos rins pode ser restaurada se a causa inicial do problema for corrigida em poucas horas. Entretanto, a obstrução crônica do trato urinário que permanece por muitos dias ou semanas pode levar a dano renal irreversível. Algumas das causas de - injúria renal aguda pós-renal incluem (1) obstrução bilateral dos ureteres ou das pelves renais, causada por grandes cálculos ou coágulos de sangue; (2) obstrução da bexiga; e (3) obstrução da uretra.

EFEITOS FISIOLÓGICOS DA INJÚRIA RENAL AGUDA

Um dos principais efeitos fisiológicos da lesão renal aguda é a retenção de água, de produtos da

degradação metabólica e de eletrólitos no sangue e no líquido extracelular, podendo levar à sobrecarga de água e sal, o que, por sua vez, pode acarretar edema e hipertensão. Todavia, a retenção excessiva de potássio é com frequência ameaça mais séria a pacientes com injúria renal aguda, porque o aumento da concentração de potássio no plasma (hipercalemia) acima de 8 mEq/L (duas vezes o normal) pode ser fatal. Na medida em que os rins também não conseguem excretar íons hidrogênio suficientes, os pacientes com injúria renal aguda desenvolvem acidose metabólica, que, por si só, pode ser letal ou agravar a hipercalemia.

Nos casos mais graves de injúria renal aguda, ocorre anúria total. O paciente falecerá em 8 a 14 dias, a menos que a função renal seja restaurada ou que um rim artificial seja usado para livrar o corpo do excesso de água, eletrólitos e produtos da degradação metabólica. Outros efeitos do débito urinário diminuído, bem como o tratamento por rim artificial, são discutidos na próxima seção, em referência à doença renal crônica.

A DOENÇA RENAL CRÔNICA É FREQUENTEMENTE ASSOCIADA A UMA PERDA IRREVERSÍVEL DE NÉFRONS FUNCIONAIS

A *DRC* é definida normalmente como a presença de um dano renal ou uma redução da função renal que persiste durante pelo menos 3 meses. Frequentemente está associada a perda progressiva e irreversível de grande número de néfrons funcionais. Normalmente, não ocorrem sintomas clínicos sérios até que o número de néfrons funcionais diminua, pelo menos, a 70% a 75% abaixo do normal. Na verdade, concentrações relativamente normais da maioria dos eletrólitos e dos volumes de líquidos corporais normais ainda podem se manter até o número de néfrons funcionais cair abaixo de 20% a 25% do normal.

A Tabela 32-4 mostra algumas das causas mais importantes de *nefropatia* crônica. Em geral, a *nefropatia* crônica, bem como a insuficiência renal aguda, pode ocorrer devido a distúrbios nos vasos sanguíneos, nos glomérulos, nos túbulos, no interstício renal e no trato urinário inferior. A despeito da grande variedade de doenças capazes de levar à *nefropatia* crônica, o resultado final é essencialmente o mesmo — a redução do número de néfrons funcionais.

Tabela 32-4 Algumas Causas de Doença Renal Crônica

Distúrbios Metabólicos
Diabetes melito
Obesidade
Amiloidose
Hipertensão
Distúrbios Vasculares Renais

Aterosclerose

Nefrosclerose-hipertensão

Distúrbios Imunológicos

Glomerulonefrite

Poliarterite nodosa

Lúpus eritematoso

Infecções

Pielonefrite

Tuberculose

Distúrbios Tubulares Primários

Nefrotoxinas (analgésicos, metais pesados)

Obstrução do Trato Urinário

Cálculos renais

Hipertrofia da próstata

Compressão uretral

Distúrbios Congênitos

Doença policística

Ausência congênita de tecido renal (hipoplasia renal)

O CICLO VICIOSO DA DOENÇA RENAL CRÔNICA LEVA À DOENÇA RENAL TERMINAL

Em alguns casos, um insulto inicial ao rim leva à deterioração progressiva da função renal e à perda de néfrons, até o ponto em que a pessoa deve receber diálise ou ser submetida a transplante renal para sobreviver. Essa condição é referida como *doença renal terminal (DRT)*.

Estudos experimentais em animais de laboratório mostraram que a remoção cirúrgica de grandes porções do rim causa, inicialmente, mudanças adaptativas nos néfrons restantes, capazes de levar ao aumento do fluxo sanguíneo, aumento da FG e maior débito urinário pelos néfrons sobreviventes. Ainda não são bem compreendidos os mecanismos responsáveis por essas mudanças que envolvem hipertrofia (crescimento de diversas estruturas dos néfrons sobreviventes), bem como mudanças funcionais que diminuem a resistência vascular e a reabsorção tubular nos néfrons sobreviventes. Essas mudanças adaptativas permitem que a pessoa elimine quantidades normais de água e solutos mesmo quando a massa renal é reduzida a 20% a 25% do normal. Durante período de vários anos, entretanto, essas mudanças adaptativas renais podem levar à lesão adicional dos néfrons restantes, em particular dos glomérulos desses néfrons.

A causa dessa injúria adicional não está completamente elucidada, mas alguns investigadores acreditam que possa estar relacionada, em parte, ao aumento da pressão ou da distensão dos

glomérulos remanescentes, o que decorre da vasodilatação funcional ou do aumento da pressão sanguínea. Acredita-se que o aumento crônico da pressão e a distensão das menores arteríolas e dos glomérulos causem lesão e esclerose desses vasos (substituição do tecido normal por tecido conjuntivo). Essas lesões escleróticas podem eventualmente obliterar o glomérulo, levando à redução ainda maior da função renal, a mais mudanças adaptativas nos néfrons restantes, e a ciclo vicioso lentamente progressivo que acaba resultando em DRT (Figura 32-2). O método mais eficaz para desacelerar essa perda progressiva da função renal é diminuir a pressão arterial e a pressão hidrostática glomerular, especialmente pelo uso de fármacos como os inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas da angiotensina II.

A Tabela 32-5 lista as causas mais comuns de DRT. No início da década de 1980, acreditava-se que a *glomerulonefrite*, em todas as suas diversas formas, era a causa inicial mais comum de DRT. Nos últimos anos, o *diabetes melito* e a *hipertensão* foram reconhecidos como as principais causas de DRT, representando, em conjunto, mais de 70% de todos os casos de insuficiência renal crônica.

O ganho excessivo de peso (obesidade) parece ser o fator de risco mais importante das duas principais causas de DRT — diabetes e hipertensão. Como discutido no Capítulo 79, o diabetes tipo II, fortemente relacionado com a obesidade, é responsável por mais de 90% de todos os casos de diabetes melito. O ganho excessivo de peso é também uma das causas principais de hipertensão, respondendo por até 65% a 75% do risco de desenvolver hipertensão em adultos. Além de causar lesão renal, por meio do diabetes e da hipertensão, a obesidade pode ter efeitos adicionais ou sinergísticos que agravam a função renal em pacientes com doença renal preexistente.

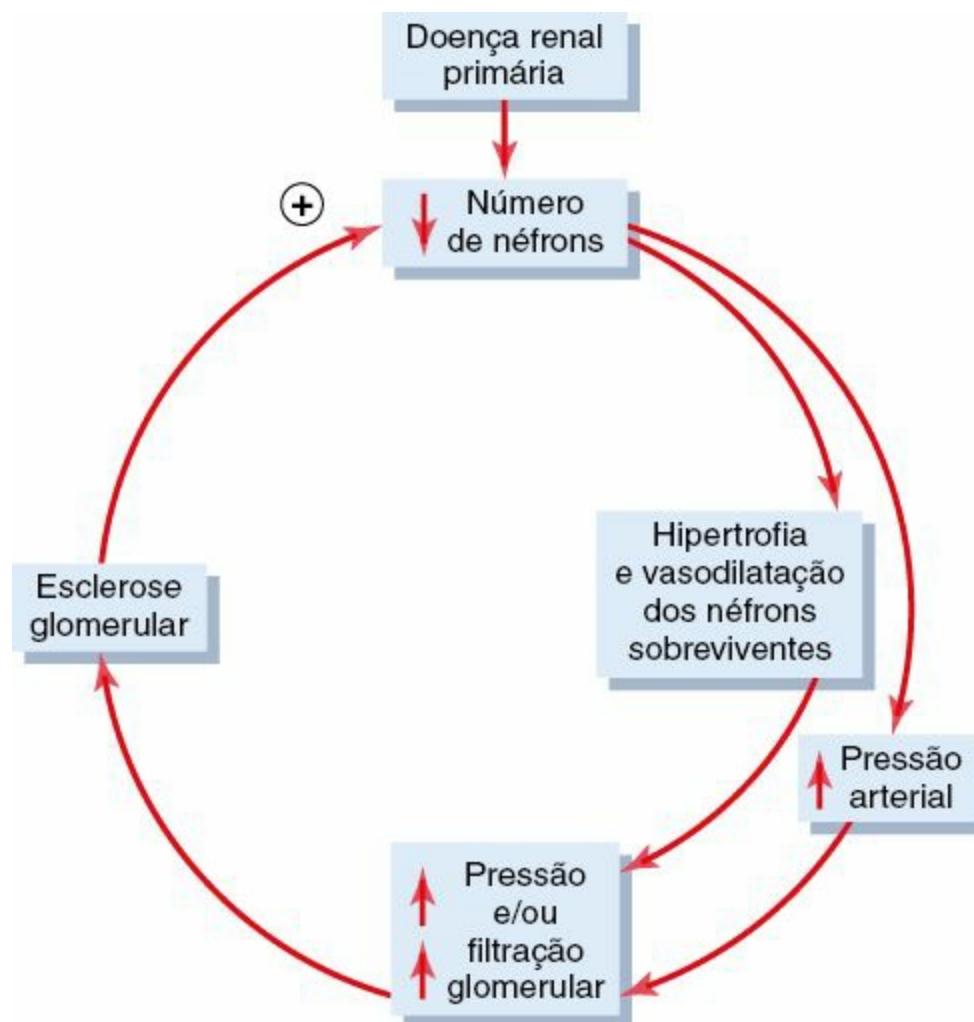



Figura 32-2. Ciclo vicioso que pode ocorrer na doença renal primária. A perda de néfrons, decorrente da doença, pode aumentar a pressão e o fluxo nos capilares dos glomérulos sobreviventes, o que, por sua vez, pode acabar comprometendo também esses capilares "normais", causando, assim, esclerose progressiva e perda eventual desses glomérulos.

Tabela 32-5 Causas Mais Comuns de Doença Renal Terminal (DRT)

Causa	Total de Pacientes com DRT (%)
Diabetes melito	45
Hipertensão	27
Glomerulonefrite	8
Doença renal policística	2
Outras/desconhecidas	18

INJÚRIA DA VASCULATURA RENAL COMO CAUSA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA

Muitos tipos de lesões vasculares podem levar à isquemia renal e à morte do tecido renal. As mais comuns dessas lesões são (1) *aterosclerose* das artérias renais mais calibrosas, com constrição esclerótica progressiva dos vasos; (2) *hiperplasia fibromuscular* de uma ou mais das grandes artérias, o que também ocasiona oclusão dos vasos; e (3) *nefrosclerose*, provocada por lesões

escleróticas das artérias menores, de arteríolas e glomérulos.

As lesões ateroscleróticas ou hiperplásicas das grandes artérias frequentemente afetam um rim mais do que o outro e, assim, levam à diminuição unilateral da função renal. Como discutido no Capítulo 19, ocorre hipertensão, muitas vezes, quando a artéria de um rim fica constrita enquanto a artéria do outro rim ainda está normal, condição análoga à hipertensão de "dois rins" de Goldblatt.

A *nefrosclerose benigna*, a forma mais comum de doença renal, é encontrada, até certo grau, em cerca de 70% dos exames pós-morte em pessoas que falecem com mais de 60 anos de idade. Esse tipo de lesão vascular ocorre nas menores artérias interlobulares e nas arteríolas aferentes do rim. Acredita-se que comece por vazamento de plasma, através da membrana íntima desses vasos, causando depósito de fibrina nas suas camadas médias, seguido por espessamento progressivo da parede do vaso, o que leva, por fim, à constrição desses vasos e, em alguns casos, à sua oclusão. Na medida em que não existe, essencialmente, qualquer circulação colateral entre as menores artérias renais, a oclusão de uma ou mais dessas artérias ocasiona destruição de número comparável de néfrons. Desse modo, grande parte do tecido renal é substituída por pequena quantidade de tecido fibroso. Quando ocorre esclerose nos glomérulos, a lesão é referida como *glomerulosclerose*.

A nefrosclerose e a glomerulosclerose ocorrem em certo grau na maioria das pessoas após a quarta década de vida, causando diminuição de cerca de 10% do número de néfrons funcionais a cada 10 anos, depois dos 40 anos de idade (Figura 32-3). Essa perda de glomérulos e da função geral dos néfrons se reflete na queda progressiva do fluxo sanguíneo renal e da FG. Mesmo em pessoas saudáveis sem hipertensão ou diabetes de base, o fluxo renal de plasma e a FG diminuem em 40% a 50% aos 80 anos de idade.

A frequência e a gravidade da nefrosclerose e da glomerulosclerose são bastante acentuadas pela *hipertensão* e pelo *diabetes melito* concomitantes. Na verdade, o diabetes melito e a hipertensão são as duas causas mais importantes de DRT, como discutido anteriormente. Assim, a nefrosclerose benigna associada à hipertensão grave pode levar à *nefrosclerose maligna*, rapidamente progressiva. Os aspectos histológicos característicos da nefrosclerose maligna incluem grande quantidade de depósitos fibrinoides nas arteríolas e espessamento progressivo dos vasos com isquemia grave nos néfrons afetados. Por razões desconhecidas, a incidência de nefrosclerose maligna e glomerulosclerose grave é, significativamente, maior em pessoas negras do que em brancas da mesma idade e que tenham graus semelhantes de gravidade de hipertensão ou diabetes melito.

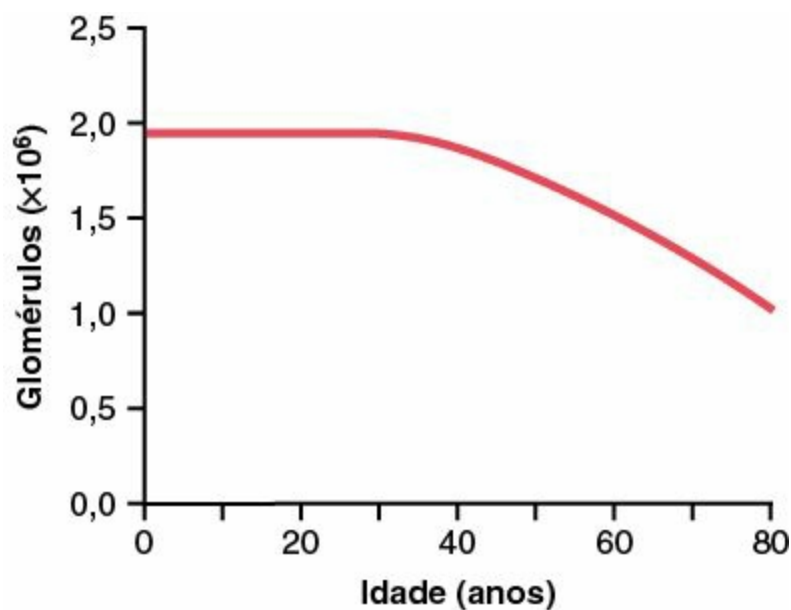



Figura 32-3. Figura 32-3. Efeito da idade sobre o número de glomérulos funcionais.

INJÚRIA AOS GLOMÉRULOS COMO CAUSA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA — GLOMERULONEFRITE

A glomerulonefrite crônica pode ser provocada por diversas doenças que causam inflamação e dano às alças capilares nos glomérulos renais. Em contraste com a forma aguda dessa doença, a glomerulonefrite crônica é doença de evolução lenta que, muitas vezes, leva à insuficiência renal irreversível. Pode decorrer de doença renal primária, de glomerulonefrite aguda, ou pode ser secundária a doenças sistêmicas, como o *lúpus eritematoso sistêmico*.

Na maioria dos casos, a glomerulonefrite crônica começa com o acúmulo de complexos antígenos-anticorpos precipitados na membrana glomerular. Em contraste com a glomerulonefrite aguda, as infecções estreptocócicas respondem por apenas pequena porcentagem de pacientes com a forma crônica de glomerulonefrite. O acúmulo do complexo antígenos-anticorpos nas membranas glomerulares causa inflamação, espessamento progressivo das membranas e posterior invasão dos glomérulos por tecido fibroso. Nos estágios avançados da doença, o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares fica muito reduzido, devido ao menor número de capilares filtrantes nos tufos glomerulares e ao espessamento das membranas glomerulares. Nos estágios finais da doença, muitos glomérulos são substituídos por tecido fibroso e, portanto, não conseguem filtrar líquido.

INJÚRIA AO INTERSTÍCIO RENAL COMO CAUSA DE DOENÇA RENAL CRÔNICA — NEFRITE INTERSTICIAL

A doença primária ou secundária do interstício renal é conhecida como *nefrite intersticial*. Essas doenças podem decorrer de dano vascular, glomerular ou tubular que destrói os néfrons individuais, ou pode envolver dano primário ao interstício renal por venenos, fármacos e infecções bacterianas.

A lesão intersticial renal causada por infecção bacteriana é denominada *pielonefrite*. A infecção pode decorrer de diferentes tipos de bactérias, mas especialmente pela *Escherichia coli* originada pela contaminação fecal do trato urinário. Essas bactérias chegam aos rins pela corrente sanguínea ou, mais comumente, pela ascensão pelo trato urinário inferior, por meio dos ureteres, até os rins.

Muito embora a bexiga normal seja capaz de eliminar rapidamente as bactérias, existem duas condições clínicas gerais que podem interferir na expulsão normal das bactérias pela bexiga: (1) a incapacidade da bexiga de se esvaziar completamente, retendo certo volume de urina residual, e (2) uma obstrução do fluxo urinário. Com o comprometimento da capacidade de expulsão das bactérias pela bexiga, as bactérias se multiplicam e a bexiga fica inflamada, condição denominada *cistite*. Quando ocorre cistite, ela pode permanecer localizada sem ascender para os rins, ou, em algumas pessoas, as bactérias podem atingir a pelve renal, devido à condição patológica na qual a urina é propelida para um ou para ambos os ureteres, durante a micção. Essa condição é referida como *refluxo vesicouretral* e se deve à incapacidade da parede da bexiga de ocluir o ureter durante a micção; como consequência, parte da urina é propelida para cima, em direção ao rim, carregando consigo bactérias que podem atingir a pelve renal e a medula renal, onde desencadeiam a infecção e a inflamação associadas à pielonefrite.

A pielonefrite se inicia na medula renal e, assim, usualmente afeta a função da medula mais do que a do córtex, pelo menos nos estágios iniciais. Na medida em que uma das funções primárias da medula é a de manter o mecanismo de contracorrente para concentrar a urina, pacientes com pielonefrite, com frequência, apresentam incapacidade acentuada de concentrar a urina.

Com a pielonefrite de longa duração, a invasão dos rins pelas bactérias não só causa dano ao interstício da medula renal como também resulta em dano progressivo dos túbulos renais, dos glomérulos e de outras estruturas, por todo o rim. Consequentemente, grande parte do tecido renal funcional é perdida, e o paciente pode desenvolver uma nefropatia crônica.

SÍNDROME NEFRÓTICA — EXCREÇÃO DE PROTEÍNA NA URINA EM RAZÃO DO AUMENTO NA PERMEABILIDADE GLOMERULAR

A *síndrome nefrótica*, caracterizada pela perda de grande quantidade de proteína plasmática na urina, desenvolve-se em muitos pacientes com doença renal. Em alguns casos, essa síndrome ocorre sem evidências de outras anormalidades significativas da função renal, mas, muitas vezes, é associada a algum grau de doença renal crônica.

A causa da perda de proteína na urina é a maior permeabilidade da membrana glomerular. Assim, qualquer doença que aumente a permeabilidade dessa membrana pode causar a síndrome nefrótica. Tais doenças incluem (1) *glomerulonefrite crônica,* que afeta basicamente os glomérulos, levando, com frequência, ao aumento acentuado da permeabilidade da membrana glomerular; (2) *amiloidose*,

que resulta do depósito de substância proteinoide anormal nas paredes dos vasos sanguíneos e compromete seriamente a membrana basal dos glomérulos; e (3) *síndrome nefrótica de alteração mínima*, que não está associada a qualquer anormalidade importante da membrana capilar glomerular passível de ser detectada pela microscopia óptica. Como discutido noCapítulo 27, observou-se que a nefropatia de alteração mínima estava associada à perda das cargas negativas normalmente presentes na membrana basal do capilar glomerular. Estudos imunológicos mostraram também reações imunes anormais em alguns casos, sugerindo que a perda das cargas negativas pode ser resultado do ataque por anticorpos à membrana. A perda de cargas negativas normais da membrana basal dos capilares glomerulares permite que proteínas, especialmente a albumina, passem com facilidade pela membrana glomerular, porque as cargas negativas da membrana basal normalmente repelem as proteínas plasmáticas negativamente carregadas.

A nefropatia de alteração mínima pode ocorrer em adultos, mas, com maior frequência, acomete crianças entre 2 e 6 anos de idade. A maior permeabilidade da membrana capilar glomerular permite, ocasionalmente, a perda de até 40 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, o que representa quantidade importante em crianças pequenas. Quando isso ocorre, a concentração de proteínas plasmáticas da criança cai, em geral, abaixo de 2 g/dL, e a pressão coloidosmótica cai do valor normal de 28 para menos de 10 mmHg. Como consequência dessa baixa pressão coloidosmótica plasmática, grande quantidade de líquido vaza dos capilares de todo o corpo para a maioria dos tecidos, causando edema grave, como discutido no Capítulo 25.

A FUNÇÃO DO NÉFRON NA DOENÇA RENAL CRÔNICA

A Perda de Néfrons Funcionais Requer que os Néfrons Sobreviventes Excretem mais Água e Solutos. Seria razoável suspeitar que a diminuição do número de néfrons funcionais, o que reduz a FG, também causasse grande redução da excreção renal de água e solutos. Contudo, muitos pacientes, que perderam até 75% a 80% de seus néfrons, conseguem excretar quantidades normais de água e eletrólitos sem acúmulo significativo de líquidos ou da maioria dos eletrólitos nos líquidos corporais. A redução progressiva do número de néfrons, no entanto, leva à retenção de eletrólitos e de líquido, chegando-se ao óbito quando o número de néfrons cai abaixo de 5% a 10% do normal.

Em contraste com os eletrólitos, muito dos produtos da degradação metabólica, como ureia e creatinina, se acumulam quase na mesma proporção que o número de néfrons destruídos. Isso se deve ao fato de que a excreção de substâncias, como creatinina e ureia, depende muito da filtração glomerular, e de não serem reabsorvidas tão avidamente quanto os eletrólitos. A creatinina, por exemplo, não é reabsorvida, e sua excreção é aproximadamente igual à filtração.

Filtração da creatinina

= FG × Concentração plasmática de creatinina

= Excreção da creatinina

Portanto, se a FG diminui, a excreção de creatinina também diminui transitoriamente, causando acúmulo de creatinina nos líquidos corporais e elevando a concentração plasmática até que a excreção da creatinina volte ao normal — a mesma com que a creatinina é produzida no corpo (Figura 32-4). Assim, sob condições estáveis, o ritmo de excreção de creatinina é igual ao ritmo de produção de creatinina, independentemente das reduções no FG; entretanto, essa excreção normal da creatinina ocorre à custa da concentração plasmática elevada de creatinina, como ilustrado pela curva A da Figura 32-5.

Alguns solutos, como o fosfato, a ureia e os íons hidrogênio, são mantidos com frequência perto de sua faixa normal até que a FG caia a 20% a 30% da normal. Por conseguinte, as concentrações plasmáticas dessas substâncias aumentam, mas não em proporção à redução da FG, como ilustrado pela curva B da Figura 32-5. A manutenção de concentrações plasmáticas relativamente constantes desses solutos, enquanto a FG diminui, é acompanhada pela excreção de frações cada vez maiores da quantidade desses solutos que são filtradas nos capilares glomerulares; isso ocorre pela diminuição da reabsorção tubular ou, em alguns casos, pelo aumento da secreção tubular.

No caso dos íons sódio e cloreto, suas concentrações plasmáticas se mantêm praticamente constantes, mesmo com quedas significativas da FG (ver a curva C da Figura 32-5). Essa manutenção é conseguida reduzindo bastante a reabsorção tubular desses eletrólitos.

Por exemplo, com a perda de 75% dos néfrons funcionais, cada néfron sobrevivente precisa excretar quatro vezes mais sódio e quatro vezes mais volume do que sob condições normais (Tabela 32-6).

Parte dessa adaptação decorre do maior fluxo sanguíneo e da maior FG em cada néfron sobrevivente devido à hipertrofia dos vasos sanguíneos e dos glomérulos, bem como de alterações funcionais que ocasionam dilatação dos vasos sanguíneos. Mesmo com grandes reduções da FG total, a excreção renal normal ainda pode ser mantida diminuindo-se a intensidade com que os túbulos reabsorvem água e solutos.

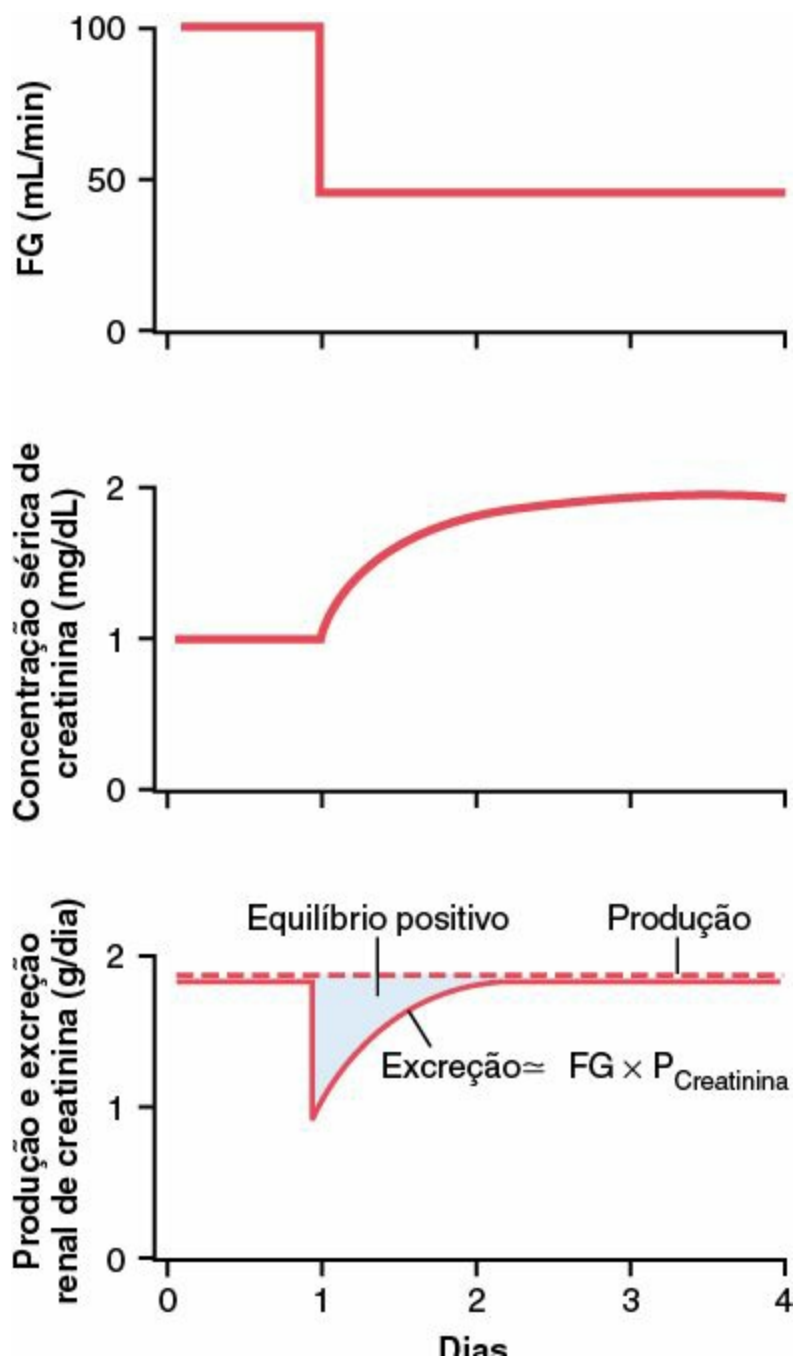



Figura 32-4. Efeito da redução da filtração glomerular (*FG*) por 50%, na concentração sérica de creatinina e em sua excreção, quando a produção de creatinina permanece constante.

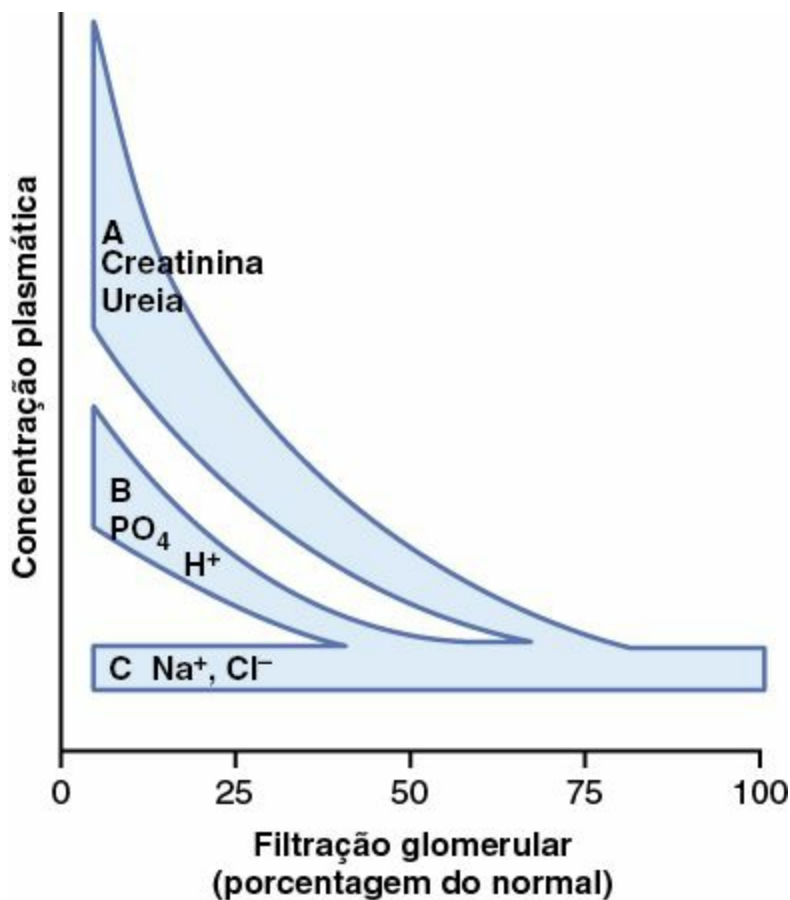



Figura 32-5. Padrões representativos da adaptação para diferentes tipos de solutos, na insuficiência renal crônica. A curva A mostra as mudanças aproximadas das concentrações plasmáticas de solutos, como creatinina e ureia, que são filtradas e pouco absorvidas. A curva B mostra as concentrações aproximadas de solutos, como fosfato e urato. A curva C mostra as concentrações aproximadas de solutos, como sódio e cloreto.

Tabela 32-6 Excreção Renal Total e Excreção por Néfron nas Doenças Renais

	Normal	Perda de 75% dos Néfrons
Número de néfrons	2.000.000	500.000
FG total (mL/min)	125	40
FG de um só néfron (nL/min)	62,5	80
Volume excretado por todos os néfrons (mL/min)	1,5	1,5
Volume excretado por néfron (nL/min)	0,75	3,0

FG, Filtração glomerular.

Isostenúria — Incapacidade do Rim de Concentrar ou Diluir a Urina. Efeito importante da alta intensidade do fluxo tubular que ocorre nos néfrons remanescentes dos rins afetados é que os túbulos renais perdem sua capacidade de concentrar ou diluir totalmente a urina. A capacidade de concentração do rim é comprometida, principalmente porque (1) o fluxo intenso do líquido tubular pelos ductos coletores evita a reabsorção adequada de água; e (2) o fluxo rápido pela alça de Henle e dos ductos coletores impede que o mecanismo de contracorrente opere, de forma efetiva, na concentração dos solutos do líquido intersticial medular. Portanto, à medida que mais néfrons são progressivamente destruídos, a capacidade renal de concentração máxima diminui, e a osmolaridade

e a gravidade específica da urina (medida da concentração total de solutos) se aproximam da osmolaridade e da gravidade específica do filtrado glomerular, como mostrado na Figura 32-6.

O mecanismo de diluição do rim também fica comprometido quando o número de néfrons diminui de forma acentuada, porque a rápida passagem de líquido pelas alças de Henle e a carga elevada de solutos, como a ureia, produzem concentração relativamente alta de solutos no líquido tubular dessa parte do néfron. Consequentemente, a capacidade de diluição do rim é afetada, e a osmolalidade e a gravidade específica mínimas da urina se aproximam das do filtrado glomerular. Na medida em que o mecanismo de concentração fica ainda mais comprometido que o mecanismo de diluição na doença renal crônica, um importante exame clínico da função renal é o de determinar quão bem os rins conseguem concentrar a urina quando a ingestão de água da pessoa é restringida por 12 horas ou mais.

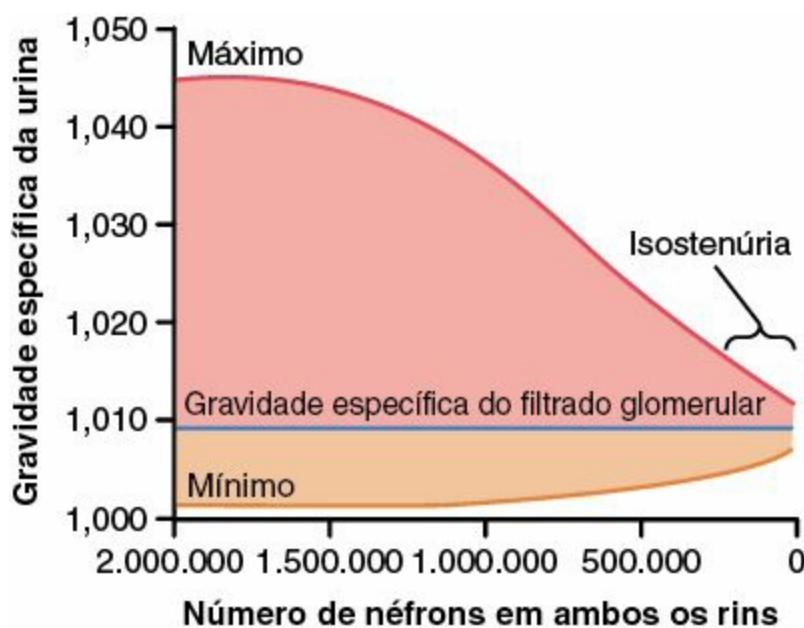



Figura 32-6. Desenvolvimento de isostenúria em paciente com redução do número de néfrons funcionais.

Efeitos da Insuficiência Renal sobre os Líquidos Corporais — Uremia

O efeito da doença renal crônica sobre os líquidos corporais depende (1) da ingestão de água e de alimentos; e (2) do grau de comprometimento da função renal. Assumindo que pessoa com insuficiência renal completa continue a ingerir as mesmas quantidades de água e de alimentos, as concentrações das diferentes substâncias no líquido extracelular se aproximam das mostradas na Figura 32-7. Efeitos importantes incluem (1) *edema generalizado,* decorrente da retenção de água e sal; (2) *acidose* resultante da incapacidade dos rins de livrar o corpo dos produtos ácidos normais; (3) *concentração elevada de nitrogênios não proteicos* — especialmente, ureia, creatinina e ácido úrico — devido à incapacidade do corpo de excretar os produtos da degradação metabólica de proteínas; e (4) *altas concentrações de outras substâncias* excretadas pelo rim, incluindo *fenóis, sulfatos, fosfatos, potássio* e *bases de guanidina*. Essa condição completa é referida como *uremia,* devido à concentração elevada de ureia nos líquidos corporais.

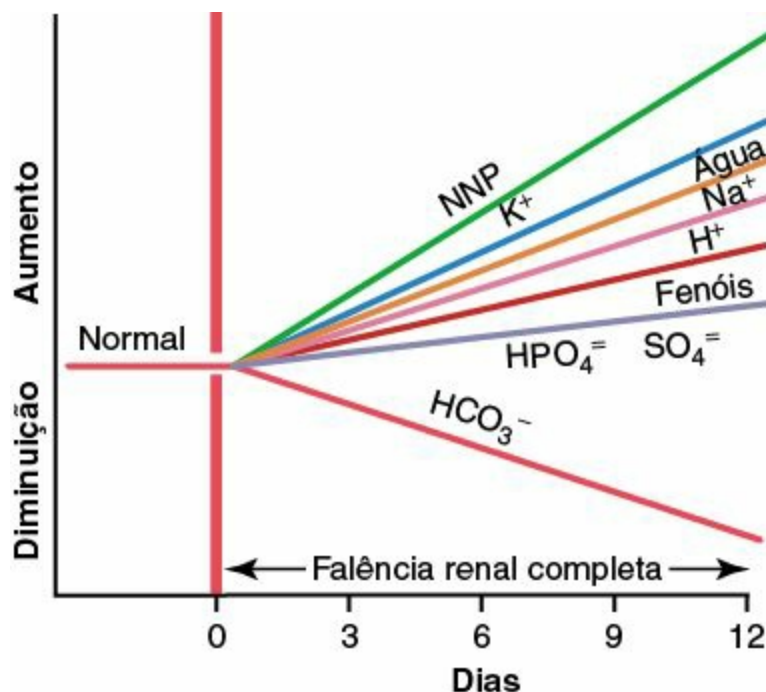



Figura 32-7. Efeito da insuficiência renal nos constituintes do líquido extracelular. NNP, nitrogênios não proteicos.

Retenção de Água e Desenvolvimento de Edema na Doença Renal Crônica. Se a ingestão de água for restringida imediatamente após o início de uma injúria renal aguda, o conteúdo total de líquido corporal pode aumentar apenas ligeiramente. Se a ingestão de líquido não for restringida e o paciente beber líquido em resposta aos mecanismos normais da sede, os líquidos corporais começam a elevar, imediata e rapidamente.

Na doença renal crônica, o acúmulo de líquido pode não ser grave, desde que a ingestão de sal e líquido não seja excessiva, até a função renal cair a 25% da normal ou ainda mais baixa. A razão disso, como discutido anteriormente, é que os néfrons sobreviventes excretam quantidades maiores de sal e água. Mesmo a pequena retenção de líquido que ocorre em conjunto com a maior secreção de renina e de angiotensina II que usualmente ocorre na doença renal isquêmica causa, com frequência, hipertensão grave em pessoas com nefropatia crônica. Desenvolvem hipertensão quase todos os pacientes com função renal tão reduzida que necessitem de diálise para manter suas vidas. Em muitos desses pacientes, a redução drástica de sal ou a remoção de líquido extracelular por diálise pode controlar a hipertensão. Os pacientes remanescentes continuam a ter hipertensão, mesmo depois de o excesso de sódio ter sido removido por diálise. Nesse grupo, a remoção dos rins isquêmicos corrige a hipertensão (desde que a retenção de líquido seja evitada pela diálise), já que se removem por esse modo a fonte da secreção excessiva de renina e a subsequente maior formação de angiotensina II.

Aumento da Ureia e de Outros Nitrogênios Não Proteicos (Azotemia). Os nitrogênios não proteicos incluem ureia, ácido úrico, creatinina e alguns poucos compostos menos importantes. Estes, em geral, são os produtos da degradação metabólica de proteínas e devem ser removidos do corpo para garantir o metabolismo contínuo normal das proteínas nas células. Suas concentrações, particularmente de ureia, podem aumentar por até 10 vezes à normal, durante a primeira e a segunda semanas de insuficiência renal total. Na insuficiência renal crônica, as concentrações elevam aproximadamente em proporção ao grau de redução dos néfrons funcionais. Por essa razão, a medida das concentrações dessas substâncias, em especial da ureia e da creatinina, representa meio importante para avaliar a gravidade da doença renal crônica.

Acidose na Doença Renal Crônica. Todos os dias o corpo normalmente produz cerca de 50 a 80 milimoles a mais de ácido metabólico do que álcali metabólico. Portanto, quando os rins não conseguem funcionar, ácido se acumula nos líquidos corporais. Os tampões dos líquidos corporais conseguem tamponar normalmente 500 a 1.000 milimoles de ácido, sem aumentos letais da concentração de H^+ no líquido extracelular, e os compostos de fosfato, nos ossos, conseguem tamponar outros poucos milhares de milimoles de H^+. Entretanto, quando esse poder de tamponamento se esgota, o pH do sangue cai de forma drástica, e o paciente entrará em coma e

falecerá se o pH cair abaixo de 6,8.

Anemia na Doença Renal Crônica Provocada pela Menor Secreção de Eritropoetina. Pacientes com doença renal crônica quase sempre desenvolvem *anemia*. A causa mais importante dessa anemia é a menor secreção renal de *eritropoetina*, que estimula a medula óssea a produzir hemácias. Se os rins estiverem seriamente comprometidos, eles não conseguirão formar quantidades adequadas de eritropoetina, o que leva à menor produção de hemácias e à consequente anemia.

A existência, desde 1989, da eritropoetina recombinante, no entanto, representou meio de tratar a anemia nos pacientes com insuficiência renal crônica.

Osteomalacia na Doença Renal Crônica Causada pela Menor Produção de Vitamina D Ativa e por Retenção de Fosfato pelos Rins. A insuficiência renal prolongada também causa *osteomalacia*, condição em que os ossos são parcialmente absorvidos e, portanto, ficam muito frágeis. Causa importante da osteomalacia é a seguinte: a vitamina D precisa ser convertida por um processo em dois estágios, o primeiro no fígado e, em seguida nos rins em 1,25-di-hidroxicolecalciferol antes de ser capaz de promover a absorção de cálcio pelo intestino. Portanto, o dano grave do rim reduz em muito a concentração sanguínea de vitamina D *ativa*, o que, por sua vez, diminui a absorção intestinal de cálcio e a disponibilidade de cálcio para os ossos.

Outra causa importante de desmineralização do esqueleto, na doença renal crônica, é o aumento da concentração sérica de fosfato que acontece em decorrência da menor FG. Esse aumento do fosfato sérico eleva a ligação do fosfato com o cálcio plasmático, diminuindo assim a concentração sérica de cálcio *ionizado* no plasma, o que, por sua vez, estimula a secreção do *paratormônio*. Esse hiperparatireoidismo secundário, então, estimula a liberação de cálcio dos ossos, provocando ainda mais desmineralização óssea.

Hipertensão e Doença Renal

Como discutido anteriormente neste Capítulo, a hipertensão pode exacerbar a lesão dos glomérulos e dos vasos sanguíneos renais, sendo uma das principais causas de doença renal terminal. Anormalidades da função renal podem também causar hipertensão, como discutido em detalhes no Capítulo 19. Assim, a relação entre hipertensão e doença renal pode, em certos casos, gerar ciclo vicioso: a lesão renal primária leva ao aumento da pressão sanguínea, que, por sua vez, causa mais dano aos rins, aumentando ainda mais a pressão sanguínea e assim por diante, até que se desenvolva doença renal terminal.

Nem todos os tipos de doença renal causam hipertensão, porque o dano a determinadas porções do rim causa uremia sem hipertensão. Contudo, alguns tipos de dano renal são particularmente passíveis de causar hipertensão. Nas seções seguintes é oferecida uma classificação das doenças renais, em relação aos efeitos hipertensivos ou não hipertensivos.

Lesões Renais que Reduzem a Capacidade dos Rins de Excretar Sódio e Água Promovem Hipertensão. Lesões renais que diminuem a capacidade dos rins de excretar sódio e água quase invariavelmente causam hipertensão. Dessa forma, lesões que *reduzem a FG* ou *aumentam a reabsorção tubular*, usualmente, levam à hipertensão de graus variáveis. Alguns tipos específicos de anormalidades renais capazes de causar hipertensão são as seguintes:

1. *Maior resistência vascular renal*, que reduz o fluxo renal de sangue e a FG. Um exemplo é a hipertensão ocasionada por estenose da artéria renal.
2. *Menor coeficiente de filtração dos capilares glomerulares, que reduz a FG.* Um exemplo é a glomerulonefrite crônica, que causa inflamação e espessamento das membranas capilares glomerulares, reduzindo, assim, o coeficiente de filtração dos capilares glomerulares.
3. *Reabsorção excessiva de sódio tubular*. Um exemplo é a hipertensão por secreção excessiva de aldosterona, que aumenta a reabsorção de sódio, principalmente nos túbulos coletores corticais.

Uma vez que se tenha desenvolvido a hipertensão, a excreção renal de sódio e de água retorna ao normal porque a pressão arterial elevada causa natriurese de pressão e diurese de pressão, de maneira que a ingestão e o débito de sódio e água novamente ficam balanceados. Mesmo quando ocorrem aumentos acentuados da

resistência vascular renal ou reduções do coeficiente capilar glomerular, a FG, ainda assim, retorna quase aos níveis normais, após o aumento da pressão arterial. Da mesma maneira, quando a reabsorção tubular aumenta, como ocorre na secreção excessiva de aldosterona, a excreção urinária inicialmente diminui, mas depois retorna ao normal, à medida que a pressão arterial sobe. Assim, depois do desenvolvimento de hipertensão, pode não existir qualquer outro sinal óbvio de comprometimento da excreção de sódio e água, além da hipertensão. Como explicado no Capítulo 19, a excreção normal de sódio e de água, em presença de pressão arterial elevada, significa que a natriurese de pressão e a diurese de pressão foram restauradas com pressão arterial mais elevada.

Hipertensão Causada por Dano Renal Focal e Maior Secreção Renal de Renina. Se parte do rim estiver isquêmica e a restante não isquêmica, como acontece quando uma artéria renal está acentuadamente constrita, o tecido renal isquêmico secretará grandes quantidades de renina. Essa secreção leva à maior formação de angiotensina II, que pode causar hipertensão. A sequência mais provável de evento que causa essa hipertensão, como discutido no Capítulo 19, é (1) o próprio tecido isquêmico do rim excreta menor quantidade que a normal de água e sal; (2) a renina secretada pelo rim isquêmico, assim como a subsequente formação maior de angiotensina II, afeta o tecido renal não isquêmico, fazendo-o reter também sal e água; e (3) o excesso de sal e água causa hipertensão do modo usual.

Tipo semelhante de hipertensão pode resultar quando áreas focais de um ou de ambos os rins ficam isquêmicas, em decorrência de arteriosclerose ou de lesão vascular em porções específicas dos rins. Quando isso ocorre, os néfrons isquêmicos excretam menos sal e água, mas secretam maior quantidade de renina, o que causa maior formação de angiotensina II. Os níveis elevados de angiotensina II comprometem, então, a capacidade dos néfrons adjacentes, de outra forma normais, de excretar sódio e água. Consequentemente, o paciente desenvolve hipertensão, que restaura a excreção total de sódio e água pelo rim, de modo a manter o equilíbrio entre a ingestão e o débito de sal e água, mas à custa de pressão sanguínea elevada.

Doenças Renais que Provocam Perda de Néfrons Completos Levam à Doença Renal Crônica Mas Podem Não Causar Hipertensão

A perda de grande número de néfrons inteiros, como ocorre na perda de um rim e parte do outro rim, quase sempre leva à doença renal crônica se a quantidade de tecido perdida for suficientemente grande. Se os néfrons restantes estiverem normais e a ingestão de sal não for excessiva, essa condição poderá não causar hipertensão clinicamente significativa, porque mesmo o ligeiro aumento da pressão sanguínea aumentará a FG e diminuirá a reabsorção de sódio nos néfrons sobreviventes o bastante para promover excreção suficiente de água e sal na urina, mesmo com os poucos néfrons que permanecem intactos. Entretanto, um paciente com esse tipo de anormalidade pode ficar seriamente hipertenso se estresses adicionais forem impostos, como a ingestão de grande quantidade de sal. Nesse caso, os rins simplesmente não conseguem eliminar quantidades adequadas de sal para pressão arterial normal com o pequeno número de néfrons funcionais restantes. A pressão sanguínea aumentada restaura a excreção de sal e água para corresponder a ingestão de sal e água sob condições estáveis.

O tratamento eficaz da hipertensão exige que a capacidade renal de excretar sal e água seja aumentada, tanto pela elevação da FG quanto pela diminuição da reabsorção tubular, de modo que o equilíbrio entre a ingestão e excreção de sal e de água possa ser mantido com pressões arteriais baixas. Esse efeito pode ser realizado por fármacos que bloqueiam o efeito de sinais hormonais e nervosos que levam o rim a reter sal e água (p. ex., com bloqueadores b-adrenérgicos, antagonistas dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina), com fármacos que vasodilatam os rins e aumentam o FG (p. ex., bloqueadores dos canais de cálcio) ou por fármacos diuréticos que inibem diretamente a reabsorção tubular de sal e água.

Distúrbios Tubulares Específicos

No Capítulo 28 apontou-se que diversos mecanismos são responsáveis por transportar diferentes substâncias individuais pelas membranas do epitélio tubular. No Capítulo 3 apontou-se também que cada enzima celular e

cada proteína transportadora são formadas em resposta ao gene respectivo no núcleo. Se algum gene necessário estiver ausente ou anormal, os túbulos podem ser deficientes em uma das proteínas transportadoras ou uma das enzimas necessárias para o transporte de soluto pelas células do epitélio tubular renal. Em outros casos, quantidade muito grande da enzima ou da proteína transportadora é produzida. Assim, muitos distúrbios tubulares hereditários ocorrem por causa do transporte anormal de substâncias individuais ou grupos de substâncias através da membrana tubular. Além disso, o dano à membrana do epitélio tubular, por toxinas ou por isquemia, pode causar importantes distúrbios tubulares renais.

Glicosúria Renal — Os Rins não Reabsorvem a Glicose. Na glicosúria renal, a concentração sanguínea de glicose pode ser normal, mas o mecanismo de transporte para a reabsorção tubular de glicose se apresenta bastante limitado ou ausente. Consequentemente, a despeito do nível normal de glicose no sangue, grandes quantidades de glicose passam para a urina todos os dias. Na medida em que o diabetes melito também está associado à presença de glicose na urina, deve-se descartar glicosúria renal, condição relativamente benigna, antes do diagnóstico de diabetes melito.

Aminoacidúria — Os Rins não Reabsorvem Aminoácidos. Alguns aminoácidos compartilham de sistemas mútuos de transporte para sua reabsorção, enquanto outros aminoácidos têm seus próprios sistemas distintos de transporte. Em casos raros, uma condição denominada *aminoacidúria generalizada* resulta da reabsorção deficiente de todos os aminoácidos; com mais frequência, as deficiências de sistemas de transporte específicos podem resultar em (1) *cistinúria essencial*, na qual grandes quantidades de cistina deixam de ser reabsorvidas e geralmente cristalizam na urina, formando cálculos renais; (2) *glicinúria simples*, na qual a glicina não é reabsorvida; ou (3) *beta-aminoisobutiricoacidúria*, condição presente em cerca de 5% de todas as pessoas, mas aparentemente sem significância clínica maior.

Hipofosfatemia Renal — Os Rins não Reabsorvem Fosfato. Na hipofosfatemia renal, os túbulos renais não reabsorvem grandes quantidades de íons fosfato quando a concentração de fosfato dos líquidos corporais está muito diminuída. Essa condição geralmente não causa anormalidades imediatas sérias, porque a concentração de fosfato no líquido extracelular pode variar bastante sem causar disfunção celular importante. Durante período prolongado, o nível baixo de fosfato causa menor calcificação dos ossos e a pessoa desenvolve raquitismo. Esse tipo de raquitismo é refratário à terapia com vitamina D, em contraste com a rápida resposta do tipo usual de raquitismo, como discutido no Capítulo 80.

Acidose Tubular Renal — Os Túbulos não Secretam Íons Hidrogênio. Na acidose tubular renal, os túbulos renais são incapazes de secretar quantidades adequadas de íons hidrogênio. Consequentemente, grandes quantidades de bicarbonato de sódio são continuamente perdidas na urina, causando estado contínuo de acidose metabólica, como discutido no Capítulo 31. Esse tipo de anormalidade renal pode ser ocasionado por distúrbios hereditários ou pode decorrer de lesão difusa dos túbulos renais.

Diabetes Insípido Nefrogênico — Os Rins não Respondem ao Hormônio Antidiurético. Às vezes, os túbulos renais não respondem ao hormônio antidiurético, fazendo com que grande quantidade de urina diluída seja excretada. Desde que a pessoa tenha bom aporte de água, essa condição raramente causa dificuldades graves. Entretanto, quando quantidade adequada de água não está disponível, a pessoa fica rapidamente desidratada.

Síndrome de Fanconi — Defeito Reabsortivo Generalizado dos Túbulos Renais. A síndrome de Fanconi, em geral, está associada ao aumento da excreção urinária de praticamente todos os aminoácidos, da glicose e dos fosfatos. Em casos graves, outras manifestações também são observadas, como (1) falta da reabsorção de bicarbonato de sódio, resultando em acidose metabólica; (2) maior excreção de potássio e, às vezes, de cálcio; e (3) diabetes insípido nefrogênico.

Existem múltiplas causas da síndrome de Fanconi, que resulta da incapacidade generalizada das células tubulares renais de transportar diversas substâncias. Algumas dessas causas incluem (1) defeitos hereditários nos mecanismos de transporte celular; (2) toxinas ou fármacos que lesam as células do epitélio tubular renal; e (3) lesão das células tubulares renais em decorrência de isquemia. As células tubulares proximais são

especialmente afetadas na síndrome de Fanconi causada por lesão tubular, já que elas reabsorvem e secretam muitos dos fármacos e das toxinas que podem provocar danos.

Síndrome de Bartter — Diminuição de Sódio, Cloreto, Potássio e Reabsorção nas Alças de Henle. A *síndrome de Bartter* é um raro distúrbio autossômico recessivo causado pelo comprometimento da função do cotransportador de 1-sódio, 2-cloreto, 1-potássio, ou por defeito nos canais de potássio na membrana luminal, ou nos canais de cloreto na membrana basolateral da parte espessa da alça de Henle. Esses distúrbios resultam no aumento da excreção de água, sódio, cloreto, potássio e cálcio pelos rins. A perda de sal e de água leva à leve depleção do volume, resultando na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona aumentada e o alto fluxo tubular distal, devido ao comprometimento da reabsorção da alça de Henle, estimulam a secreção de potássio e de hidrogênio pelos túbulos coletores, levando à hipocalemia e à alcalose metabólica.

Síndrome de Gitelman — Diminuição da Reabsorção de Cloreto de Sódio pelos Túbulos Distais. A *síndrome de Gitelman* é um distúrbio autossômico recessivo do cotransportador de sódio-cloreto sensível à tiazida nos túbulos renais. Pacientes com síndrome de Gitelman apresentam algumas das mesmas características dos pacientes com síndrome de Bartter — discreta perda de água e sal, leve depleção no volume de água, e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona — apesar de essas anormalidades serem geralmente menos graves em pessoas com síndrome de Gitelman.

Como os defeitos tubulares na síndrome de Bartter ou de Gitelman não podem ser corrigidos, o tratamento costuma estar focado na reposição das perdas de cloreto de sódio e potássio. Alguns estudos sugerem que o bloqueio da síntese de prostaglandinas, com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides e administração de antagonistas da aldosterona, como a espironolactona, pode ser útil na correção da hipocalemia.

Síndrome de Liddle — Aumento da Reabsorção de Sódio. A *síndrome de Liddle* é um distúrbio autossômico dominante raro, resultantes de várias mutações nos canais de sódio epitelial sensíveis à amilorida (CENa) nos túbulos distais e coletores. Essas mutações causam atividade excessiva dos CENa, resultando no aumento da reabsorção de sódio e de água, hipertensão, e alcalose metabólica similar às mudanças que ocorrem com excesso de secreção de aldosterona (aldosteronismo primário).

No entanto, pacientes com síndrome de Liddle têm os níveis de aldosterona elevados devido à retenção de sódio e diminuição compensatória nos níveis da secreção de renina e angiotensina II, que, por sua vez, diminuem a secreção adrenal de aldosterona. Felizmente, a síndrome de Liddle pode ser tratada com o diurético amilorida, que bloqueia a excessiva atividade da CENa.

Tratamento da Insuficiência Renal por Transplante ou Diálise com Rim Artificial

A perda grave da função renal, tanto aguda quanto cronicamente, é ameaça à vida e requer remoção de resíduos tóxicos e restauração do volume e da composição dos líquidos corporais ao normal. Isso pode ser conseguido pelo transplante de rim ou por diálise com rim artificial. Nos Estados Unidos 600 mil pacientes estão recebendo atualmente alguma forma de terapia para DRT).

O transplante bem-sucedido de doador único de rim para paciente com DRT pode restaurar a função renal em um nível que é suficiente para manter, essencialmente, a homeostasia normal dos líquidos e eletrólitos corporais. Cerca de 18.000 transplantes de rim são realizados anualmente nos Estados Unidos. Pacientes que receberam transplante de rim, em geral, vivem mais e têm menos problemas de saúde do que os que são mantidos em diálise. A manutenção da terapia imunossupressora é necessária a quase todos os pacientes para ajudar a prevenir a rejeição aguda e perda do rim transplantado. Os efeitos adversos dos fármacos que suprimem o sistema imune incluem aumento do risco de infecções e de alguns tipos de câncer, embora a quantidade de terapia imunossupressora possa muitas vezes ser reduzida ao longo do tempo, para reduzir significativamente estes riscos.

Nos Estados Unidos, 400 mil pessoas com insuficiência renal irreversível ou remoção total do rim estão sendo mantidas cronicamente por diálise por rins artificiais. A diálise também é utilizada em determinados tipos de injúria renal aguda, pode-se usar rim artificial para estabilizar o paciente até que seus rins reassumam suas funções

normais. Se a perda da função renal for irreversível, será preciso fazer diálise cronicamente para manter a vida. Como a diálise não consegue manter a composição inteiramente normal do líquido corporal e não pode substituir todas as múltiplas funções realizadas pelos rins, a saúde dos pacientes mantidos com o uso de rins artificiais, na maior parte das vezes, permanece comprometida de modo significativo.

Princípios Básicos da Diálise

O princípio básico do rim artificial é o de passar o sangue por diminutos canais sanguíneos limitados por delgada membrana. No outro lado da membrana passa o *líquido dialisador*, para o qual as substâncias indesejáveis no sangue passam por difusão.

A Figura 32-8 mostra os componentes de tipo de rim artificial, no qual o sangue flui continuamente entre duas membranas finas de celofane; por fora da membrana fica o líquido dialisador. O celofane é suficientemente poroso para permitir que os constituintes do plasma, exceto as proteínas plasmáticas, se difundam em ambas as direções — do plasma para o líquido dialisador ou do líquido dialisador de volta ao plasma. Se a concentração da substância for maior no plasma do que no líquido dialisador, ocorrerá transferência efetiva da substância do plasma para o líquido dialisador.

A intensidade da movimentação do soluto pela membrana dialisadora depende (1) do gradiente de concentração do soluto entre as duas soluções; (2) da permeabilidade da membrana ao soluto; (3) da área de superfície da membrana; e (4) do período de tempo em que sangue e líquido permanecem em contato com a membrana.

Assim, a intensidade máxima da transferência de soluto ocorre, inicialmente, quando o gradiente de concentração é maior (quando começa a diálise) e diminui à medida que o gradiente de concentração se dissipa. Em sistema de fluxo, como é o caso da “hemodiálise”, no qual o sangue e o líquido dialisador fluem pelo rim artificial, a dissipação do gradiente de concentração pode ser reduzida, e a difusão do soluto que atravessa a membrana pode ser otimizada aumentando-se a vazão do sangue, do líquido dialisador ou de ambos.

Na operação normal do rim artificial, o sangue flui contínua ou intermitentemente e volta à veia. A quantidade total de sangue no rim artificial, a qualquer momento, é em geral inferior a 500 mililitros, a intensidade do fluxo pode ser de várias centenas de mililitros por minuto, e a área total da superfície de difusão fica entre 0,6 e 2,5 metros quadrados. Para evitar a coagulação do sangue no rim artificial, injeta-se pequena quantidade de heparina no sangue, na sua entrada no rim artificial. Além da difusão dos solutos, pode ser produzida a transferência da massa de solutos e de água pela aplicação de pressão hidrostática para forçar o líquido e os solutos através das membranas do dialisador; essa filtração é denominada *fluxo de massa ou hemofiltração*.

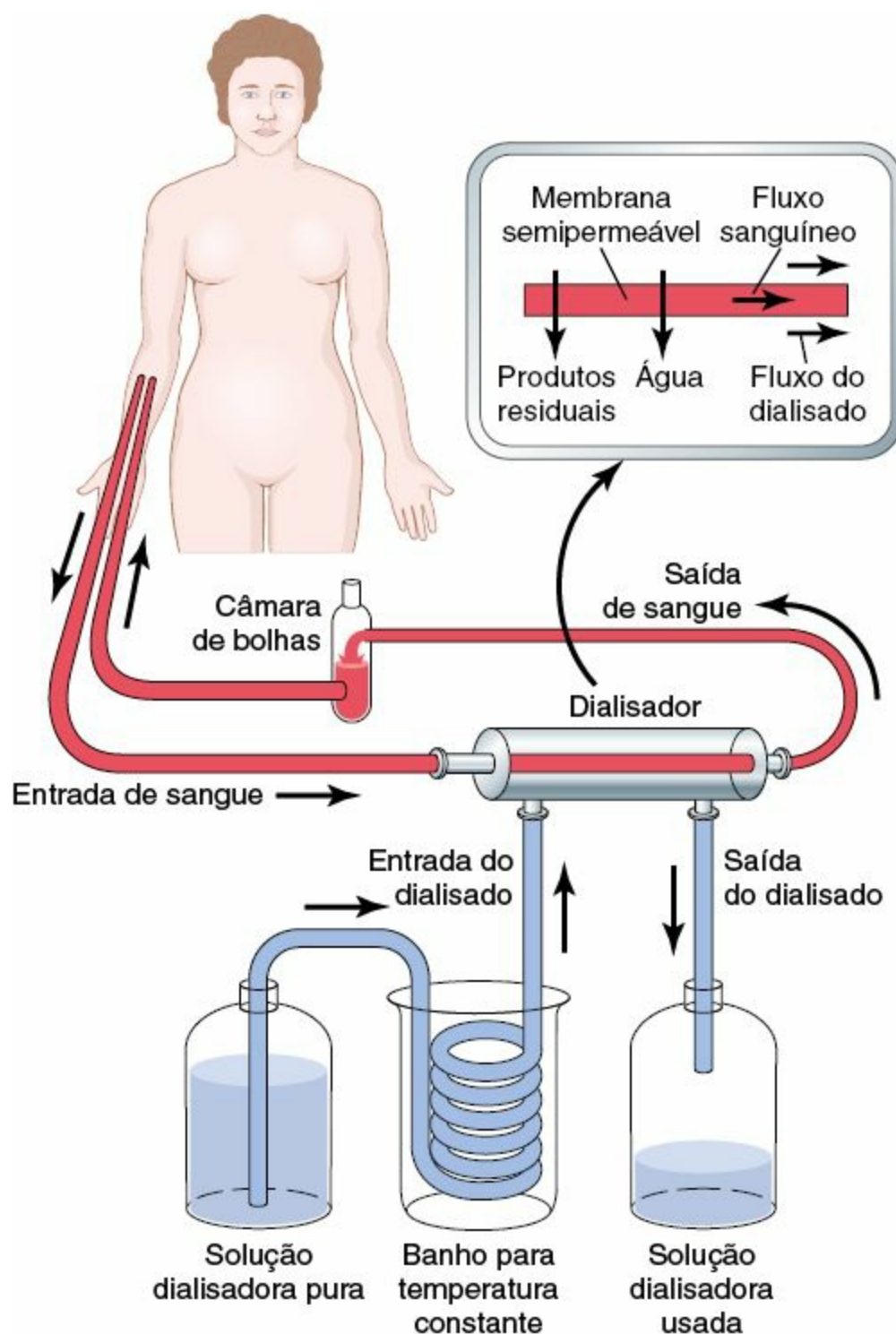



Figura 32-8. Princípios da diálise com rim artificial.

Líquido Dialisador

A Tabela 32-7 compara os constituintes do líquido dialisador típico com os do plasma normal e do plasma urêmico. Note que as concentrações de íons e de outras substâncias no líquido dialisador não são iguais às concentrações no plasma normal ou no plasma urêmico. Em vez disso, são ajustadas aos níveis necessários para causar o movimento apropriado de água e solutos através da membrana durante a diálise.

Note também que não existe fosfato, ureia, urato, sulfato ou creatinina no líquido dialisador; entretanto, essas substâncias estão presentes em concentrações elevadas no sangue urêmico. Assim, quando o paciente urêmico é dialisado, essas substâncias são perdidas em grande quantidade para o líquido dialisador.

A eficácia do rim artificial pode ser expressa em termos da quantidade de plasma que é depurada de diferentes substâncias a cada minuto, o que, como discutido no Capítulo 28, é o meio primário de expressar a eficácia

funcional dos próprios rins de livrar o corpo de substâncias indesejáveis. A maioria dos rins artificiais consegue eliminar ureia do plasma na intensidade de 100 a 225 mL/min, o que mostra que, pelo menos em termos de excreção de ureia, o rim artificial pode funcionar tão rapidamente quanto dois rins normais juntos, cuja depuração de ureia é de apenas 70 mL/min. Contudo, o rim artificial é usado por apenas 4 a 6 horas por dia, três vezes por semana. Portanto, a depuração total do plasma é ainda, consideravelmente, limitada, quando o rim artificial substitui os rins normais. Além disso, é importante ter em mente que o rim artificial não pode substituir algumas das outras funções dos rins, como a secreção de eritropoetina, necessária para a produção de hemácias.

Tabela 32-7 Comparação do Líquido Dialisador ao Plasma Normal e Urêmico

Constituinte	Plasma Normal	Líquido Dialisador	Plasma Urêmico
Eletrólitos (mEq/L)			
Na^+	142	133	142
K^+	5	1,0	7
Ca^{++}	3	3,0	2
Mg^{++}	1,5	1,5	1,5
Cl^-	107	105	107
HCO_3^-	24	35,7	14
$Lactato^-$	1,2	1,2	1,2
$HPO_4^=$	3	0	9
$Urato^-$	0,3	0	2
$Sulfato^=$	0,5	0	3
Não eletrólitos			
Glicose	100	125	100
Ureia	26	0	200
Creatinina	1	0	6

Bibliografia

Blantz RC, Singh P: Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. Adv Chronic Kidney Dis 21:297, 2014.

Bonventre JV, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. J Clin Invest 121:4210, 2011.

Couser WG: Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol 23:381, 2012.

D’Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. N Engl J Med 365:2398, 2011.

Denton JS, Pao AC, Maduke M: Novel diuretic targets. Am J Physiol Renal Physiol 305:F931, 2013.

Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. J Am Soc Nephrol 17:1503, 2006.

Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. N Engl J Med 361:2153, 2009.

Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. N Engl J Med 359:1477, 2008.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 41:625, 2003.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant 27:4273, 2012.

Jain G, Ong S, Warnock DG: Genetic disorders of potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:300, 2013.

Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. J Am Soc Nephrol 14:265, 2003.

Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al: Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. J Am Soc Nephrol 24:529, 2013.

Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 19:1855, 2008.

Rossier BC: Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. Curr Opin Pharmacol 15C:33, 2014.

Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR: Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. Curr Hypertens Rep 15:514, 2013.

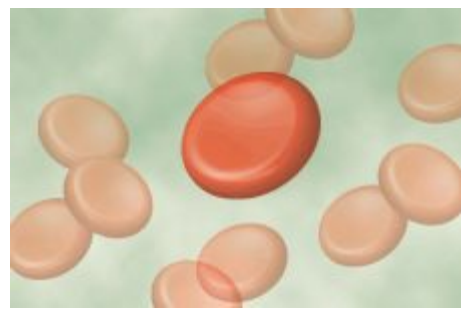
Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Mechanisms and treatment of CKD. J Am Soc Nephrol 23:1917, 2012.

Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. Hypertension 42:1050, 2003.

Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. N Engl J Med 366:1119, 2012.

Tolwani A: Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. N Engl J Med 367:2505, 2012.

USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. http://www.usrds.org/.

Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. J Am Soc Nephrol 13:798, 2002.

UNIDADE VI

Células Sanguíneas, Imunidade e Coagulação Sanguínea

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 33

Hemácias, Anemia e Policitemia

Neste Capítulo, começamos por discutir as *células sanguíneas*, as células do *sistema de macrófagos* e s*istema linfático*. Primeiramente, apresentaremos as funções das hemácias que são as células mais abundantes do sangue, necessárias para o suprimento de oxigênio aos tecidos.

HEMÁCIAS (ERITRÓCITOS)

A principal função das hemácias, também conhecidas como *eritrócitos*, consiste no transporte de *hemoglobina*, que, por sua vez, leva oxigênio dos pulmões para os tecidos. Em alguns animais, a hemoglobina circula como proteína livre no plasma, não como integrante das células da linhagem vermelha. Quando livre no plasma do ser humano, cerca de 3% do total da hemoglobina extravasam, através da membrana capilar para o espaço intersticial, ou através da membrana glomerular do rim para o filtrado glomerular, a cada vez que o sangue passa pelos capilares. Assim, a hemoglobina deve permanecer dentro dos glóbulos vermelhos para executar eficazmente as suas funções nos seres humanos.

As hemácias desempenham outras funções, além do transporte da hemoglobina. Por exemplo, contêm grande quantidade de *anidrase carbônica*, enzima que catalisa a reação reversível entre o dióxido de carbono (CO_2) e a água para formar ácido carbônico (H_2CO_3), aumentando, por milhares de vezes, a velocidade dessa reação. A rapidez dessa reação possibilita que a água do sangue transporte quantidade enorme de CO_2 na forma de íon bicarbonato (HCO_3^-), dos tecidos para os pulmões, onde é reconvertido em CO_2 e eliminado para a atmosfera como produto do metabolismo

corporal. A hemoglobina nas células é excelente *tampão ácido-base* (como é o caso da maioria das proteínas); devido a isso, a hemácia é responsável pela maior parte da capacidade do tamponamento ácido-base de todo o sangue.

Forma e Dimensões das Hemácias. As hemácias normais, mostradas na **Figura 33-3**, são discos bicôncavos com diâmetro médio de cerca dos 7,8 micrômetros e espessura de 2,5 micrômetros, em sua área mais espessa, e 1 micrômetro ou menos no centro. O volume médio das hemácias é de 90 a 95 micrômetros cúbicos.

A forma das hemácias pode variar muito conforme as células sejam espremidas ao passarem pelos capilares. De fato, a hemácia é um "saco" que pode ser deformado, assumindo praticamente qualquer forma. Além disso, como a célula normal tem excesso de membrana celular em relação à quantidade de material interno, a deformação, em termos relativos, não distende muito a membrana e, consequentemente, não causa ruptura da célula, como aconteceria com muitas outras células.

Concentração de Hemácias no Sangue. No homem saudável, o número médio de hemácias por milímetro cúbico é de 5.200.000 (±300.000); e, na mulher, é de 4.700.000 (±300.000). As pessoas que vivem em grandes altitudes apresentam número maior de hemácias, como será discutido adiante.

Quantidade de Hemoglobina nas Células. As hemácias têm capacidade de concentrar a hemoglobina no líquido celular por até 34 gramas em cada 100 mililitros de células. A concentração não ultrapassa esse valor por se tratar do limite metabólico do mecanismo celular formador de hemoglobina. Além disso, em pessoas normais, a porcentagem de hemoglobina é, em geral, sempre próxima do nível máximo em cada célula. Todavia, quando a produção de hemoglobina é deficiente, a porcentagem de hemoglobina nas células pode diminuir, consideravelmente, abaixo desse valor, e o volume da hemácia pode também diminuir, devido à falta de hemoglobina para encher a célula.

Quando o hematócrito (a porcentagem de sangue que está nas células — em geral, 40% a 45%) e a quantidade de hemoglobina em cada célula respectiva estão normais, o sangue total do homem contém, em média, 15 gramas de hemoglobina por 100 mililitros; nas mulheres, o sangue contém 14 gramas por 100 mililitros.

Como discutido no Capítulo 41, em relação ao transporte de oxigênio pelo sangue, cada grama de hemoglobina pura é capaz de se combinar com 1,34 mL de oxigênio se a hemoglobina estiver 100% saturada. Por conseguinte, no homem normal, o máximo de cerca de 20 mililitros de oxigênio pode ser transportado em combinação com a hemoglobina por cada 100 mililitros de sangue, enquanto na mulher normal podem ser transportados 19 mililitros de oxigênio.

PRODUÇÃO DE HEMÁCIAS

Áreas do Corpo que Produzem Hemácias. Nas primeiras semanas da vida embrionária, hemácias nucleadas primitivas são produzidas no *saco vitelino*. Durante o segundo trimestre da gestação, o *fígado* passa a constituir o principal órgão de produção de hemácias, embora número razoável também seja produzido pelo *baço* e pelos *linfonodos*. Posteriormente, durante o último mês de gestação e após o nascimento, as hemácias são produzidas exclusivamente na *medula óssea*.

Como mostrado na Figura 33-1, a medula óssea de quase todos os ossos produz hemácias até que a pessoa atinja a idade de 5 anos. A medula óssea dos ossos longos, exceto pelas porções proximais do úmero e da tíbia, fica muito gordurosa, deixando de produzir hemácias aproximadamente aos 20 anos de idade. Após essa idade, a maioria das hemácias continua a ser produzida na medula óssea dos ossos membranosos, como vértebras, esterno, costelas e íleo. Mesmo nesses ossos, a medula passa a ser menos produtiva com o avanço da idade.

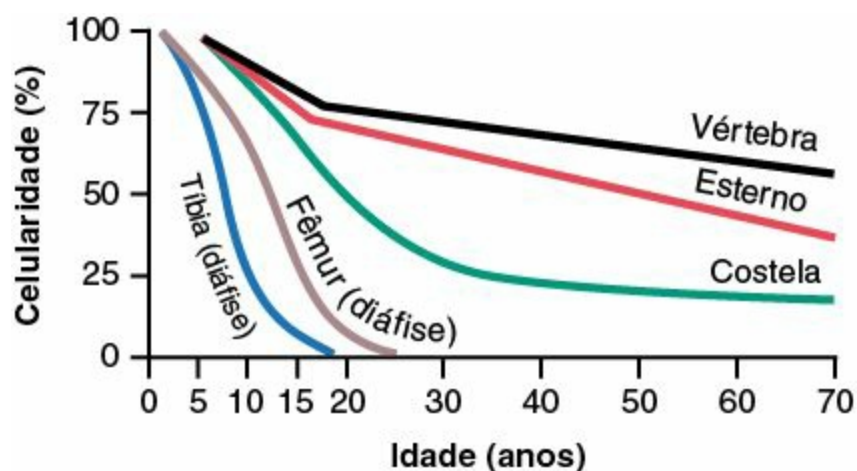



Figura 33-1. Intensidades relativas da produção de hemácias na medula óssea, em diferentes ossos e em diversas idades.

Gênese das Células Sanguíneas

Células-tronco Hematopoéticas Pluripotentes, Indutores do Crescimento e Indutores da Diferenciação. As hemácias iniciam suas vidas, na medula óssea, por meio de tipo único de célula referido como *célula-tronco hematopoética pluripotente*, da qual derivam todas as células do sangue circulante. A Figura 33-2 mostra as divisões sucessivas das células pluripotentes para formar as diferentes células sanguíneas periféricas. À medida que essas células se reproduzem, pequena parcela permanece exatamente como as células pluripotentes originais, retidas na medula óssea como reserva, embora seu número diminua com a idade. Todavia, a maioria das células-tronco que se reproduziram se diferencia formando outras células, mostradas à direita na Figura 33-2. As células em estágio intermediário são bastante parecidas com as células-tronco pluripotentes, apesar de já estarem comprometidas com uma linhagem particular de células, referida como *células-tronco*

comprometidas.

As diferentes células-tronco comprometidas, quando crescem em cultura, produzem colônias de tipos específicos de células sanguíneas. A célula-tronco comprometida produtora de hemácias é referida como *unidade formadora de colônia de eritrócitos* e a sigla *CFU-E* (*colony-forming unit--erythrocyte*) é usada para designar esse tipo de célula-tronco. De forma análoga, as unidades formadoras de colônia produtoras de granulócitos e de monócitos têm a designação *CFU-GM* e assim por diante.

O crescimento e a reprodução das diferentes células-tronco são controlados por múltiplas proteínas, denominadas *indutores de crescimento*. Foram descritos pelo menos quatro indutores de crescimento principais, cada um tendo características diferentes. Um desses indutores, a *interleucina-3*, promove o crescimento e a reprodução de praticamente todos os diferentes tipos de células-tronco comprometidas, ao passo que os outros induzem o crescimento de apenas tipos específicos de células.

Os indutores de crescimento promovem o crescimento das células, mas não sua diferenciação, que é a função de outro grupo de proteínas, denominado *indutores de diferenciação*. Cada um desses indutores da diferenciação determina a diferenciação do tipo de células-tronco comprometidas em um ou mais estágios de desenvolvimento, em relação à célula final adulta.

A formação dos indutores de crescimento e de diferenciação é, por sua vez, controlada por fatores externos à medula óssea. Por exemplo, no caso de hemácias (células da linhagem vermelha), a exposição do sangue a baixas concentrações de oxigênio, por longo período, resulta na indução do crescimento, da diferenciação e da produção de número muito aumentado de hemácias, como discutido adiante neste capítulo. No caso de alguns leucócitos, as doenças infecciosas causam crescimento, diferenciação e formação final de tipos específicos de leucócitos necessários ao combate de cada infecção.

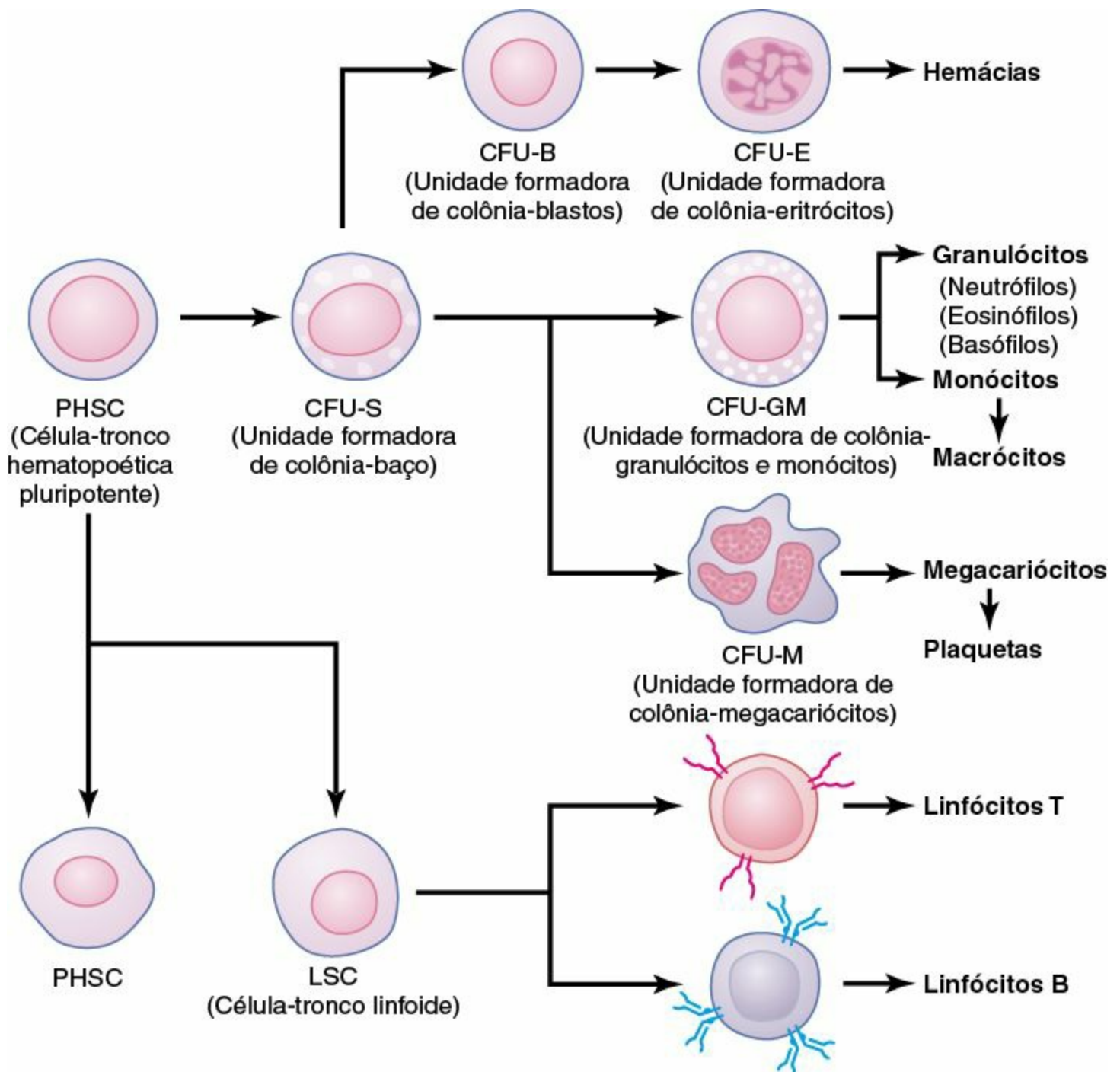



Figura 33-2. Formação das diferentes células sanguíneas a partir de *célula-tronco hematopoética pluripotente* na medula óssea.

Estágios da Diferenciação das Hemácias

A primeira célula que pode ser identificada como pertencente à linhagem vermelha é o *proeritroblasto*, ilustrado como ponto de origem naFigura 33-3. Na presença de estimulação apropriada, grande número dessas células é formado por células-tronco CFU-E.

Uma vez formado o proeritroblasto, ele se divide por diversas vezes, até por fim formar muitas hemácias maduras. As células da primeira geração são denominadas *eritroblastos basófilos*, por se corarem com substâncias básicas; nesse estágio, a célula só acumula pequena quantidade de hemoglobina. Nas gerações sucessivas, como mostra a Figura 33-3, as células ficam cheias com

hemoglobina, na concentração de cerca de 34%; o núcleo se condensa até tamanho muito pequeno e seu resíduo final é absorvido ou excretado pela célula. Ao mesmo tempo, o retículo endoplasmático também é reabsorvido. A célula nesse estágio é designada *reticulócito*, por ainda conter pequena quantidade de material basofílico, consistindo em remanescentes do aparelho de Golgi, das mitocôndrias e de algumas outras organelas citoplasmáticas. Durante esse estágio de reticulócito, as células saem da medula óssea, entrando nos capilares sanguíneos por *diapedese* (modificando sua conformação para passar pelos poros das membranas capilares).

O material basófilo remanescente do reticulócito, normalmente, desaparece de 1 a 2 dias e, a partir daí, a célula passa a ser referida como *hemácia madura*. Devido ao curto período de vida dos reticulócitos, sua concentração, entre as outras células da linhagem vermelha do sangue, é, em condições normais, de pouco menos que 1%.

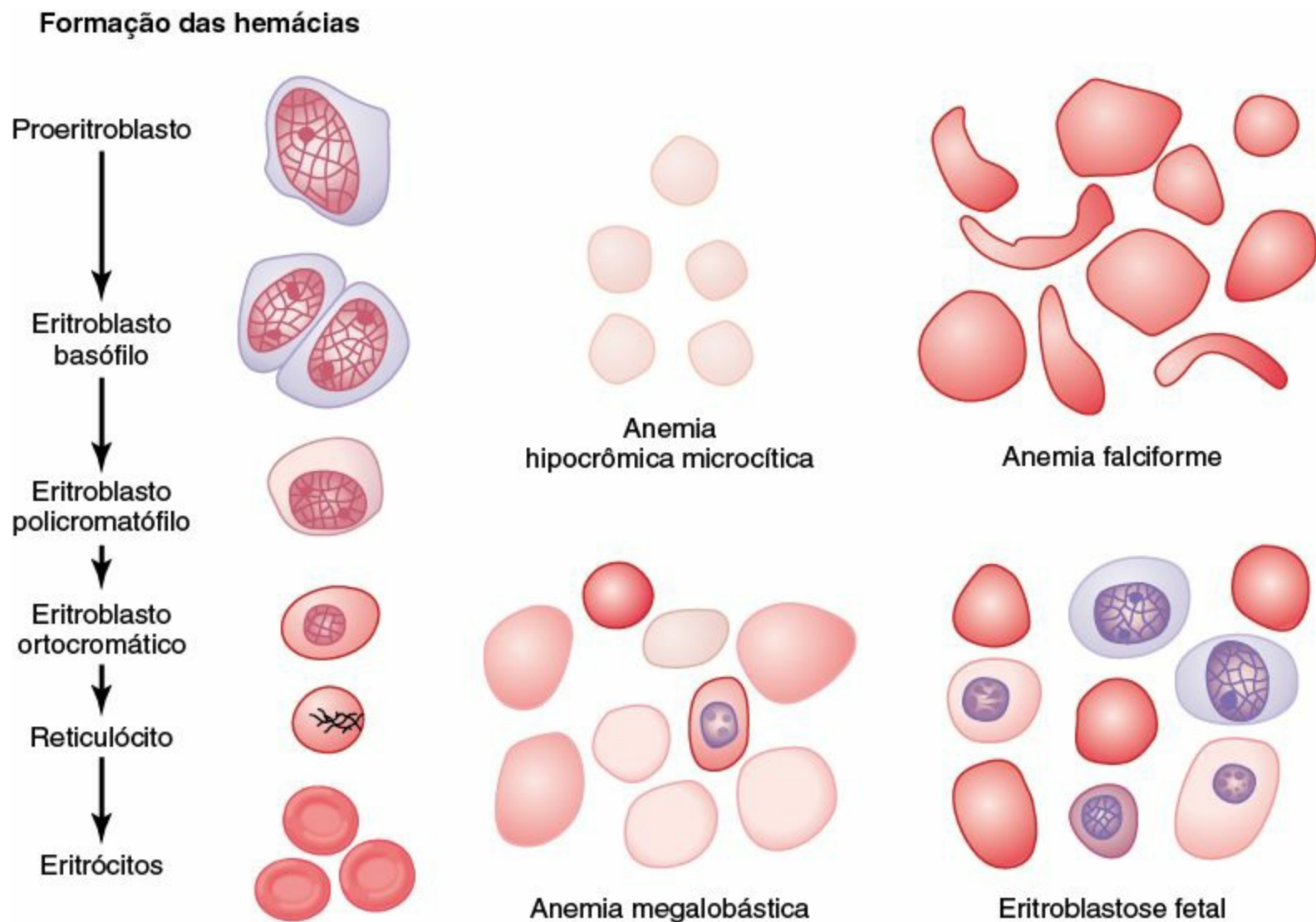



Figura 33-3. Gênese das hemácias normais e suas características em diferentes tipos de anemia.

A Eritropoetina Regula a Produção das Hemácias do Sangue

A massa total de células sanguíneas da linhagem vermelha no sistema circulatório é regulada dentro

de limites estreitos, de modo que (1) um número adequado de hemácias sempre esteja disponível para o transporte adequado de oxigênio dos pulmões para os tecidos; e (2) as células não sejam tão numerosas a ponto de impedir o fluxo sanguíneo. Esse mecanismo de controle é mostrado, em forma de diagrama, na Figura 33-4, e se descreve nos seguintes apartados.

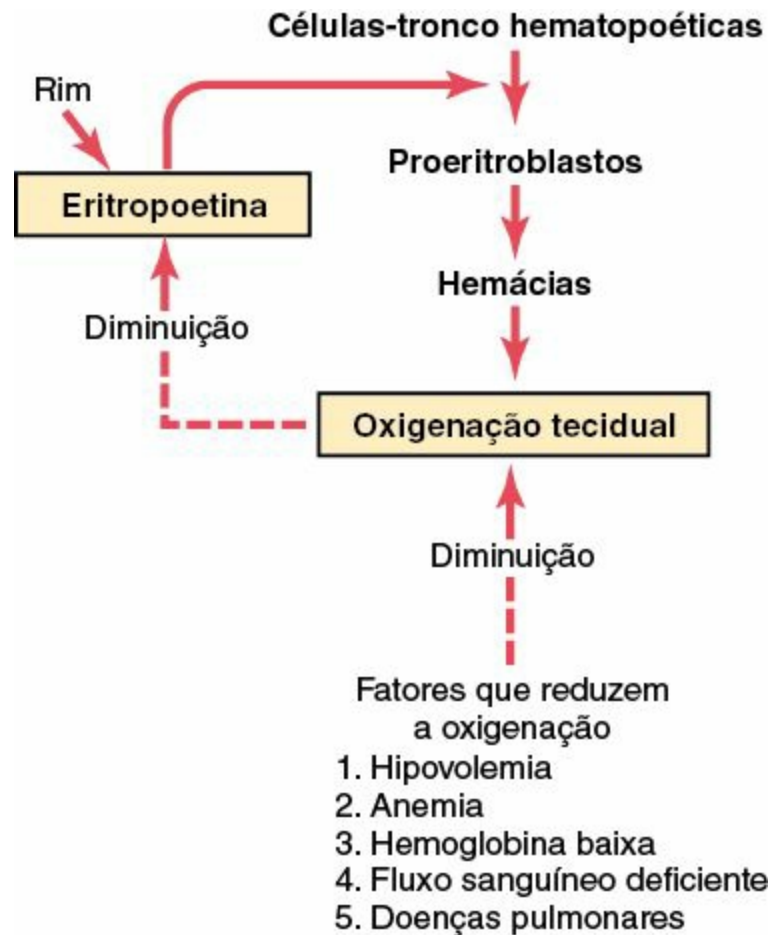



Figura 33-4. Função do mecanismo da eritropoetina para aumentar a produção de células da linhagem vermelha quando a oxigenação dos tecidos diminui.

Oxigenação Tecidual É o Regulador Mais Essencial da Produção de Hemácias. As condições que causem diminuição da quantidade de oxigênio transportado para os tecidos- normalmente aumentam a intensidade da produção de hemácias. Assim, quando a pessoa fica extremamente *anêmica*, como consequência de hemorragia ou de outra condição, a medula óssea, de imediato, inicia a produção de grande quantidade de hemácias. Além disso, a destruição de grandes porções de medula óssea, em especial pela terapia por raios X, acarreta hiperplasia da medula óssea em uma tentativa de suprir a demanda por hemácias pelo organismo.

Nas *grandes altitudes*, onde a quantidade de oxigênio no ar está bastante diminuída, o oxigênio é transportado para os tecidos em quantidade insuficiente e ocorre aumento significativo da produção de hemácias. Nesse caso, não é a concentração de hemácias no sangue que controla sua produção, mas, sim, a quantidade de oxigênio transportado para os tecidos, em relação à demanda tecidual por - oxigênio.

Diversas patologias circulatórias que causam a redução do fluxo sanguíneo tecidual e particularmente as que promovem redução da absorção de oxigênio pelo sangue, quando passa pelos pulmões, podem também aumentar a intensidade de produção de hemácias. Esse resultado é especialmente aparente na *insuficiência cardíaca* crônica e em muitas *doenças pulmonares*, nas quais a hipoxia tecidual, resultante dessas condições, aumenta a produção das hemácias, com o consequente aumento do hematócrito e em geral do volume total de sangue.

A Eritropoetina Estimula a Produção de Hemácias e sua Formação Aumenta em Resposta à Hipoxia. O principal estímulo para a produção de hemácias nos estados de baixa oxigenação é o hormônio circulante referido como *eritropoetina*, glicoproteína com peso molecular de cerca de 34.000. Na ausência de eritropoetina, a hipoxia tem pouco ou nenhum efeito sobre a estimulação da produção eritrocitária. Entretanto, quando o sistema da eritropoetina está funcional, a hipoxia promove aumento importante da produção de eritropoetina, e, por sua vez, a eritropoetina aumenta a produção eritrocitária até o desaparecimento da hipoxia.

A Eritropoetina é Formada Principalmente nos Rins. Normalmente, cerca de 90% de toda eritropoetina é produzida pelos rins, sendo a restante formada, em sua maior parte, no fígado. Não se sabe exatamente onde, nos rins, a eritropoetina é produzida. Alguns estudos sugerem que a eri-tropoetina seja secretada, principalmente, por células intersticiais semelhantes a fibroblasto, em torno dos túbulos do córtex e medula exterior e secrete onde ocorre grande parte do consumo renal de oxigênio. É provável que outras células, incluindo as células do epitélio renal, também secretem a eritropoetina em resposta à hipoxia.

A hipoxia do tecido renal leva ao aumento dos níveis teciduais do *fator induzível por hipoxia 1* (HIF-1), que serve como fator de transcrição para grande número de genes induzíveis por hipoxia, incluindo o gene da eritropoetina. O HIF-1 se liga a *elemento de resposta a hipoxia*, residente no gene da eritropoetina, induzindo a transcrição de RNA mensageiro e, por último, aumentando a síntese de eritropoetina.

Algumas vezes, a hipoxia, em outras partes do organismo, mas não nos rins, também estimula a secreção renal de eritropoetina, o que sugere a existência de algum tipo de sensor não renal que envia sinal adicional para os rins, para a produção desse hormônio. Em particular, tanto a norepinefrina quanto a epinefrina, além de diversas prostaglandinas, estimulam a produção de eritropoetina.

Quando os dois rins são removidos ou destruídos por doença renal, a pessoa invariavelmente fica muito anêmica, visto que os 10% de eritropoetina normal produzidos em outros tecidos (sobretudo no fígado) só são suficientes para estimular de 33% a 50% da produção eritrocitária necessária ao organismo.

A Eritropoetina Estimula a Produção de Proeritroblastos a partir das Células-Tronco Hematopoéticas. Quando animal ou pessoa é colocado em atmosfera com baixa concentração de oxigênio, a eritropoetina começa a ser formada em alguns minutos a horas, atingindo sua produção máxima em 24 horas. Contudo, quase nenhuma hemácia nova aparece no sangue circulante até cerca de 5 dias depois. Com base nesse fato, bem como em outros estudos, foi estabelecido que o efeito principal da eritropoetina consiste na estimulação da produção de proeritroblastos a partir das células-tronco hematopoéticas na medula óssea. Além disso, uma vez formados os proeritroblastos, a eritropoetina também estimula a diferenciação mais rápida dessas células pelos diferentes estágios eritroblásticos, em relação ao processo normal, acelerando ainda mais a produção de novas hemácias. A rápida produção de células continua, contanto que a pessoa permaneça no estado de baixo teor de oxigênio ou até que hemácias suficientes tenham sido produzidas para transportar quantidades adequadas de oxigênio para os tecidos, apesar da baixa concentração de oxigênio; nesse momento, a intensidade da produção de eritropoetina diminui para o nível adequado para manter a quantidade necessária de hemácias sem nenhum excesso.

Na ausência de eritropoetina, ocorre formação de poucas hemácias pela medula óssea. Em contrapartida, quando grande quantidade de eritropoetina é produzida e fica disponível, caso exista quantidade abundante de ferro e outros nutrientes necessários disponíveis, a intensidade da produção eritrocitária talvez possa aumentar por 10 vezes ou mais em relação à normal. Por conseguinte, o mecanismo da eritropoetina para controle da produção de hemácias é bastante potente.

A Maturação das Hemácias Necessita: Vitamina B12 (Cianocobalamina) e Ácido Fólico

Devido à contínua necessidade de reposição das hemácias, as células eritropoéticas da medula óssea estão entre as células de mais rápidos crescimento e reprodução de todo o corpo. Assim, como seria de se esperar, sua maturação e intensidade de produção são acentuadamente afetadas pelo estado nutricional da pessoa.

Duas vitaminas, a *vitamina* B_{12} e o *ácido fólico*, são de grande importância para a maturação final das células da linhagem vermelha. Ambas as vitaminas são essenciais à síntese de DNA, visto que cada uma delas, por modos diferentes, é necessária para a formação de trifosfato de timidina, uma das unidades essenciais da produção do DNA. Por conseguinte, a deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico resulta em diminuição do DNA e, consequentemente, na falha da maturação nuclear e da divisão celular. Além disso, as células eritroblásticas da medula óssea, além de não conseguirem se proliferar com rapidez, produzem hemácias maiores que as normais, referidas como *macrócitos,* que têm membrana muito frágil, irregular, grande e ovalada em vez do disco bicôncavo usual. Essas células recém-formadas, após entrarem na circulação sanguínea, são capazes de transportar

normalmente oxigênio, porém sua fragilidade faz com que tenham sobrevida curta, de metade a um terço da normal. Assim, a deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico provoca *falha de maturação* durante o processo da eritropoese.

Falência de Maturação Causada pela Deficiência da Absorção de Vitamina B12 no Trato Gastrointestinal — Anemia Perniciosa. Uma causa comum da maturação anormal das hemácias é a falta de absorção da vitamina B_{12} pelo trato gastrointestinal. Esse defeito é encontrado, com grande frequência, na *anemia perniciosa*, onde a anormalidade básica consiste na *atrofia da mucosa gástrica* que é incapaz de produzir as secreções gástricas normais. As células parietais das glândulas gástricas secretam a glicoproteína referida como *fator intrínseco*, que se combina à vitamina B_{12} dos alimentos, tornando-a disponível para a absorção intestinal. O processo ocorre da seguinte maneira:

1. O fator intrínseco se liga fortemente à vitamina B_{12}. Neste estado ligado, a vitamina B_{12} fica protegida da digestão pelas secreções gastrointestinais.
2. Ainda no estado ligado, o fator intrínseco se liga a locais receptores específicos na membrana da borda em escova das células da mucosa do íleo.
3. A vitamina B_{12} é transportada posteriormente para o sangue nas próximas horas pelo processo de pinocitose, que transporta, juntos, o fator intrínseco e a vitamina através da membrana.

A falta do fator intrínseco diminui a disponibilidade de vitamina B_{12} devido à falha da absorção da vitamina no intestino.

Uma vez que a vitamina B_{12} tenha sido absorvida pelo trato gastrointestinal, ela é, a seguir, armazenada em grande quantidade no fígado e, então, liberada posteriormente de forma lenta, conforme necessitada pela medula óssea. A quantidade mínima de vitamina B_{12} necessária a cada dia para a manutenção da maturação eritrocitária normal é de apenas 1 a 3 microgramas, e a reserva hepática normal e em outros tecidos é de cerca da 1.000 vezes essa quantidade. Por conseguinte, são, em geral, necessários de 3 a 4 anos de absorção deficiente de vitamina B_{12} para causar anemia por falha na maturação.

Falência de Maturação Causada pela Deficiência de Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico). O ácido fólico é constituinte normal dos vegetais verdes, de algumas frutas e de carnes (em especial, fígado). Entretanto, é facilmente destruído durante o cozimento. Além disso, as pessoas com absorção gastrointestinal anormal, como ocorre, com frequência, na doença do intestino delgado denominada e*spru*, muitas vezes apresentam grande dificuldade em absorver ácido fólico e vitamina B_{12}. Por conseguinte, em muitas situações de maturação anormal, a causa consiste na deficiência da absorção intestinal de ácido fólico e de vitamina B_{12}.

FORMAÇÃO DA HEMOGLOBINA

A síntese de hemoglobina começa nos proeritroblastos e prossegue até mesmo no estágio de reticulócitos. Portanto, quando os reticulócitos deixam a medula óssea e penetram na corrente sanguínea, continuam formando quantidades diminutas de hemoglobina, até que após 1 dia ou mais se transformem em hemácias maduras.

A Figura 33-5 mostra as etapas químicas básicas da formação de hemoglobina. Em primeiro lugar, a succinil-CoA, que se forma no ciclo de Krebs (como explicado no Capítulo 68), se liga à glicina para formar a molécula de pirrol. Por sua vez, quatro pirróis se combinam para formar protoporfirina IX que, a seguir, se combina com o ferro, para formar a molécula do *heme*. Por fim, cada molécula de heme se combina com a longa cadeia polipeptídica denominada *globina*, sintetizada pelos ribossomos, formando a subunidade da hemoglobina referida como *cadeia de hemoglobina* (Figura 33-6). Cada uma dessas cadeias tem peso molecular de cerca de 16.000; por sua vez, quatro dessas cadeias se ligam frouxamente para formar a molécula completa de hemoglobina.

Existem diversas variações sutis nas diferentes subunidades da cadeia de hemoglobina, dependendo da composição em aminoácidos da porção polipeptídica. Os diferentes tipos de cadeias são designados como *cadeias alfa*, *beta, gama* e *delta*. A forma mais comum de hemoglobina no ser humano adulto, a *hemoglobina A*, é a combinação de *duas cadeias alfa* e *duas cadeias beta*. A hemoglobina A tem peso molecular de 64.458.

Pelo fato de cada cadeia de hemoglobina ter um grupo prostético heme contendo um átomo de ferro, e como existem quatro cadeias de hemoglobina em cada molécula completa de hemoglobina, são encontrados quatro átomos de ferro em cada molécula de hemoglobina. Cada um desses átomos pode se ligar a uma molécula de oxigênio, perfazendo o total de quatro moléculas de oxigênio (ou oito átomos de oxigênio), que podem ser transportadas por cada molécula de hemoglobina.

A natureza das cadeias de hemoglobina determina a afinidade de ligação da hemoglobina com o oxigênio. A ocorrência de anormalidades nas cadeias também pode alterar as características físicas da molécula de hemoglobina. Por exemplo, na *anemia falciforme*, o aminoácido *valina* é substituído pelo *ácido glutâmico* em um ponto em cada uma das duas cadeias beta. Quando esse tipo de hemoglobina é exposta a baixos teores de oxigênio, formam-se cristais alongados no interior das hemácias que por vezes chegam a 15 micrômetros de comprimento. Esses cristais impossibilitam as células de passar por muitos capilares pequenos, e as extremidades pontiagudas dos cristais podem, provavelmente, romper a membrana celular, causando anemia falciforme.

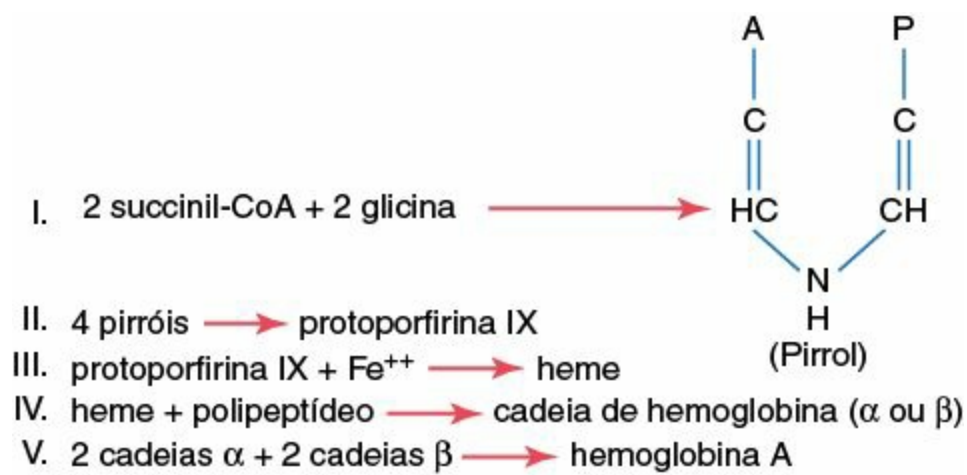



Figura 33-5. Formação da hemoglobina.

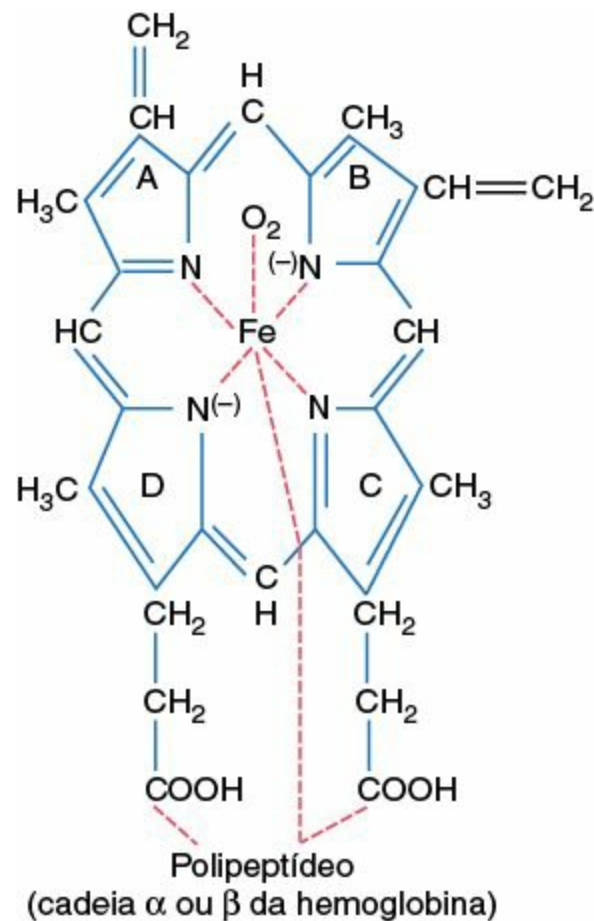



Figura 33-6. Estrutura básica da unidade do heme, mostrando uma das quatro cadeias heme que se ligam entre si, junto com o polipeptídeo globina, para formar a molécula de hemoglobina.

A Hemoglobina Combina Reversivelmente com o Oxigênio. A característica mais importante da molécula de hemoglobina consiste em sua capacidade de combinação, frouxa e reversível, com o oxigênio. Essa capacidade é discutida de modo pormenorizado no Capítulo 41, em relação à respiração, pelo fato de que a função primária da hemoglobina no organismo reside em sua capacidade de se combinar com o oxigênio nos pulmões e depois liberá-lo, imediatamente, nos capilares teciduais periféricos, onde a tensão gasosa do oxigênio é muito mais baixa que nos pulmões.

O oxigênio *não se* combina com as duas valências positivas do ferro na molécula de hemoglobina. Na verdade, ele se liga frouxamente a uma das chamadas ligações de coordenação do átomo de ferro. São ligações extremamente frouxas, de modo que essa combinação é, com grande facilidade, reversível. Além disso, o oxigênio não se transforma em oxigênio iônico, mas é transportado na forma de oxigênio molecular (composto de dois átomos de oxigênio) para os tecidos, onde, devido à sua frouxa ligação prontamente reversível, é liberado nos líquidos teciduais ainda na forma de oxigênio molecular e não como oxigênio iônico.

METABOLISMO DO FERRO

Devido à importância do ferro na formação não apenas da hemoglobina, mas também de outros elementos essenciais do corpo (p. ex., *mioglobina, citocromos, citocromo oxidase, peroxidase e catalase*), é essencial a compreensão do modo como o ferro é utilizado pelo corpo. A quantidade total de ferro no corpo é, em média, de 4 a 5 gramas, com cerca de 65% na forma de hemoglobina. Cerca de 4% estão na forma de mioglobina, 1% na forma de vários compostos heme que promovem a oxidação intracelular, 0,1% está combinado com a proteína transferrina no plasma sanguíneo, e 15% a 30% estão armazenados para uso futuro, em sua maior parte no sistema reticuloendotelial e nas células parenquimatosas do fígado, sobretudo na forma de ferritina.

Transporte e Armazenamento de Ferro. O transporte, o armazenamento e o metabolismo do ferro no corpo são mostrados, em forma de diagrama, na Figura 33-7, podendo ser explicados da seguinte maneira: quando o ferro é absorvido pelo intestino delgado, ele imediatamente se combina, no plasma sanguíneo, com a beta globulina *apotransferrina* para formar *transferrina*, que é, em seguida, transportada pelo plasma. O ferro, na transferrina, está ligado frouxamente e, por conseguinte, pode ser liberado para qualquer célula, em qualquer ponto do corpo. O excesso de ferro no sangue é depositado, *de modo especial,* nos hepatócitos, e, em menor quantidade, nas células reticuloendoteliais da medula óssea.

No citoplasma das células, o ferro se combina principalmente com a proteína *apoferritina*, formando *ferritina*. A apoferritina tem peso molecular de cerca de 460.000, e a quantidade variável de ferro pode se combinar, por meio de aglomerados de radicais de ferro, com essa grande molécula; dessa maneira, a ferritina pode conter de pequenas a grandes quantidades de ferro. Esse ferro armazenado, sob a forma de ferritina, é referido como *ferro de depósito*.

Pequenas quantidades de ferro no reservatório de depósito são armazenadas sob forma extremamente insolúvel, denominada *hemossiderina*. Isso ocorre, de modo particular, quando a quantidade total de ferro no organismo é superior à que pode ser acomodada no reservatório de depósito da apoferritina. A hemossiderina forma aglomerados bastante grandes nas células e,

portanto, pode ser observada ao microscópio como grandes partículas. Por outro lado, as partículas de ferritina são tão pequenas e dispersas que, em geral, só podem ser visualizadas no citoplasma celular por meio da microscopia eletrônica.

Quando a quantidade de ferro no plasma diminui, parte do ferro no depósito de ferritina é mobilizada com facilidade e transportada sob forma de transferrina pelo plasma para as áreas do corpo onde é necessária. A característica singular da molécula de transferrina consiste em sua forte ligação aos receptores das membranas celulares das hemácias na medula óssea. A seguir, juntamente com o ferro ligado, ela é ingerida pelo eritroblasto por endocitose. Nos eritroblastos, a transferrina libera diretamente o ferro para as mitocôndrias, onde o heme é sintetizado. Nas pessoas que não têm quantidade adequada de transferrina no sangue, a deficiência do transporte de ferro para os eritroblastos pode provocar *anemia hipocrômica* grave (*i.e.,* hemácias contendo quantidade de hemoglobina muito menor que a normal).

Quando as hemácias completam seu tempo de vida de aproximadamente 120 dias e são destruídas, a hemoglobina liberada pelas células é fagocitada pelas células do sistema de monócitos-macrófagos. O ferro é liberado e, a seguir, em sua maior parte armazenado no reservatório de ferritina para ser usado conforme seja necessário, para formação de nova molécula de hemoglobina.

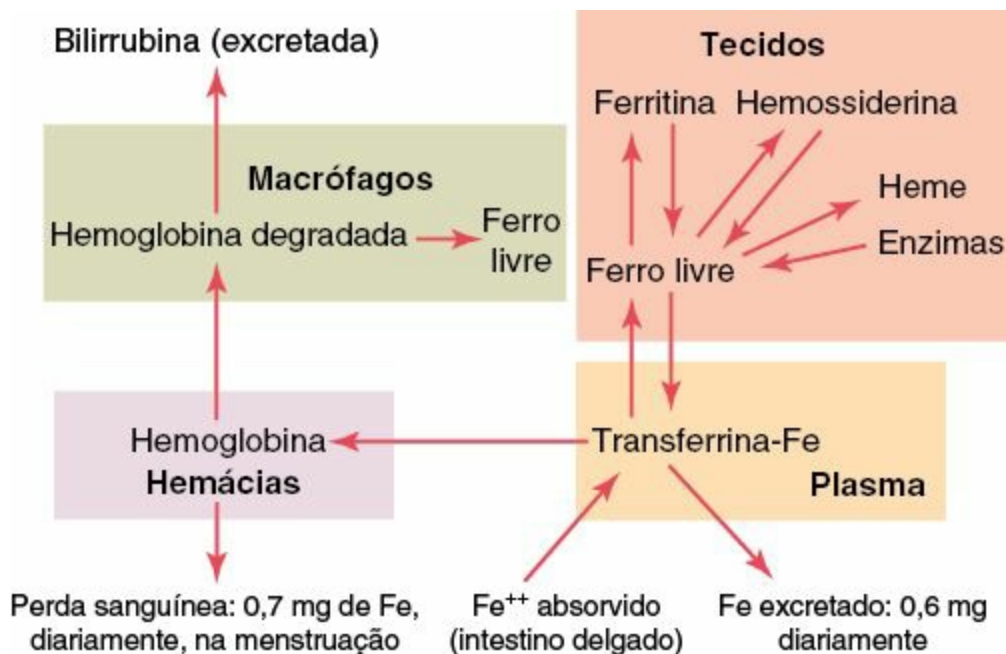



Figura 33-7. Transporte e metabolismo do ferro.

Perda Diária de Ferro. O homem excreta cerca de 0,6 mg de ferro por dia, principalmente nas fezes. Quantidades adicionais de ferro são perdidas toda vez que ocorrem hemorragias. Para a mulher, a perda adicional sanguínea menstrual leva, a longo prazo, à média de cerca de 1,3 mg/dia.

Absorção de Ferro a partir do Trato Intestinal

O ferro é absorvido em todas as porções do intestino delgado, principalmente pelo mecanismo a seguir. O fígado secreta quantidades moderadas de *apotransferrina* na bile, que flui pelo ducto biliar até o duodeno. No intestino delgado, a apotransferrina se liga ao ferro livre e também a certos compostos férricos, como a hemoglobina e a mioglobina da carne, que constituem as duas fontes mais importantes de ferro da dieta. Essa combinação é referida como *transferrina*. Ela, por sua vez, é atraída e se liga a receptores na membrana das células epiteliais intestinais. A seguir, pelo processo de pinocitose, a molécula de transferrina, com seu armazenamento de ferro, é absorvida pelas células epiteliais e, posteriormente, liberada para os capilares sanguíneos situados abaixo dessas células, sob a forma de *transferrina plasmática*.

A absorção de ferro no intestino é extremamente lenta, com máximo de apenas alguns miligramas por dia. Essa velocidade lenta de absorção significa que, mesmo quando grande quantidade de ferro está presente na dieta, somente pequena proporção pode ser absorvida.

Regulação do Ferro Corporal Total pelo Controle da Intensidade de Absorção. Quando o corpo fica saturado com ferro e todas as apoferritinas das áreas de reserva de ferro já estão combinadas ao ferro, a absorção de ferro adicional pelo trato intestinal diminui acentuadamente. Por outro lado, quando as reservas de ferro estão depletadas, a intensidade da sua absorção pode ser acelerada provavelmente por cinco ou mais vezes o normal. Assim sendo, o ferro corporal total é regulado em grande parte pela variação da intensidade de sua absorção.

O TEMPO DE VIDA DAS HEMÁCIAS É DE APROXIMADAMENTE 120 DIAS

Quando as hemácias são transportadas da medula óssea para o sistema circulatório, elas, em geral, circulam por 120 dias em média antes de serem destruídas. Embora as células maduras da linhagem vermelha não tenham núcleo, mitocôndrias ou retículo endoplasmático, elas contêm enzimas citoplasmáticas capazes de metabolizar glicose e formar pequenas quantidades de trifosfato de adenosina. Essas enzimas também mantêm (1) a flexibilidade de sua membrana celular; (2) o transporte de íons através da membrana; (3) o ferro das hemoglobinas na forma ferrosa, em vez de na forma férrica, além de (4) impedirem a oxidação das proteínas presentes nas hemácias. Mesmo assim, o sistema metabólico das hemácias senis fica, de forma progressiva, menos ativo, e as células ficam cada vez mais frágeis, presumivelmente devido ao desgaste de seus processos vitais.

Quando a membrana das hemácias fica frágil, a célula se rompe durante sua passagem por algum ponto estreito da circulação. Muitas das hemácias se autodestroem no baço, onde os espaços entre as trabéculas estruturais da polpa vermelha, pelos quais deve passar a maioria das hemácias medem apenas 3 micrômetros de largura, em comparação ao diâmetro de 8 micrômetros das hemácias. Quando o baço é removido, o número de hemácias anormais e de células senis circulantes no sangue

aumenta consideravelmente.

Destruição da Hemoglobina por Macrófagos. Quando as hemácias se rompem e liberam hemoglobina, ela é fagocitada, praticamente de imediato, pelos macrófagos em muitas partes do organismo, mas de modo especial pelas células de Kupffer, no fígado, e pelos macrófagos, no baço e na medula óssea. No decorrer das próximas horas a dias, os macrófagos liberam o ferro da hemoglobina de volta para o sangue, para ser transportado pela transferrina até a medula óssea, para produção de novas hemácias, ou para o fígado e outros tecidos, para armazenamento sob a forma de ferritina. A porção porfirina da molécula de hemoglobina é convertida pelos macrófagos por meio de diversas etapas no pigmento biliar *bilirrubina,* que em seguida é secretada pelo fígado na bile; esse processo é discutido, em relação à função hepática, no Capítulo 71.

ANEMIAS

Anemia significa deficiência de hemoglobina no sangue, que pode ser causada por redução do número de hemácias ou do teor celular de hemoglobina. A seguir, são discutidos alguns tipos de anemia e suas causas fisiológicas.

Anemia por Perda Sanguínea. Após a hemorragia rápida, o corpo repõe a porção líquida do plasma em 1 a 3 dias, mas essa resposta leva à diminuição da concentração de células vermelhas da linhagem sanguínea. Se outra hemorragia não ocorrer, a concentração de hemácias, em geral, se normaliza em 3 a 6 semanas.

Quando ocorrem perdas crônicas de sangue, a pessoa, com frequência, não consegue absorver ferro suficiente no intestino para formar hemoglobina na mesma velocidade em que ela é perdida. As células vermelhas produzidas são, então, muito menores que as normais, contendo menor quantidade de hemoglobina e dando origem à *anemia microcítica hipocrômica*, mostrada na Figura 33-3.

Anemia Aplástica Devido à Disfunção da Medula Óssea. *Aplasia de medula óssea* significa falta de funcionamento da medula óssea. Por exemplo, a exposição a alta dose de radiação ou quimioterapia para tratamento de câncer pode danificar as células-tronco da medula óssea, seguido em algumas semanas por anemia. Da mesma forma, altas doses de alguns agentes tóxicos, como inseticidas ou o benzeno na gasolina, podem causar o mesmo efeito. Em distúrbios autoimunes, como lúpus eritematoso, o sistema imune ataca células saudáveis, como as células-tronco da medula óssea, que podem levar à anemia aplástica. Em aproximadamente metade dos casos de anemia aplástica, a causa é desconhecida, condição chamada *anemia aplástica idiopática*.

Pessoas com anemia aplástica grave morrem se não forem tratadas com transfusões de sangue, o que pode aumentar, temporariamente, o número de células vermelhas do sangue, ou por transplante de

medula óssea.

Anemia Megaloblástica. Com base nas discussões anteriores sobre a vitamina B_{12}, o ácido fólico e o fator intrínseco da mucosa gástrica, pode-se compreender facilmente que a perda de qualquer um desses fatores pode levar à reprodução lentificada dos eritroblastos na medula óssea. Como consequência, as hemácias crescem de modo excessivo, assumindo formas anômalas, sendo denominadas *megaloblastos*. Por conseguinte, a atrofia da mucosa gástrica, como a que ocorre na *anemia perniciosa,* ou a perda do estômago após gastrectomia total podem acarretar desenvolvimento de anemia megaloblástica. Além disso, a anemia megaloblástica ocorre frequentemente em pacientes com espru intestinal, em que o ácido fólico, a vitamina B_{12} e outros compostos da vitamina B são muito pouco absorvidos. Como os eritroblastos não conseguem se proliferar, de forma suficientemente rápida para formar o número normal de hemácias, as células vermelhas produzidas são, em sua maioria, grandes, com formas bizarras e membranas frágeis. Essas células se rompem com facilidade, de modo que a pessoa precisa com urgência de quantidades adequadas de hemácias.

Anemia Hemolítica. Diversas anormalidades das hemácias, muitas das quais hereditárias, tornam as células frágeis a ponto de se romperem facilmente quando passam pelos capilares e, de forma especial, pelo baço. Embora o número formado de hemácias seja normal ou até mesmo maior do que o normal em algumas doenças hemolíticas, o tempo de vida das hemácias frágeis é tão curto que as células são destruídas muito mais rapidamente do que podem ser formadas com o consequente desenvolvimento de anemia grave. A seguir, são discutidos alguns desses tipos de anemia.

Na *esferocitose hereditária*, as hemácias são muito pequenas e *esféricas*, em lugar dos discos bicôncavos normais. Essas células são incapazes de suportar as forças de compressão por não terem a estrutura flexível e frouxa, como uma bolsa, da membrana celular dos discos bicôncavos. Ao passarem pela polpa esplênica e por outros leitos vasculares, são facilmente rompidas até por leve compressão.

Na *anemia falciforme*, que ocorre em 0,3% a 1,0% dos negros da África Ocidental e dos afro-americanos, as células contêm tipo anormal de hemoglobina, denominada *hemoglobina S*, produzida por cadeias beta anormais da molécula de hemoglobina, como explicado anteriormente neste Capítulo. Quando essa hemoglobina é exposta às baixas concentrações de oxigênio, ela precipita em longos cristais no interior das hemácias. Esses cristais alongam a célula, conferindo-lhe o aspecto de foice, em vez de um disco bicôncavo. A hemoglobina precipitada também danifica a membrana celular, de tal forma que as células ficam extremamente frágeis, resultando em anemia grave. Tais pacientes frequentemente experimentam um ciclo vicioso de eventos referido como “crise” da anemia falciforme, na qual a baixa tensão de oxigênio nos tecidos produz afoiçamento (*sickling*), levando à

ruptura das hemácias, o que, por sua vez, provoca redução ainda maior da tensão de oxigênio, com maior afoiçamento e destruição das hemácias. Uma vez que o processo se inicie, ele progride rapidamente, promovendo redução acentuada da massa de hemácias em poucas horas e, em alguns casos, morte.

Na *eritroblastose fetal*, as hemácias Rh positivas do feto são atacadas por anticorpos da mãe Rh negativa. Esses anticorpos fragilizam as células Rh positivas, resultando em rápida ruptura e levando ao nascimento da criança com um caso grave de anemia. Esse assunto é discutido no Capítulo 36 em relação ao fator Rh do sangue. A formação extremamente rápida de novas hemácias, para compensar as células destruídas na eritroblastose fetal acarreta formação de grande número de formas precoces *blásticas* das hemácias para serem liberadas da medula óssea para o sangue.

EFEITOS DA ANEMIA NA FUNÇÃO DO SISTEMA CIRCULATÓRIO

A viscosidade do sangue, discutida no Capítulo 14, depende muito da concentração das hemácias. Em pessoas com anemia grave, a viscosidade do sangue pode cair por até 1,5 vez a da água em relação ao valor normal de cerca de 3. Essa variação diminui a resistência ao fluxo sanguíneo nos vasos periféricos, de modo que uma quantidade de sangue muito maior do que a normal flui pelos tecidos e retorna ao coração, aumentando, de modo considerável, o débito cardíaco. Além disso, a hipoxia resultante do transporte diminuído de oxigênio pelo sangue faz com que os vasos sanguíneos dos tecidos periféricos se dilatem, permitindo elevação ainda maior do retorno de sangue para o coração, o que aumenta o débito cardíaco para níveis ainda mais altos — algumas vezes, por 3 a 4 vezes o normal. Por conseguinte, um dos principais efeitos da anemia consiste no grande *aumento do débito cardíaco*, bem como na *acentuada elevação da sobrecarga do bombeamento cardíaco*.

O incremento do débito cardíaco em pessoas com anemia compensa, em parte, seu efeito de redução do transporte de oxigênio na anemia, visto que, apesar de cada unidade de sangue transportar apenas pequenas quantidades de oxigênio, a velocidade do fluxo sanguíneo pode ficar aumentada o suficiente para a liberação de quantidade quase normal de oxigênio para os tecidos. Entretanto, quando a pessoa com anemia começa a se exercitar, o coração não é capaz de bombear maior quantidade de sangue do que já bombeia. Consequentemente, durante o exercício físico, que aumenta de modo acentuado a demanda por oxigênio dos tecidos, pode resultar hipoxia tecidual extrema com desenvolvimento de *insuficiência cardíaca aguda*.

POLICITEMIA

Policitemia Secundária. Toda vez que os tecidos ficam hipóxicos devido à baixa tensão de oxigênio no ar inspirado, como nas grandes altitudes ou devido ao suprimento deficiente de oxigênio

para os tecidos, como ocorre na insuficiência cardíaca, os órgãos hematopoéticos automaticamente começam a produzir grande quantidade de hemácias extras. Essa condição é denominada *policitemia secundária,* e a contagem de hemácias aumenta muitas vezes para 6 a 7 milhões/mm^3, ou seja, cerca de 30% acima da contagem normal.

Tipo comum de policitemia secundária, denominada *policitemia fisiológica*, ocorre nos nativos que vivem em altitudes de 4.267 a 4.876 metros, em que a tensão de oxigênio atmosférico é muito baixa. A contagem de hemácias no sangue é em geral de 6 a 7 milhões/mm^3; essa contagem permite que essas pessoas mantenham nível relativamente alto de trabalho contínuo, até mesmo na atmosfera rarefeita.

Policitemia Vera (Eritremia). Além da policitemia fisiológica existe outra condição patológica referida como *policitemia vera*, na qual a contagem de hemácias pode atingir de 7 a 8 milhões/mm^3 e o hematócrito pode estar em 60% a 70%, em vez do normal de 40% a 45%. A policitemia vera é causada por aberração genética nas células hemocitoblásticas que produzem hemácias. As células blásticas não param mais de produzir hemácias, mesmo quando já existe número excessivo de células. Isso ocasiona produção excessiva de hemácias, da mesma maneira que um tumor de mama causa produção excessiva de um tipo específico de célula mamária. Em geral, isso provoca também produção excessiva de leucócitos e de plaquetas.

Na policitemia vera, não apenas o hematócrito aumenta, mas também o volume sanguíneo total, em alguns casos, até o dobro do normal. Como consequência, todo o sistema vascular fica extremamente ingurgitado. Além disso, muitos dos capilares sanguíneos são obstruídos pelo sangue viscoso, visto que a viscosidade do sangue na policitemia vera por vezes aumenta de seu valor normal de 3 vezes para 10 vezes a viscosidade da água.

EFEITO DA POLICITEMIA NA FUNÇÃO DO SISTEMA CIRCULATÓRIO

Devido à viscosidade sanguínea excessivamente aumentada na policitemia, o fluxo de sangue pelos vasos periféricos é, com frequência, muito lento. De acordo com os fatores que regulam o retorno de sangue para o coração, como discutido no Capítulo 20, o aumento da viscosidade sanguínea tende a *diminuir* a velocidade do retorno venoso para o coração. Por outro lado, o volume de sangue está acentuadamente aumentado na policitemia, o que tende a *elevar* o retorno venoso. Na verdade, o débito cardíaco na policitemia não se afasta muito do normal, visto que esses dois fatores mais ou menos se neutralizam mutuamente.

A pressão arterial também está normal na maioria dos indivíduos com policitemia, embora ocorra elevação da pressão arterial em cerca de um terço dos casos. Isso significa que os mecanismos reguladores da pressão arterial em geral são capazes de compensar a tendência da viscosidade

aumentada do sangue de aumentar a resistência periférica e, em consequência, de elevar a pressão arterial. Após certos limites, entretanto, esses mecanismos reguladores falham e hipertensão se desenvolve.

A coloração da pele depende em grande parte da quantidade de sangue no plexo venoso cutâneo subpapilar. Na policitemia vera, a quantidade de sangue nesse plexo fica muito aumentada. Além disso, como o sangue flui lentamente pelos capilares cutâneos antes de chegar ao plexo venoso, uma quantidade de hemoglobina maior do que a normal é desoxigenada. A coloração azulada de todas as hemoglobinas desoxigenadas mascara a coloração vermelha da hemoglobina oxigenada. Assim, a pessoa com policitemia vera, em geral, tem aparência corada, com tonalidade azulada (cianótica) da pele.

Bibliografia

Alayash AI: Oxygen therapeutics: can we tame haemoglobin? Nat Rev Drug Discov 3:152, 2004.

Bizzaro N, Antico A: Diagnosis and classification of pernicious anemia. Autoimmun Rev 13:565, 2014.

Coates TD: Physiology and pathophysiology of iron in hemoglobin-associated diseases. Free Radic Biol Med 72C:23, 2014.

Franke K, Gassmann M, Wielockx B: Erythrocytosis: the HIF pathway in control. Blood 122:1122, 2013.

Haase VH: Regulation of erythropoiesis by hypoxia-inducible factors. Blood Rev 27:41, 2013.

Hentze MW, Muckenthaler MU, Andrews NC: Balancing acts: molecular control of mammalian iron metabolism. Cell 117:285, 2004.

Jelkmann W: Regulation of erythropoietin production. J Physiol 589:1251, 2011.

Kato GJ, Gladwin MT: Evolution of novel small-molecule therapeutics targeting sickle cell vasculopathy. JAMA 300:2638, 2008.

Kee Y, D’Andrea AD: Molecular pathogenesis and clinical management of Fanconi anemia. J Clin Invest 122:3799, 2012.

Mastrogiannaki M, Matak P, Peyssonnaux C: The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. Blood 122:885, 2013.

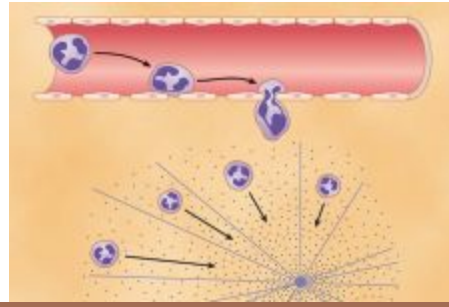
Metcalf D: Hematopoietic cytokines. Blood 111:485, 2008.

Noris M, Remuzzi G: Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med 361:1676, 2009.

Platt OS: Hydroxyurea for the treatment of sickle cell anemia. N Engl J Med 358:1362, 2008.

Stabler SP: Clinical practice. Vitamin B_{12} deficiency. N Engl J Med 368:149, 2013.

Steinberg MH, Sebastiani P: Genetic modifiers of sickle cell disease. Am J Hematol 87:795, 2012.

Yoon D, Ponka P, Prchal JT: Hypoxia. 5. Hypoxia and hematopoiesis. Am J Physiol Cell Physiol 300:C1215, 2011.

CAPÍTULO 34

Resistência do Corpo à Infecção: I. Leucócitos, Granulócitos, Sistema Monócito-Macrófago e Inflamação

Nossos corpos são expostos continuamente a bactérias, vírus, fungos e parasitas, todos encontrados, nas condições normais e em graus variáveis, na pele, na boca, nas vias respiratórias, no trato intestinal, nas membranas de revestimento dos olhos e mesmo no trato urinário. Muitos desses agentes infecciosos são capazes de produzir anormalidades graves nas funções fisiológicas ou até mesmo morte, se invadirem os tecidos profundos. Somos também, de forma intermitente, expostos a outras bactérias e vírus extremamente infecciosos, além dos existentes nas condições normais, e esses agentes podem causar doenças agudas letais, como pneumonia, infecções estreptocócicas e febre tifoide.

Nossos corpos têm sistema especial para combater as diferentes infecções e agentes tóxicos. Esse sistema é formado pelos leucócitos (glóbulos brancos) e células teciduais derivadas dos leucócitos. Essas células atuam em conjunto, por dois modos, para impedir a doença: (1) pela verdadeira destruição das bactérias ou dos vírus, por *fagocitose*; e (2) pela formação de *anticorpos* e *linfócitos sensibilizados*, capazes de destruir ou inativar o invasor. Este Capítulo trata do primeiro desses processos, e o Capítulo 35, do segundo.

LEUCÓCITOS (GLÓBULOS BRANCOS)

Os leucócitos, também chamados *glóbulos brancos*, são as unidades móveis do sistema protetor do corpo. Eles são formados, em parte, na medula óssea (*granulócitos*, *monócitos* e alguns *linfócitos*) e, em outra, no tecido linfático (*linfócitos* e *plasmócitos*). Após sua formação, eles são transportados pelo sangue para diversas partes do corpo, onde forem necessários.

O valor real dos glóbulos brancos é que, em sua maioria, eles são especificamente transportados para áreas de infecção e inflamação graves, promovendo a rápida e potente defesa contra agentes infecciosos. Como veremos mais adiante, os granulócitos e os monócitos têm capacidade especial para "detectar e destruir" um invasor estranho.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS LEUCÓCITOS

Tipos de Glóbulos Brancos. Seis tipos de glóbulos brancos estão presentes no sangue: *neutrófilos polimorfonucleares, eosinófilos polimorfonucleares, basófilos polimorfonucleares, monócitos, linfócitos* e, ocasionalmente, *plasmócitos*. Além desses, é encontrado grande número de *plaquetas,* que são fragmentos de outro tipo de célula semelhante aos leucócitos encontrados na medula óssea, o *megacariócito*. Os três primeiros tipos de células, as células polimorfonucleares, têm aparência granular, como mostrado pelas células de números 7, 10 e 12 na **Figura 34-1**, e por esse motivo são chamados *granulócitos* ou, na terminologia clínica, "polis", devido a seus múltiplos núcleos.

Os granulócitos e os monócitos protegem o corpo contra micro-organismos invasores, principalmente por meio de sua ingestão (isto é, pela *fagocitose*) ou por liberação de substâncias antimicrobianas ou inflamatórias que apresentam múltiplos efeitos que ajudam a destruir o organismo agressor. Os linfócitos e os plasmócitos atuam principalmente em conexão com o sistema imune; isso é discutido no Capítulo 35. Por fim, a função das plaquetas é, especificamente, a de ativar o mecanismo da coagulação sanguínea, discutido no Capítulo 37.

Concentrações dos Diferentes Glóbulos Brancos no Sangue. O ser humano adulto tem cerca de 7.000 leucócitos por *microlitro* de sangue (em comparação com 5 milhões de hemácias por microlitro). Do total de leucócitos, as porcentagens normais dos diferentes tipos de células são as seguintes:

Neutrófilos polimorfonucleares	62,0%
Eosinófilos polimorfonucleares	2,3%
Basófilos polimorfonucleares	0,4%
Monócitos	5,3%
Linfócitos	30,0%

O número de plaquetas, que são somente fragmentos de células em cada microlitro de sangue, é normalmente cerca de 300.000.

GÊNESE DOS LEUCÓCITOS

A diferenciação inicial das células-tronco hematopoéticas pluripotenciais, nos quatro tipos de células-tronco comprometidas, é mostrada na **Figura 33-2** do Capítulo anterior. Além das células comprometidas para formar as hemácias, são formadas duas grandes linhagens de *leucócitos,* as linhagens mielocítica e linfocítica. O lado esquerdo da **Figura 34-1** mostra a linhagem *mielocítica*, -começando com o *mieloblasto*; o lado direito mostra a *linhagem linfocítica*, iniciando com o *linfoblasto*.

Os granulócitos e os monócitos só são formados na medula óssea. Os linfócitos e os plasmócitos são produzidos, principalmente, nos diversos tecidos linfogênicos — de modo especial, nos linfonodos, no baço, no timo, nas tonsilas e em vários bolsões de tecido linfoide em outras partes do corpo, como na medula óssea e nas chamadas placas de Peyer, por baixo do epitélio da parede do intestino.

Os leucócitos formados na medula óssea ficam armazenados na medula até que sejam necessários no sistema circulatório. Quando surge essa necessidade, vários fatores provocam a liberação dos leucócitos (esses fatores são discutidos adiante). Normalmente, quantidade aproximada do triplo do número de leucócitos circulantes está armazenada na medula. Essa quantidade representa o suprimento para cerca de 6 dias dessas células.

Os linfócitos são armazenados, em sua maioria, nos diversos tecidos linfoides, exceto por pequeno número que está sendo temporariamente transportado pelo sangue.

Como mostrado na **Figura 34-1**, os megacariócitos (célula 3) são também formados na medula óssea, onde se fragmentam; os pequenos fragmentos, conhecidos como *plaquetas* (ou *trombócitos*), passam para o sangue. Eles são muito importantes no desencadeamento da coagulação sanguínea.

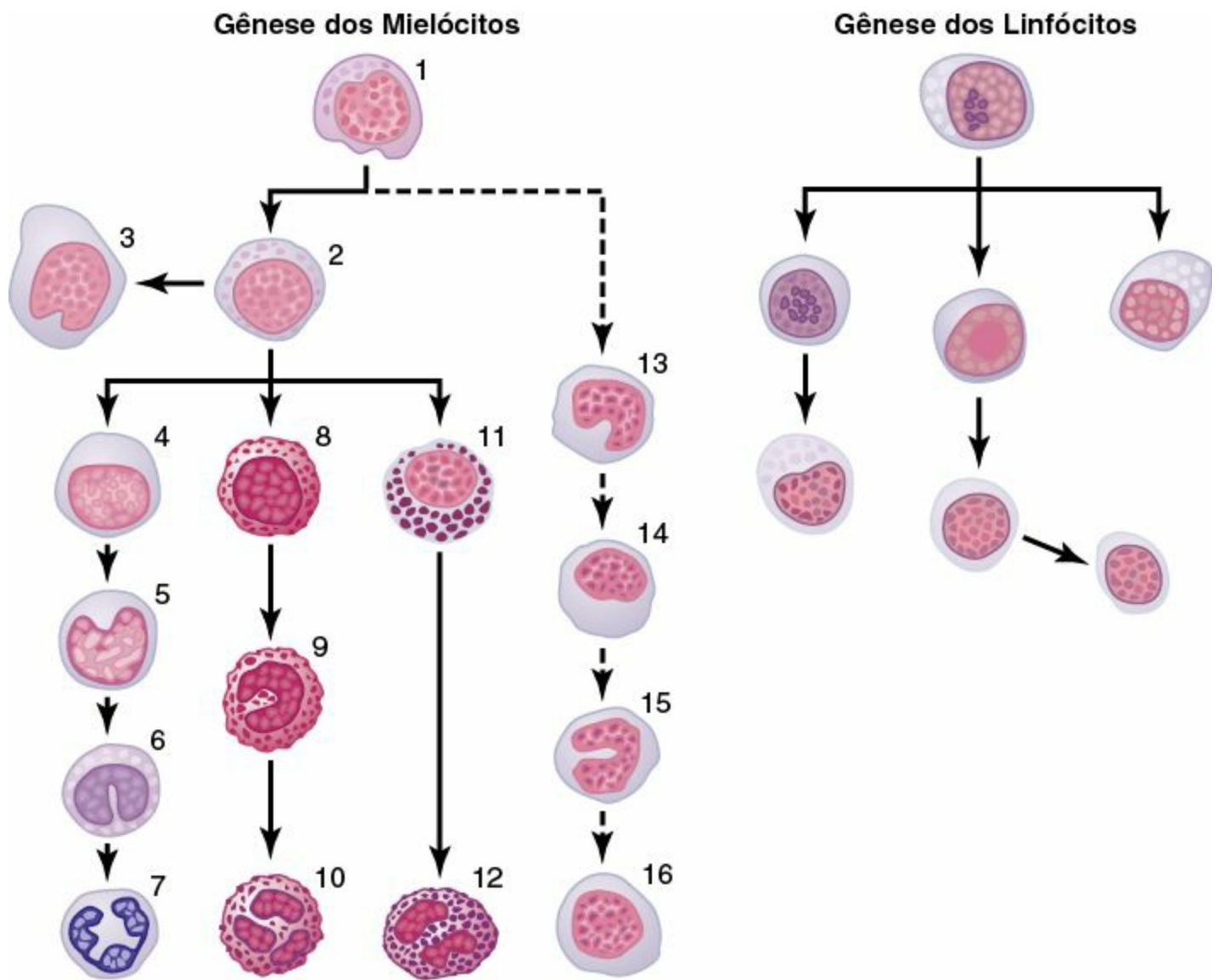



Figura 34-1. Gênese dos leucócitos. As diferentes células da série dos mielócitos são *1*, mieloblasto; *2*, promielócito; *3*, megacariócito; *4*, mielócito neutrófilo; *5*, metamielócito neutrófilo jovem; *6*, metamielócito neutrófilo "em bastão"; *7*, neutrófilo polimorfonuclear; *8*, mielócito eosinófilo; *9*, metamielócito eosinófilo; *10*, eosinófilo polimorfonuclear; *11*, mielócito basófilo; *12*, basófilo polimorfonuclear; *13-16*, estágios da formação do monócito.

TEMPO DE VIDA DOS LEUCÓCITOS

A vida dos granulócitos, após sua liberação pela medula óssea, é normalmente de 4 a 8 horas circulando pelo sangue, e de mais 4 a 5 dias nos tecidos onde são necessários. Durante as infecções graves, essa duração total da vida dos leucócitos, em geral, se encurta para algumas horas, porque os granulócitos se dirigem com rapidez ainda maior para a área infectada para exercerem suas funções e, no processo, serem destruídos.

Os monócitos têm também curto tempo de trânsito, de 10 a 20 horas no sangue, antes de atravessar as membranas capilares em direção aos tecidos. Uma vez nos tecidos, essas células aumentam seu volume para se transformar em *macrófagos teciduais* e, nessa forma, podem viver por meses, a menos que sejam destruídos durante a execução de suas funções fagocíticas. Os macrófagos teciduais são a base do *sistema dos macrófagos teciduais*, discutido em mais detalhes adiante, que é

responsável pela defesa contínua contra as infecções.

Os linfócitos entram de forma contínua no sistema circulatório, junto com a drenagem da linfa dos linfonodos e de outros tecidos linfoides. Depois de algumas horas, passam do sangue de volta para os tecidos por diapedese. Então, passado algum tempo, eles reentram na linfa e retornam várias vezes para o sangue; assim, existe circulação contínua de linfócitos por todo o corpo. Os linfócitos têm sobrevida que varia de semanas a meses, dependendo da necessidade pelo corpo dessas células.

As plaquetas no sangue são substituídas a cada 10 dias; em outras palavras, aproximadamente 30.000 plaquetas são formadas a cada dia para cada microlitro de sangue.

NEUTRÓFILOS E MACRÓFAGOS DEFENDEM CONTRA AS INFECÇÕES

São sobretudo os neutrófilos e os macrófagos teciduais que atacam e destroem as bactérias, os vírus e outros agentes invasores. Os neutrófilos são células maduras que podem atacar e destruir bactérias, mesmo no sangue circulante. De modo inverso, os macrófagos teciduais começam sua vida como monócitos no sangue, os quais são células imaturas que, ainda no sangue, têm pouca capacidade de combater os agentes infecciosos. Entretanto, assim que essas células entram nos tecidos, elas começam a aumentar de volume — algumas vezes, seus diâmetros aumentam por cinco vezes — podendo atingir 60 a 80 micrômetros, tamanho que pode ser visto a olho nu. Essas células são agora denominadas *macrófagos* e são extremamente capazes de combater os agentes patológicos intrateciduais.

Os Leucócitos Entram nos Espaços Teciduais por Diapedese. Os neutrófilos e os monócitos podem se espremer através dos poros dos capilares sanguíneos por *diapedese*. Ou seja, mesmo que um poro seja muito menor do que a célula, pequena porção da célula desliza pelo poro a cada vez; a porção que desliza pelo poro fica, momentaneamente, limitada ao tamanho do poro, como mostrado nas **Figuras 34-2** e **34-3**.

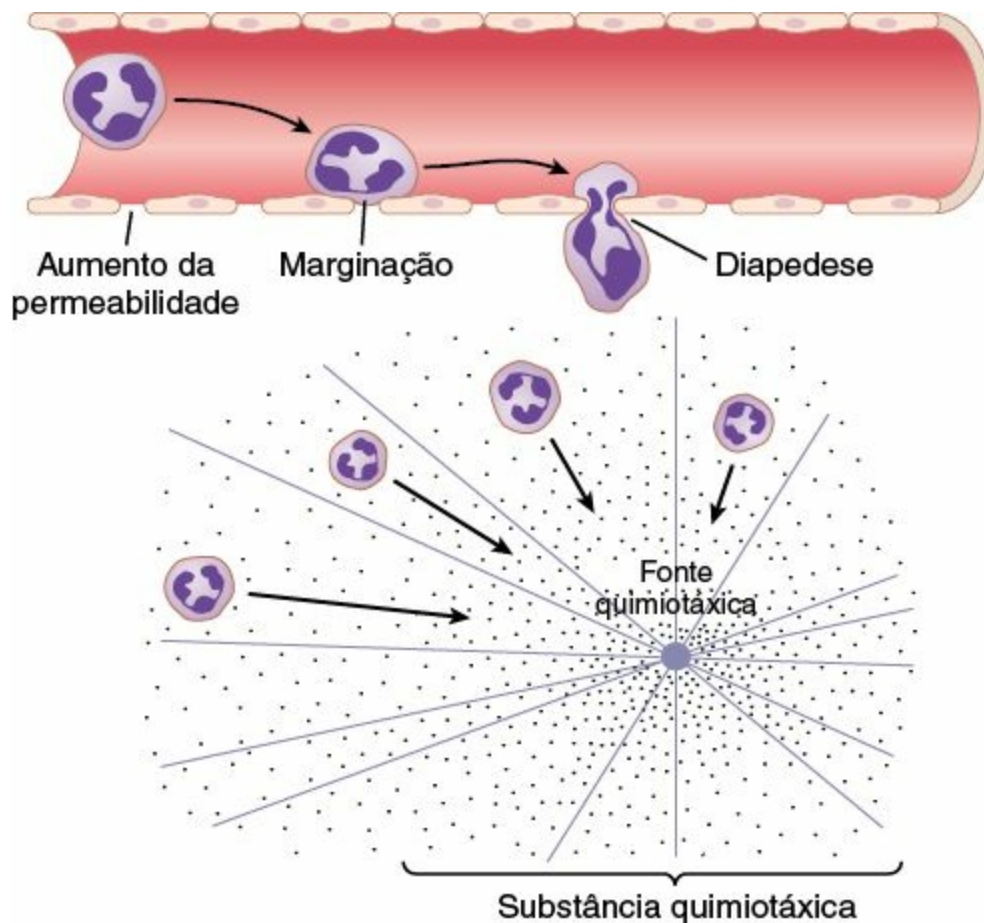



Figura 34-2. Movimento dos neutrófilos por *diapedese* pelos poros capilares e por *quimiotaxia,* pela área da lesão tecidual.

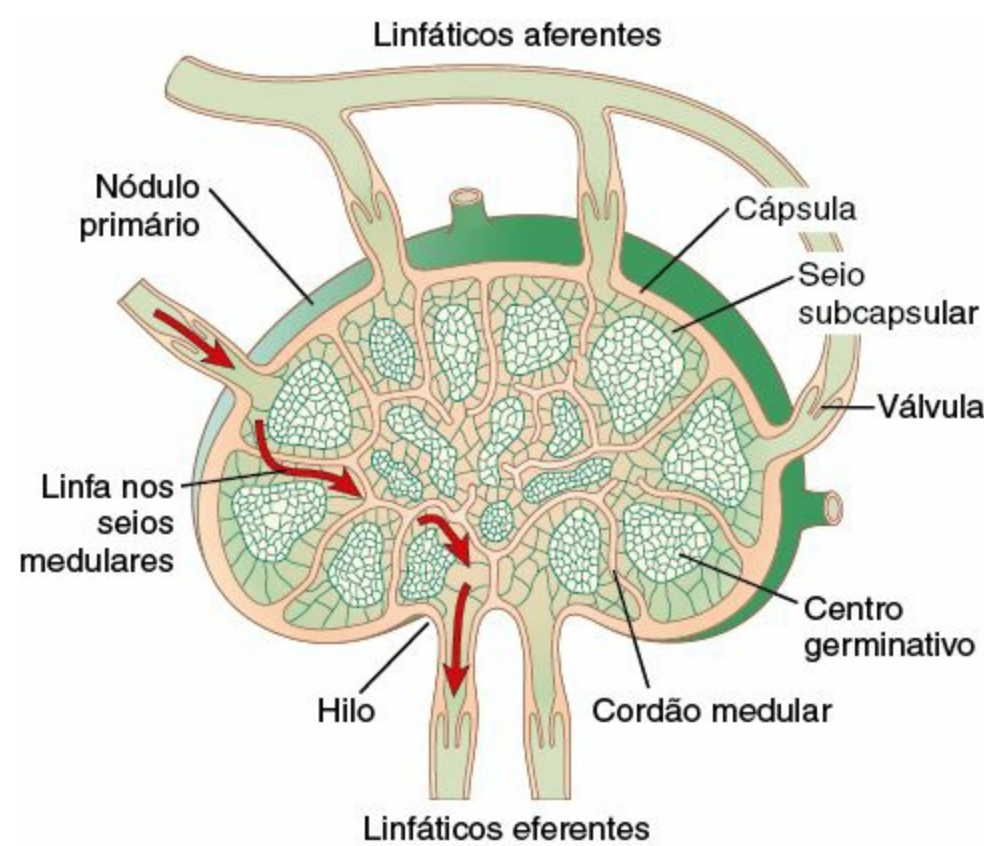



Figura 34-3. Diagrama funcional de linfonodo.

Os Leucócitos se Movem pelos Espaços Teciduais por Movimento Ameboide. Os

neutrófilos e os macrófagos podem se deslocar através dos tecidos por movimento ameboide, descrito no Capítulo 2. Algumas células se movem com velocidade de até 40 mm/min, distância correspondente a seu comprimento a cada minuto.

Os Leucócitos São Atraídos para as Áreas do Tecido Inflamado por Quimiotaxia. Várias substâncias químicas diferentes nos tecidos fazem com que os neutrófilos e macrófagos se movam na direção da fonte dessa substância. Esse fenômeno, mostrado na **Figura 34-2**, é designado como *quimiotaxia*. Quando o tecido fica inflamado, é formada pelo menos uma dúzia de diferentes produtos que causam quimiotaxia na direção da área inflamada. Essas substâncias incluem (1) algumas das toxinas bacterianas e virais; (2) produtos degenerativos dos tecidos inflamados propriamente ditos; (3) vários produtos das reações do "complexo do complemento" (discutido noCapítulo 35) ativado nos tecidos inflamados; e (4) vários produtos das reações causadas pela coagulação sanguínea na área inflamada, bem como outras substâncias.

Como mostrado na **Figura 34-2**, a quimiotaxia depende do gradiente de concentração da substância quimiotáxica. A concentração é maior próximo à sua fonte, o que determina o movimento unidirecional dos leucócitos. A quimiotaxia age por distâncias de até 100 micrômetros do tecido inflamado. Por conseguinte, como nenhuma área tecidual está à distância acima de 50 micrômetros de um capilar, o sinal quimiotáxico pode promover com facilidade o deslocamento de hordas de leucócitos dos capilares para a área inflamada.

FAGOCITOSE

A função mais importante dos neutrófilos e dos macrófagos é a *fagocitose,* que significa ingestão celular do agente agressor. Os fagócitos devem ser seletivos quanto ao material que é fagocitado; caso contrário, células e estruturas normais do corpo poderiam ser ingeridas. A ocorrência de fagocitose depende de três procedimentos seletivos.

Primeiro, a maioria das estruturas naturais nos tecidos tem superfícies lisas que resistem à fagocitose. Entretanto, se a superfície é áspera, a probabilidade de fagocitose aumenta.

Segundo, a maioria das substâncias naturais do corpo tem revestimentos proteicos protetores que repelem os fagócitos. De forma inversa, a maioria dos tecidos mortos e das partículas estranhas ao corpo não apresenta esse revestimento protetor, o que os faz sujeitos à fagocitose.

Terceiro, o sistema imune do corpo (descrito no Capítulo 35) desenvolve *anticorpos* contra os agentes infecciosos, como as bactérias. Os anticorpos aderem às membranas bacterianas tornando-as especialmente suscetíveis à fagocitose. Para isso, a molécula do anticorpo também se combina com o produto C3 da *cascata de complemento,* que é a parte adicional do sistema imune, discutida no próximo Capítulo. As moléculas C3, por sua vez, se prendem a receptores da membrana do fagócito,

iniciando o processo de fagocitose. Esse processo pelo patógeno selecionado para fagocitose e destruição é referido como *opsonização*.

A Fagocitose pelos Neutrófilos. Os neutrófilos que penetram nos tecidos já são células maduras, capazes de iniciar, imediatamente, a fagocitose. Ao se aproximar da partícula a ser fagocitada, o neutrófilo primeiro se prende à partícula, e, em seguida, emite pseudópodos em todas as direções ao redor da partícula. Os pseudópodos se encontram no outro lado e se fundem. Essa ação cria uma câmara fechada contendo a partícula fagocitada. A seguir, a câmara se invagina para a cavidade citoplasmática e rompe suas conexões com a membrana externa da célula, para formar *vesícula fagocítica* (também chamada *fagossomo*) que flutua livremente no citoplasma. Um só neutrófilo pode, em geral, fagocitar cerca de 3 a 20 bactérias, antes de ser inativado e morrer.

A Fagocitose pelos Macrófagos. Os macrófagos são o produto final dos monócitos que penetram nos tecidos vindos do sangue. Quando ativados pelo sistema imune, como descrito no Capítulo 35, eles são fagócitos muito mais potentes que os neutrófilos, capazes, em geral, de fagocitar até 100 bactérias. Têm também a capacidade de envolver partículas muito maiores, até mesmo hemácias inteiras ou, ocasionalmente, parasitas da malária, enquanto os neutrófilos não são capazes de fagocitar partículas muito maiores do que bactérias. Além disso, após a digestão das partículas, os macrófagos podem eliminar os produtos residuais e, com frequência, sobrevivem e funcionam por muitos mais meses.

Uma Vez Fagocitadas, a Maioria das Partículas É Digerida pelas Enzimas Intracelulares. Quando a partícula estranha é fagocitada, lisossomos e outros grânulos citoplasmáticos no neutrófilo ou no macrófago entram em contato imediatamente com a vesícula fagocítica e suas membranas se fundem, esvaziando muitas enzimas digestivas e agentes bactericidas nessa vesícula. Assim, a vesícula fagocítica passa a ser uma *vesícula digestiva*, e a digestão das partículas fagocitadas começa imediatamente.

Os neutrófilos e os macrófagos contêm grande número de lisossomos repletos de *enzimas proteolíticas*, especificamente voltadas para a digestão de bactérias e de outras matérias proteicas estranhas. Os lisossomos dos macrófagos (mas não dos neutrófilos) contêm também grande quantidade de *lipases*, que digerem as espessas membranas lipídicas de bactérias como o bacilo da tuberculose.

Neutrófilos e Macrófagos Podem Matar Bactérias. Além da digestão das bactérias ingeridas nos fagossomos, os neutrófilos e macrófagos contêm *agentes bactericidas* que destroem a maioria das bactérias, mesmo quando as enzimas lisossômicas não conseguem digeri-las. Essa característica é especialmente importante, porque algumas bactérias têm revestimentos protetores ou outros fatores

que impedem sua destruição pelas enzimas digestivas. Grande parte desse efeito mortal resulta de diversos *agentes oxidantes* potentes formados por enzimas nas membranas do fagossomo ou por organela especial chamada *peroxissomo*. Esses agentes oxidantes incluem grande quantidade de *superóxido* (O_2^-), *peróxido de hidrogênio* (H_2O_2) e *íons hidroxila* (OH^-), que são letais para a maioria das bactérias, mesmo em pequena quantidade. Além disso, uma das enzimas lisossômicas, a mieloperoxidase, catalisa a reação entre o H_2O_2 e os íons cloreto para formar hipoclorito, que é extremamente bactericida.

Entretanto, algumas bactérias, notadamente o bacilo da tuberculose, têm revestimentos resistentes à digestão lisossômica e também secretam substâncias que resistem parcialmente aos efeitos dos neutrófilos e macrófagos. Essas bactérias são responsáveis por muitas doenças crônicas, como a tuberculose.

O SISTEMA CELULAR MONÓCITO-MACRÓFAGO (SISTEMA RETICULOENDOTELIAL)

Nos parágrafos anteriores, descrevemos os macrófagos principalmente como células móveis que são capazes de se deslocar pelos tecidos. Entretanto, depois de entrarem nos tecidos e se transformarem em macrófagos, outra grande parte dos monócitos fica presa nos tecidos, lá permanecendo durante meses ou anos, até que seja mobilizada para realizar suas funções protetoras locais específicas. Eles têm as mesmas capacidades dos macrófagos móveis para fagocitar muitas bactérias, vírus, tecido necrótico ou outras partículas estranhas nos tecidos. Além disso, quando apropriadamente estimulados podem romper suas conexões e voltar a ser macrófagos móveis, capazes de responder à quimiotaxia e a todos os outros estímulos relacionados ao processo inflamatório. Assim, o corpo tem amplo "sistema monocítico-macrofágico" em quase todas as áreas teciduais.

A combinação total de monócitos, macrófagos móveis e macrófagos teciduais fixos e algumas células endoteliais especializadas na medula óssea, no baço e nos linfonodos é referida como *sistema reticuloendotelial*. Entretanto, todas ou quase todas essas células são derivadas de células-tronco monocíticas; portanto, o sistema reticuloendotelial é quase sinônimo do sistema monocítico-macrofágico. Como o termo *sistema reticuloendotelial* é muito mais conhecido na literatura médica do que o *sistema monocítico-macrofágico*, ele deve ser lembrado como um sistema fagocítico generalizado presente em todos os tecidos, especialmente nas áreas teciduais onde grandes quantidades de partículas, toxinas e outras substâncias indesejáveis devem ser destruídas.

Macrófagos Teciduais na Pele e nos Tecidos Subcutâneos (Histiócitos). Apesar de a pele ser, em grande parte, impregnável aos agentes infecciosos, esse fato não é verdadeiro quando a integridade da pele é rompida. Quando a infecção se inicia no tecido subcutâneo e inflamação local

se instala, os macrófagos teciduais locais podem se dividir *in situ* e formar novos macrófagos. Essas células podem realizar as funções usuais de ataque e destruição dos agentes infecciosos, como descrito anteriormente.

Macrófagos nos Linfonodos. Em essência, nenhuma partícula de substância que penetre nos tecidos, como as bactérias, pode ser absorvida diretamente através das membranas capilares para o sangue. Em vez disso, se essas partículas não forem destruídas localmente nos tecidos, elas entram na linfa e drenam para os linfonodos situados, de modo intermitente, ao longo do curso do fluxo linfático. As partículas estranhas ficam aprisionadas nesses linfonodos na malha de seios revestidos por *macrófagos teciduais*.

A **Figura 34-3** ilustra a organização geral do linfonodo, mostrando a linfa entrando através da cápsula do linfonodo pelos *vasos linfáticos aferentes*, seguindo pelos *seios medulares do linfonodo,* e, por fim, saindo pelo *hilo*, pelos *linfáticos eferentes* que, eventualmente, se escoam para o sangue venoso.

Grande número de macrófagos reveste os seios dos linfonodos, e se muitas partículas penetram nos seios pela linfa, os macrófagos fagocitam essas partículas e impedem sua disseminação geral por todo o corpo.

Macrófagos Alveolares nos Pulmões. Outra via pela qual micro-organismos invasores frequentemente penetram no corpo é pelos pulmões. Grande número de macrófagos teciduais está presente como componentes integrais das paredes alveolares. Eles podem fagocitar partículas que ficam retidas nos alvéolos. Se as partículas forem digeríveis, os macrófagos também podem digeri-las e liberar os produtos dessa digestão na linfa. Se a partícula não for digerível, os macrófagos, em geral, formarão a cápsula de "célula gigante" ao redor da partícula até que em algum momento — se houver — ela possa ser dissolvida lentamente. Essas cápsulas são formadas, com frequência, em torno dos bacilos da tuberculose, partículas da poeira de sílica, e até mesmo partículas de carbono.

Macrófagos (Células de Kupffer) nos Sinusoides do Fígado. Outra via para a invasão bacteriana do corpo é pelo trato gastrointestinal. Grande número de bactérias oriundas dos alimentos ingeridos passa constantemente através da mucosa gastrointestinal para o sangue porta. Antes que esse sangue entre na circulação geral, ele passa pelos sinusoides do fígado que são revestidos por macrófagos teciduais chamados *células de Kupffer*, mostradas na **Figura 34-4**. Essas células formam um sistema de filtragem de partículas tão eficaz que quase nenhuma bactéria do trato gastrointestinal passa do sangue porta para a circulação sistêmica. Registros em vídeo da fagocitose pelas células de Kupffer demonstraram a fagocitose de bactéria em menos de 0,01 segundo.

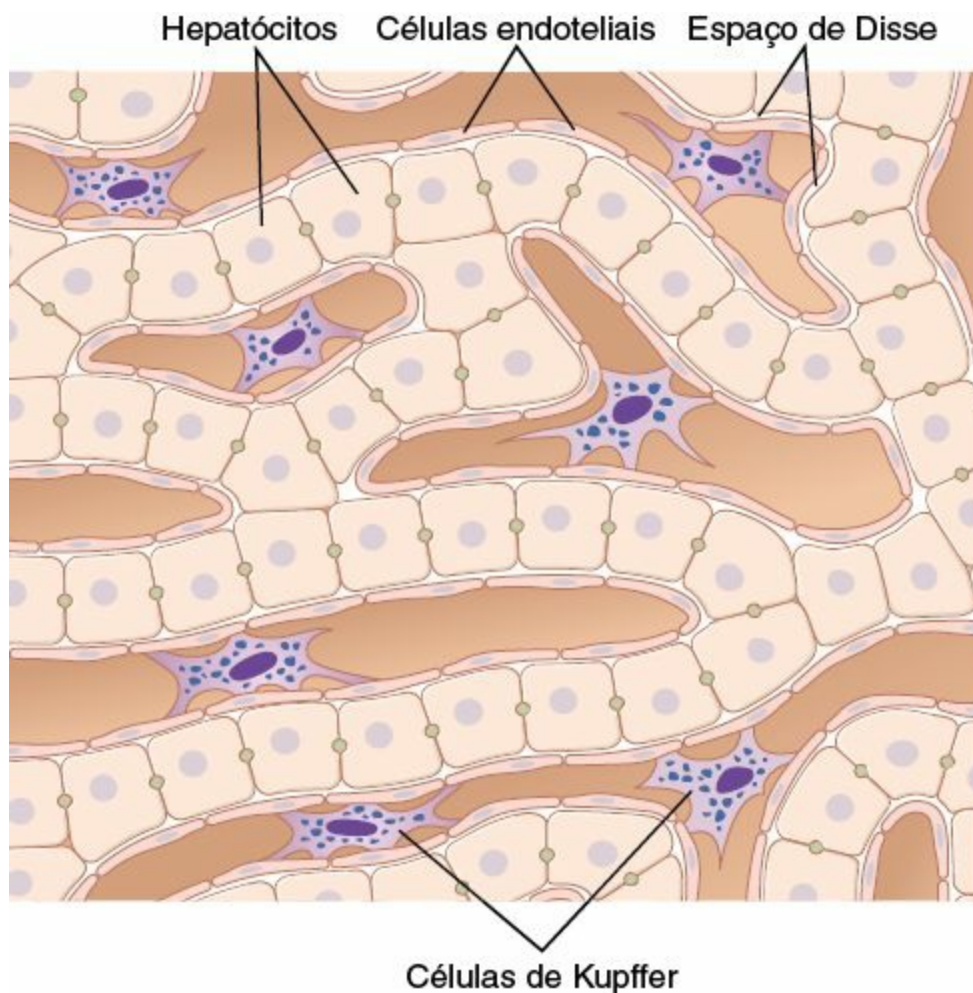



Figura 34-4. Células de Kupffer revestindo os sinusoides hepáticos, demonstrando a fagocitose de partículas de nanquim no citoplasma das células de Kupffer.

Macrófagos do Baço e da Medula Óssea. Se o organismo invasor conseguir penetrar na circulação geral, existem outras linhas de defesa do sistema de macrófagos teciduais, especialmente por meio dos macrófagos do baço e da medula óssea. Nesses dois tecidos, os macrófagos ficam retidos pela malha reticular desses órgãos, e quando as partículas estranhas entram em contato com esses macrófagos, são fagocitadas.

O baço é similar aos linfonodos, exceto pelo fato de que sangue, em vez de linfa, flui pelos espaços teciduais do órgão. A **Figura 34-5** mostra pequeno segmento periférico do tecido esplênico. Observe que pequena artéria entra através da cápsula esplênica na *polpa esplênica*, terminando como pequenos capilares. Os capilares são extremamente porosos, permitindo que todo o sangue passe dos capilares para os *cordões da polpa vermelha*. A seguir, o sangue gradativamente *se espreme* pela rede trabecular desses cordões, para após certo tempo retornar à circulação através das paredes endoteliais dos *seios venosos*. As trabéculas da polpa vermelha e os seios venosos são revestidos por grande número de macrófagos. Essa passagem peculiar do sangue pelos cordões da polpa vermelha representa meio excepcional de fagocitose de detritos indesejáveis encontrados no sangue, incluindo especialmente hemácias senis e anormais.

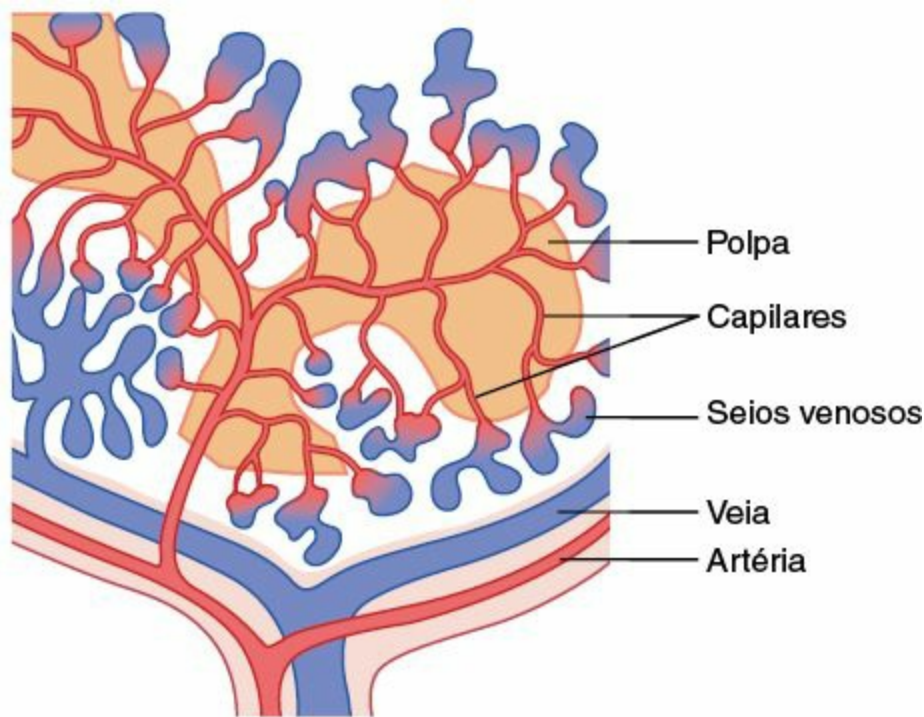



Figura 34-5. Estruturas funcionais do baço.

INFLAMAÇÃO: O PAPEL DOS NEUTRÓFILOS E MACRÓFAGOS

INFLAMAÇÃO

Quando ocorre lesão tecidual, seja ela causada por bactérias, trauma, agentes químicos, calor ou qualquer outro fenômeno, diversas substâncias são liberadas pelos tecidos danificados, ocasionando graves alterações secundárias nos tecidos não lesionados ao redor. Todo esse complexo de alterações teciduais é chamado *inflamação*.

A inflamação se caracteriza por (1) vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, com o consequente aumento do fluxo sanguíneo local; (2) aumento da permeabilidade dos capilares, permitindo a saída de grande quantidade de líquido para os espaços intersticiais; (3) coagulação do líquido nos espaços intersticiais, devido à quantidade aumentada de fibrinogênio e outras proteínas que saíram dos capilares; (4) migração de grande quantidade de granulócitos e monócitos para os tecidos; e (5) dilatação das células teciduais. Alguns dos muitos produtos teciduais causadores dessas reações incluem a *histamina*, a *bradicinina*, a *serotonina*, as *prostaglandinas*, diversos *produtos da reação do sistema de complemento* (descrito no Capítulo 35), *produtos da reação do sistema da coagulação sanguínea* e várias substâncias designadas como *linfocinas*, liberadas pelas células T sensibilizadas (parte do sistema imune; também discutidas no Capítulo 35). Várias dessas substâncias ativam, com grande intensidade, o sistema macrofágico, e, em algumas horas, os macrófagos começam a devorar os tecidos destruídos. Entretanto, por vezes, os macrófagos também lesionam as células teciduais ainda vivas.

Efeito de "Emparedamento" da Inflamação. Um dos primeiros resultados da inflamação é o "emparedamento" da área lesada, isolando-a dos tecidos a seu redor. Os espaços teciduais e os vasos linfáticos, na área inflamada, são bloqueados por coágulos de fibrinogênio de modo que, após algum tempo, o líquido quase não consegue fluir por esses espaços. Esse processo de isolamento retarda a disseminação de bactérias ou de produtos tóxicos.

A intensidade do processo inflamatório é, em geral, proporcional ao grau da lesão tecidual. Por exemplo, quando *estafilococos* invadem os tecidos, eles liberam toxinas celulares extremamente letais. Como resultado, a inflamação se desenvolve com muita rapidez — na verdade, com velocidade muito maior que a capacidade de os estafilococos se multiplicarem e disseminarem-se. Assim, a infecção estafilocócica local, em pouco tempo e de forma característica, é emparedada, impedindo sua disseminação por todo o corpo. Os estreptococos, em contraste, não causam destruição tão intensa dos tecidos locais. Por isso, o processo de emparedamento se desenvolve mais lentamente, dentro de período de muitas horas, enquanto muitos estreptococos se reproduzem e migram. Consequentemente, os estreptococos têm tendência muito maior de se disseminar pelo corpo e de causar morte do que os estafilococos, mesmo que os estafilococos sejam muito mais destrutivos para os tecidos.

RESPOSTAS DOS MACRÓFAGOS E NEUTRÓFILOS DURANTE A INFLAMAÇÃO

Os Macrófagos Teciduais Proporcionam uma Primeira Linha de Defesa Contra a Infecção. Alguns minutos após o início da inflamação, os macrófagos já estão presentes nos tecidos, sejam eles histiócitos nos tecidos subcutâneos, macrófagos alveolares nos pulmões, micróglia no cérebro, ou outros, iniciando imediatamente suas ações fagocíticas. Quando ativados pelos produtos da infecção e da inflamação, o primeiro efeito é o rápido aumento do tamanho de cada uma dessas células. A seguir, muitos dos macrófagos previamente sésseis se soltam de suas ligações e passam a ser móveis, formando a primeira linha de defesa contra as infecções durante a primeira hora. O número desses macrófagos mobilizados inicialmente não é grande, mas são todos salvadores da vida.

A Invasão por Neutrófilos das Áreas Inflamadas é uma Segunda Linha de Defesa. Aproximadamente 1 hora após o início da inflamação, grande número de neutrófilos invade a área inflamada a partir do sangue. Essa invasão é causado por citocinas inflamatórias (p. ex., fator de necrose tumoral e interleucina 1) e outros produtos bioquímicos produzidos pelos tecidos inflamados que iniciam as reações a seguir:

1. Eles causam aumento da expressão de *moléculas de aderência, tais como seletinas e molécula*

de aderência intracelular 1 (ICAM-1), na superfície de células endoteliais em capilares e vênulas. Essas moléculas de aderência, reagindo com moléculas *integrinas* complementares nos neutrófilos, levam o neutrófilo a grudar nas paredes dos capilares e vênulas da área inflamada. Esse efeito se chama *marginação* e é mostrado na **Figura 34-2** e, em mais detalhes, na **Figura 34-6**.
2. Eles também fazem com que as fixações intercelulares entre as células endoteliais dos capilares e o afrouxamento das vênulas pequenas se afrouxem, permitindo aberturas grandes o suficiente para que os neutrófilos rastejem diretamente do sangue para os espaços teciduais por *diapedese*.
3. Eles causam a *quimiotaxia* dos neutrófilos para os tecidos lesados, como explicado anteriormente.

Assim, algumas horas após o início do dano tecidual, a área fica bem suprida de neutrófilos. Como os neutrófilos sanguíneos já são células maduras, estão prontos para começar, imediatamente, suas funções de "carniceiros" para matar bactérias e remover tecido estranho.

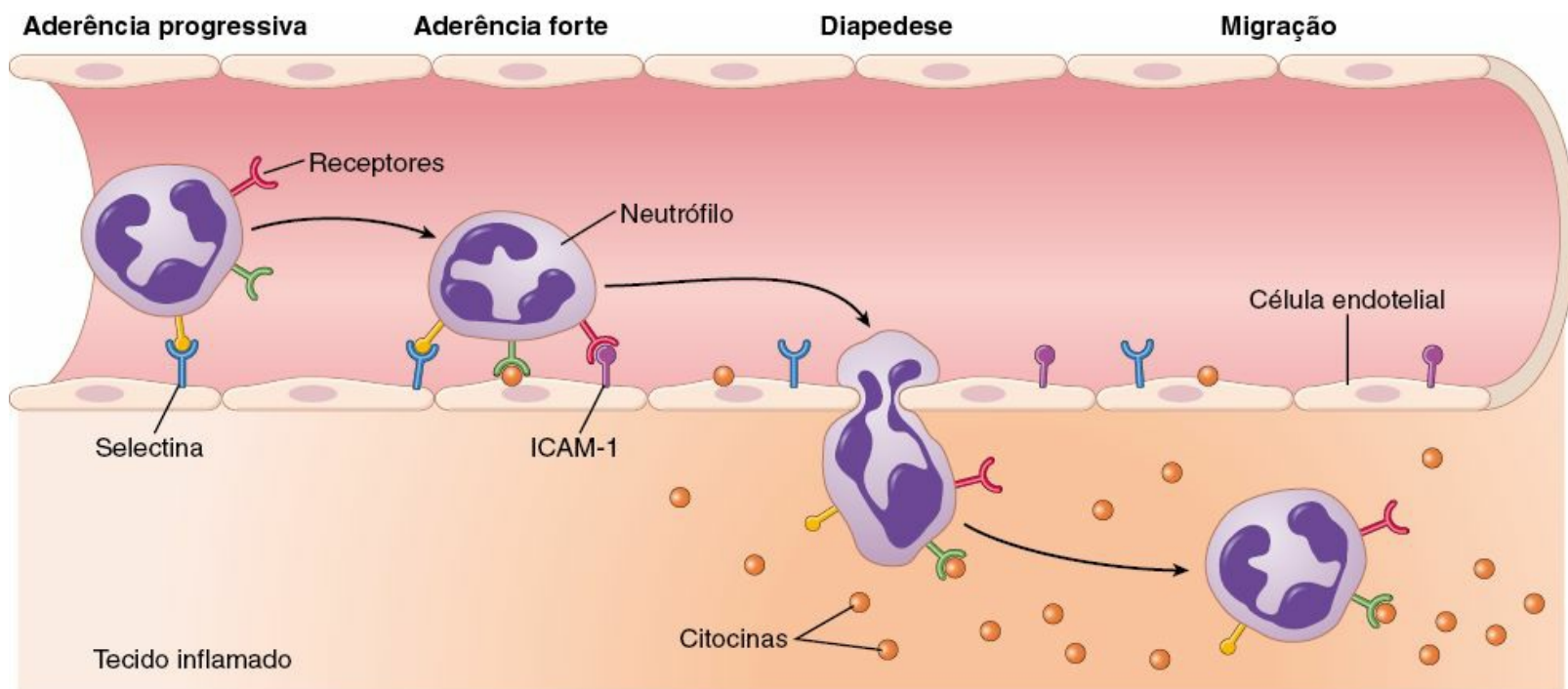



Figura 34-6. Migração dos leucócitos do sangue para o tecido inflamado. Citocinas e outros produtos bioquímicos dos tecidos inflamados provocam o aumento da expressão de selectinas e de moléculas de aderência intracelular 1 (*ICAM-1*) na superfície das células endoteliais. Essas moléculas de aderência se ligam a moléculas complementares/receptores, na neurofila, fazendo com que fiquem aderidas à parede dos capilares e das vênulas. O neutrófilo então migra através da parede vascular, por diapedese, para o local da lesão tecidual.

Aumento Agudo no Número de Neutrófilos no Sangue — "Neutrofilia". Também, em questão de horas, após o início de inflamação aguda e grave, o número de neutrófilos no sangue algumas vezes aumenta por 4 a 5 vezes — do normal de 4.000 a 5.000 para 15.000 a 25.000 neutrófilos por microlitro. Esse fenômeno é chamado *neutrofilia,* que significa elevação do número de neutrófilos no sangue. A neutrofilia é causada pelos produtos da inflamação que caem na corrente

sanguínea e são transportados para a medula óssea, onde atuam sobre os neutrófilos armazenados na medula para mobilizar essas células para o sangue circulante. Isso faz com que quantidade ainda maior de neutrófilos fique disponível para a área inflamada do tecido.

A Segunda Invasão de Macrófagos no Tecido Inflamado É uma Terceira Linha de Defesa. Juntamente com a invasão dos neutrófilos, os monócitos do sangue chegam ao tecido inflamado e aumentam de volume, transformando-se em macrófagos. Entretanto, o número de monócitos no sangue circulante é baixo. Além disso, a reserva armazenada de monócitos na medula óssea é muito menor que a de neutrófilos. Assim, o aumento do número de macrófagos no tecido inflamado é muito mais lento que o de neutrófilos, necessitando de vários dias para ser efetivo. Além disso, mesmo após a invasão do tecido inflamado, os monócitos ainda são células imaturas, requerendo 8 ou mais horas para aumentar de volume e desenvolver quantidades imensas de lisossomos; só após isso adquirem a capacidade completa dos *macrófagos teciduais* para a fagocitose. Além disso, após dias ou semanas, os macrófagos, por fim, conseguem dominar as células fagocíticas da área inflamada por meio da produção extremamente elevada de novos monócitos pela medula óssea, como descrito adiante.

Como destacado previamente, os macrófagos podem fagocitar quantidade maior de bactérias (cerca de cinco vezes mais), além de partículas maiores, incluindo os neutrófilos propriamente ditos e grande quantidade de tecido necrótico do que os neutrófilos. Além disso, os macrófagos têm papel importante no início do desenvolvimento dos anticorpos, como discutido no Capítulo 35.

O Aumento da Produção de Granulócitos e de Monócitos pela Medula Óssea é uma Quarta Linha de Defesa. A quarta linha de defesa é a produção muito aumentada de granulócitos e de monócitos pela medula óssea. Essa ação resulta da estimulação das células progenitoras granulocíticas e monocíticas da medula. Entretanto, leva entre 3 e 4 dias para que os granulócitos e monócitos recém-formados atinjam o estágio de deixar a medula óssea. Se o estímulo do tecido inflamado for mantido, a medula óssea pode continuar a produzir essas células, em quantidades enormes, durante meses, ou mesmo anos, por vezes com intensidade 20 a 50 vezes a normal.

Controle por Feedback das Respostas dos Macrófagos e Neutrófilos

Apesar de mais de duas dúzias de fatores estarem implicadas no controle da resposta dos macrófagos à inflamação, acredita-se que cinco deles desempenhem papéis dominantes. Esses fatores são mostrados na **Figura 34-7** e consistem em (1) *fator de necrose tumoral* (TNF), (2) *interleucina 1* (IL-1), (3) *fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos* (GM-CSF), (4) *fator estimulante de colônias de granulócitos* (G-CSF) e (5) *fator estimulante de colônias de monócitos* (M-CSF). Esses fatores são formados pelas células de macrófagos ativados nos tecidos inflamados e,

em menores quantidades, por outras células teciduais inflamadas.

O aumento da produção de granulócitos e monócitos pela medula óssea ocorre, em grande parte, por três fatores estimulantes de colônias, um dos quais, GM-CSF, estimula a produção de granulócitos e de monócitos; os outros dois, G-CSF e M-CSF, estimulam a produção de granulócitos e monócitos, respectivamente. Essa combinação de TNF, IL-1 e fatores estimulantes de colônias gera potente mecanismo de *feedback*, que começa com a inflamação do tecido e prossegue para a formação de grande número de leucócitos defensivos que ajudam a remover a causa da inflamação.

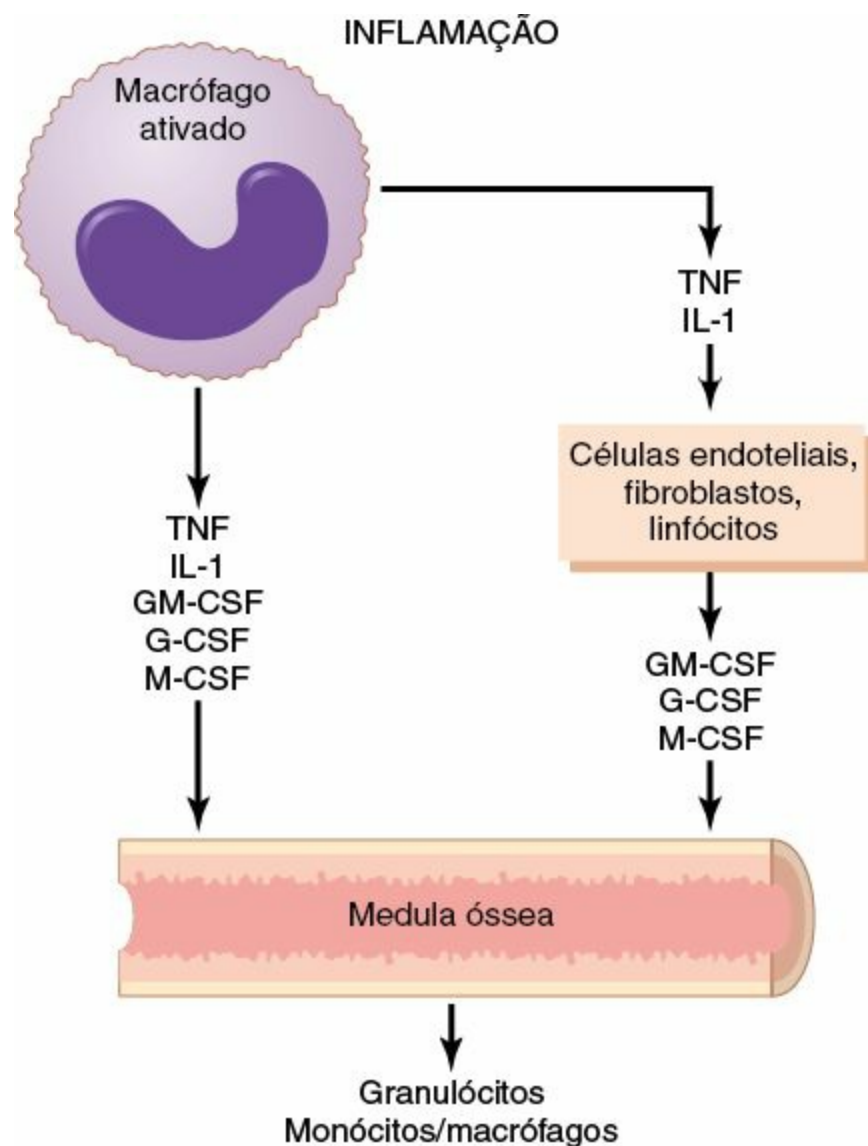



Figura 34-7. Controle da produção de granulócitos e monócitos-macrófagos pela medula óssea, em resposta aos múltiplos fatores de crescimento liberados pelos macrófagos ativados em um tecido inflamado. G-CSF, fator estimulante de colônias de granulócitos; GM-CSF, fator estimulante de colônias de granulócitos-monócitos; IL-1, interleucina 1; M-CSF, fator estimulante de monócitos; TNF, fator de necrose tumoral.

Formação de Pus

Quando os neutrófilos e macrófagos engolfam grande número de bactérias e de tecido necrótico, em essência, todos os neutrófilos e muitos, se não a maioria, dos macrófagos eventualmente morrem.

Após vários dias, com frequência, uma cavidade é escavada nos tecidos inflamados. Essa cavidade contém porções variáveis de tecido necrótico, neutrófilos mortos, macrófagos mortos e líquido tecidual. Essa mistura é comumente denominada *pus*. Depois que a infecção foi suprimida, as células mortas e o tecido necrótico no pus gradualmente passam por autólise durante período de dias, e os produtos finais, com o passar do tempo, são absorvidos pelos tecidos circundantes e pela linfa até que a maior parte dos resíduos da lesão tecidual tenha sido eliminada.

EOSINÓFILOS

Os eosinófilos normalmente constituem cerca de 2% de todos os leucócitos encontrados no sangue. Os eosinófilos são fagócitos fracos, apresentam quimiotaxia, mas, em comparação aos neutrófilos, eles não dão proteção significativa contra os tipos usuais de infecção.

Entretanto, os eosinófilos, em geral, são produzidos, em grande escala, em pessoas com infecções parasitárias e migram para os tecidos acometidos pelos parasitas. Apesar de a maioria dos parasitas ser demasiadamente grande para ser fagocitada pelos eosinófilos ou qualquer outra célula fagocítica, os eosinófilos se prendem aos parasitas por meio de moléculas especiais de superfície e liberam substâncias que destroem muitos dos parasitas. Por exemplo, uma das infecções parasitárias mais disseminadas no mundo é a *esquistossomose*, infecção encontrada em aproximadamente um terço da população de alguns países em desenvolvimento na Ásia, África e América do Sul; seu parasita pode invadir qualquer parte do corpo. Os eosinófilos se prendem às formas juvenis do parasita e destroem muitas delas. Eles executam essa defesa por vários meios: (1) pela liberação de enzimas hidrolíticas de seus grânulos, que são lisossomos modificados; (2) provavelmente também pela liberação de formas altamente reativas de oxigênio que são especialmente letais para os parasitas; e (3) pela liberação pelos grânulos de polipeptídeo altamente larvicida, chamado *proteína básica principal*.

Em algumas áreas do mundo, outra doença parasitária que causa eosinofilia é a *triquinose*. Essa doença resulta da invasão dos músculos do corpo pelo parasita *Trichinella* (“verme suíno”) após a ingestão de alimentos de origem suína infectados e malcozidos.

Os eosinófilos têm também propensão especial de se concentrarem nos tecidos em que ocorrem reações alérgicas, como nos tecidos peribrônquicos dos pulmões em pessoas com asma, e na pele, após reações alérgicas cutâneas. Esse fenômeno é causado, em parte, pelo fato de muitos mastócitos e basófilos participarem das reações alérgicas, como discutido adiante. Os mastócitos e os basófilos liberam o *fator quimiotáxico de eosinófilos,* que faz com que os eosinófilos migrem para o tecido alérgico inflamado. Acredita-se que os eosinófilos participem da detoxificação de algumas substâncias que induzem a inflamação, liberadas pelos mastócitos e basófilos, e provavelmente também fagocitem e destruam complexos alérgeno-anticorpo, impedindo a disseminação excessiva do processo inflamatório local.

BASÓFILOS

Os basófilos no sangue circulante são semelhantes aos *mastócitos* situados imediatamente por fora de muitos capilares do corpo. Tanto os mastócitos quanto os basófilos liberam *heparina* no sangue. A heparina é uma substância que pode impedir a coagulação sanguínea.

Os mastócitos e os basófilos liberam também *histamina*, bem como pequenas quantidades de *bradicinina* e *serotonina*. Na verdade, são principalmente os mastócitos nos tecidos inflamados que liberam essas substâncias durante a inflamação.

Os mastócitos e os basófilos têm um papel extremamente importante em alguns tipos de reações alérgicas, porque o tipo de anticorpo que causa as reações alérgicas, a imunoglobulina E (IgE), tem propensão especial para se prender aos mastócitos e basófilos. A seguir, quando o antígeno específico para o anticorpo IgE específico subsequentemente reage com o anticorpo, a fixação resultante do antígeno ao anticorpo promove a ruptura do mastócito ou do basófilo, liberando quantidade enorme de *histamina, bradicinina, serotonina, heparina, substância de reação lenta da anafilaxia (uma mistura de três leucotrienos)* e diversas *enzimas lisossômicas*. Essas substâncias causam reações vasculares e teciduais locais responsáveis por várias, se não pela maioria, das manifestações alérgicas. Essas reações são discutidas em maiores detalhes no Capítulo 35.

LEUCOPENIA

A condição clínica conhecida como *leucopenia* ocorre, ocasionalmente, quando a medula óssea produz poucos leucócitos. Essa condição deixa o corpo desprotegido contra muitas bactérias e outros agentes que possam vir a invadir os tecidos.

Normalmente, o corpo humano vive em simbiose com muitas bactérias, pois todas as membranas mucosas do corpo estão constantemente expostas à grande variedade de bactérias. A boca quase sempre contém diversos espiroquetas, pneumococos e estreptococos, e essas mesmas bactérias estão presentes em menor grau em todo o trato respiratório. O trato gastrointestinal distal é, sobretudo, abundante em bacilos colônicos. Além disso, sempre se pode encontrar bactérias nas superfícies dos olhos, na uretra e na vagina. Qualquer diminuição do número de leucócitos permite, imediatamente, a invasão dos tecidos adjacentes por bactérias que já estavam presentes.

Dois dias após a interrupção da produção de leucócitos pela medula óssea, podem surgir úlceras na boca e no cólon ou pode desenvolver-se alguma forma de infecção respiratória grave. As bactérias encontradas nas ulcerações invadem, com rapidez, os tecidos circundantes e o sangue. Sem tratamento a morte acontece, em geral, em menos de uma semana após o aparecimento de leucopenia aguda total.

A irradiação do corpo por raios X ou por raios gama, ou ainda a exposição a substâncias ou agentes

químicos que contenham núcleos benzeno ou de antraceno podem causar aplasia da medula óssea. Na verdade, alguns fármacos comuns, como o cloranfenicol (um antibiótico), o tiouracil (utilizado no tratamento da tireotoxicose), e até mesmo hipnóticos barbitúricos em ocasiões bastante raras causam leucopenia, ativando, dessa forma, toda a sequência infecciosa dessa doença.

Após lesão moderada da medula óssea causada por irradiação, algumas células-tronco, mieloblastos e hemocitoblastos podem permanecer inalterados na medula e são capazes de regenerar a medula óssea, desde que haja tempo suficiente. Paciente tratado de modo apropriado com transfusões, antibióticos e outros fármacos para afastar a possibilidade de infecções, desenvolve, em geral, nova medula óssea suficiente dentro do período de semanas a meses, permitindo que as concentrações das células sanguíneas retornem à normalidade.

LEUCEMIA

A produção descontrolada de leucócitos pode ser causada por mutação cancerígena de célula mielógena ou linfógena. Esse processo ocasiona *leucemia* que usualmente é caracterizada por número muito aumentado de leucócitos anormais no sangue circulante.

Dois Tipos Gerais de Leucemia: Linfocítica e Mielogênica. As leucemias linfocíticas são provocadas pela produção cancerosa de células linfoides, começando, na maioria dos casos, em linfonodo ou em outro tecido linfocítico e se disseminando para outras áreas do corpo. O segundo tipo de leucemia, a leucemia mielogênica, se inicia pela produção cancerosa de células mielógenas jovens na medula óssea e se dissemina por todo o corpo, de modo que leucócitos são produzidos em vários tecidos extramedulares — sobretudo nos linfonodos, no baço e no fígado.

Na leucemia mielogênica, o processo canceroso ocasionalmente produz células parcialmente diferenciadas, resultando no que pode ser chamado *leucemia neutrofílica, leucemia eosinofílica, leucemia basofílica* ou *leucemia monocítica*. Entretanto, mais frequentemente, as células leucêmicas são bizarras e indiferenciadas, não sendo semelhantes a qualquer glóbulo branco normal. Muitas vezes, quanto mais indiferenciada a célula, mais *aguda* é a leucemia, na maioria das vezes levando à morte em alguns meses, se não tratada. Com algumas das células mais diferenciadas, o processo pode ser *crônico*, algumas vezes com desenvolvimento lento de 10 a 20 anos. As células leucêmicas, especialmente as células muito indiferenciadas, em geral, não são funcionais para fornecer proteção normal contra infecções.

EFEITOS DA LEUCEMIA SOBRE O CORPO

O primeiro efeito da leucemia é o crescimento metastático das células leucêmicas em áreas anormais do corpo. As células leucêmicas oriundas da medula óssea podem se reproduzir em ritmo tão

acentuado que invadem o osso circundante, causando dor e, eventualmente, fazendo que esse osso seja mais propenso a fraturas.

Quase todas as leucemias talvez se disseminem para baço, linfonodos, fígado e outras regiões vasculares, a despeito de a leucemia ter se originado na medula óssea ou nos linfonodos. Efeitos comuns da leucemia são: desenvolvimento de infecções, anemia grave e tendência a sangramentos causada pela trombocitopenia (ausência de plaquetas). Esses efeitos resultam, em sua maior parte, da substituição da medula óssea e das células linfoides normais por células leucêmicas não funcionais.

Por fim, um efeito importante da leucemia sobre o corpo é o uso excessivo de substratos metabólicos pelas células cancerosas em crescimento. Os tecidos leucêmicos reproduzem novas células tão rapidamente que demandas enormes são feitas sobre as reservas corporais por nutrientes, aminoácidos específicos e vitaminas. Consequentemente, a energia do paciente é muito depletada e a utilização excessiva de aminoácidos pelas células leucêmicas causa deterioração especialmente rápida das proteínas teciduais normais do corpo. Assim, enquanto os tecidos leucêmicos crescem, os outros tecidos ficam debilitados. Depois que essa desnutrição metabólica ocorre por algum tempo, esse fator por si só é suficiente para causar a morte.

Bibliografia

Blander JM, Medzhitov R: Regulation of phagosome maturation by signals from toll-like receptors. Science 304:1014, 2004.

Gaidano G, Foà R, Dalla-Favera R: Molecular pathogenesis of chronic lymphocytic leukemia. J Clin Invest 122:3432, 2012.

Herter J, Zarbock A: Integrin regulation during leukocyte recruitment. J Immunol 190:4451, 2013.

Huynh KK, Kay JG, Stow JL, Grinstein S: Fusion, fission, and secretion during phagocytosis. Physiology (Bethesda) 22:366, 2007.

Inaba H, Greaves M, Mullighan CG: Acute lymphoblastic leukaemia. Lancet 381:1943, 2013.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Kolaczkowska E, Kubes P: Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. Nat Rev Immunol 13:159, 2013.

Kunkel EJ, Butcher EC: Plasma-cell homing. Nat Rev Immunol 3:822, 2003.

Medzhitov R: Origin and physiological roles of inflammation. Nature 454:428, 2008.

Nagy L, Szanto A, Szatmari I, Széles L: Nuclear hormone receptors enable macrophages and dendritic cells to sense their lipid environment and shape their immune response. Physiol Rev 92:739, 2012.

Ossovskaya VS, Bunnett NW: Protease-activated receptors: contribution to physiology and disease. Physiol Rev 84:579, 2004.

Pittman K, Kubes P: Damage-associated molecular patterns control neutrophil recruitment. J Innate Immun 5:315, 2013.

Poon IK, Lucas CD, Rossi AG, Ravichandran KS: Apoptotic cell clearance: basic biology and therapeutic potential. Nat Rev Immunol 14:166, 2014.

Sigmundsdottir H, Butcher EC: Environmental cues, dendritic cells and the programming of tissue-selective lymphocyte trafficking. Nat Immunol 9:981, 2008.

Smith KA, Griffin JD: Following the cytokine signaling pathway to leukemogenesis: a chronology. J Clin Invest 118:3564, 2008.

Werner S, Grose R: Regulation of wound healing by growth factors and cytokines. Physiol Rev 83:835, 2003.

Zullig S, Hengartner MO: Cell biology: tickling macrophages, a serious business. Science 304:1123, 2004.

CAPÍTULO 35

Resistência do Corpo à Infecção: II. Imunidade e Alergia

O corpo humano tem a capacidade de resistir contra quase todos os tipos de micro-organismos ou toxinas que tendam a lesar os tecidos e órgãos. Essa capacidade é chamada *imunidade*. Grande parte da imunidade é *imunidade adquirida*, que não se desenvolve até que o organismo seja antes atacado por bactérias, vírus ou toxinas; com frequência são necessárias semanas a meses para que se desenvolva a imunidade. Um elemento adicional da imunidade resulta de processos gerais, em vez de processos direcionados para micro-organismos patológicos específicos, o qual se chama *imunidade inata*. Ela inclui os seguintes mecanismos:

1. Fagocitose de bactérias ou outros invasores pelos leucócitos e pelas células do sistema dos macrófagos teciduais, como descrito noCapítulo 34.
2. Destruição de micro-organismos deglutidos pelas secreções ácidas do estômago e pelas enzimas digestivas.
3. Resistência da pele à invasão por micro-organismos.
4. Presença de certos compostos químicos e células, no sangue, que se prendem a micro-organismos ou toxinas estranhos, destruindo-os. Alguns desses compostos são (1) *lisozima*, polissacarídeo mucolítico que atrai bactérias e causa sua dissolução; (2) *polipeptídeos básicos,* que reagem e inativam certos tipos de bactérias gram-positivas; (3) o *complexo do complemento*, descrito adiante, um sistema de cerca de 20 proteínas que pode ser ativado por vários modos, para destruir as bactérias; e (4) *linfócitos natural killer,* que podem reconhecer e destruir células estranhas e

mesmo algumas células infectadas.

Essa imunidade inata torna o corpo humano resistente a doenças, como algumas infecções virais paralíticas em animais, cólera suína, praga do gado e cinomose — doença virótica que mata grande porcentagem dos cães infectados. Inversamente, muitos animais são resistentes ou até mesmo imunes a muitas doenças humanas, como a poliomielite, caxumba, cólera humana, sarampo e sífilis, que são debilitantes ou até letais para os seres humanos.

IMUNIDADE ADQUIRIDA (ADAPTATIVA)

Além da imunidade inata generalizada, o corpo humano tem a capacidade de desenvolver imunidade específica extremamente potente contra agentes invasores individuais como bactérias, vírus e toxinas letais e até mesmo tecidos estranhos de outros animais. Essa capacidade é chamada *imunidade adquirida ou adaptativa.* A imunidade adquirida é causada por sistema imune especial formador de anticorpos e/ou linfócitos ativados que atacam e destroem organismos invasores específicos ou toxinas. Este Capítulo discute esse mecanismo de imunidade adquirida e algumas de suas reações associadas — especialmente as alergias.

A imunidade adquirida confere, em geral, um grau de proteção extrema. Por exemplo, certas toxinas, como a toxina botulínica paralítica ou a toxina tetanizante do tétano, podem ser inativadas em doses superiores a 100.000 vezes a quantidade que seria letal sem imunidade. Por esse motivo, o processo de tratamento, conhecido como *imunização,* é tão importante na proteção de seres humanos contra doenças e contra toxinas como será explicado mais adiante no curso deste Capítulo.

TIPOS BÁSICOS DE IMUNIDADE ADQUIRIDA — HUMORAL E MEDIADA POR CÉLULAS

No corpo, ocorrem dois tipos básicos e aliados de imunidade adquirida. Em um deles, o corpo desenvolve anticorpos circulantes, que são moléculas de globulina no plasma sanguíneo, capazes de atacar o agente invasor. Esse tipo de imunidade é chamado *imunidade humoral* ou *imunidade das células B* (porque os linfócitos B produzem os anticorpos). O segundo tipo de imunidade adquirida é dependente da formação de grande número de *linfócitos T ativados*, especialmente produzidos nos linfonodos para destruir o agente estranho. Esse tipo de imunidade é chamado *imunidade mediada por células* ou *imunidade das células T* (porque os linfócitos ativados são linfócitos T). Veremos em breve que os anticorpos e os linfócitos ativados são formados nos tecidos linfoides do corpo. Vamos discutir o início do processo imune pelos *antígenos*.

AMBOS OS TIPOS DE IMUNIDADE ADQUIRIDA SÃO INICIADOS POR

ANTÍGENOS

Como a imunidade adquirida não se desenvolve antes da invasão por micro-organismo ou toxina estranha, está claro que o organismo deve ter algum mecanismo de reconhecimento dessa invasão. Cada toxina ou cada tipo de micro-organismo quase sempre contém um ou mais compostos químicos específicos que são diferentes de todos os outros compostos. Em geral, esses compostos são proteínas ou grandes polissacarídeos e são eles que desencadeiam a imunidade adquirida. Essas substâncias são chamadas *antígenos* (do inglês, *anti*body *gen*erations, geradores de anticorpos).

Para que a substância seja antigênica, ela deve ter alto peso molecular, de 8.000 ou mais. Além disso, o processo de antigenicidade depende usualmente de grupos moleculares que recorrem de forma regular, chamados *epítopos*, na superfície das grandes moléculas. Esse fator explica, também, porque proteínas e grandes polissacarídeos são quase sempre antigênicos, já que essas substâncias apresentam tais características estereoquímicas.

OS LINFÓCITOS SÃO RESPONSÁVEIS PELA IMUNIDADE ADQUIRIDA

A imunidade adquirida é produto dos linfócitos do corpo. Em pessoas com ausência genética de linfócitos ou cujos linfócitos tenham sido destruídos por radiação ou produtos químicos, nenhuma imunidade adquirida pode desenvolver-se. Poucos dias após nascer tal pessoa morre por infecção bacteriana fulminante, a menos que seja tratada com medidas heroicas. Assim, fica claro que os linfócitos são essenciais para a sobrevida do ser humano.

Os linfócitos ficam situados, em maior número, nos linfonodos, mas também se encontram em tecidos linfoides especiais como no baço, nas áreas submucosas do trato gastrointestinal, no timo e na medula óssea. O tecido linfoide se distribui vantajosamente pelo corpo para interceptar micro-organismos invasores ou toxinas, antes que possam se disseminar.

Na maioria dos casos, o agente invasor primeiramente penetra nos líquidos teciduais e depois é transportado para linfonodos ou outros tecidos linfoides pelos vasos linfáticos. Por exemplo, o tecido linfoide das paredes gastrointestinais é exposto imediatamente aos antígenos que invadem o intestino. O tecido linfoide da garganta e da faringe (as tonsilas e as adenoides) está bem localizado para interceptar antígenos que entram pelo trato respiratório superior. O tecido linfoide nos linfonodos é exposto aos antígenos que invadem os tecidos periféricos do corpo, e o tecido linfoide do baço, do timo e da medula óssea tem participação específica na interceptação dos agentes antigênicos que tenham conseguido chegar ao sangue circulante.

Os Linfócitos T e B Promovem a Imunidade "Mediada por Células" ou a Imunidade "Humoral". Apesar de a maioria do tecido linfoide normal se assemelhar, quando estudado sob o microscópio, essas células se dividem distintivamente em duas grandes populações. Uma das

populações, os linfócitos T, é a responsável pela formação de linfócitos ativados que proporcionam a imunidade “mediada por células”, e a outra população, os linfócitos B, é a responsável pela formação de anticorpos que promovem a imunidade “humoral”.

Os dois tipos de linfócitos são derivados, originalmente no embrião, de *células-tronco hematopoéticas pluripotentes* que formam *células progenitoras* como um dos mais importantes descendentes, à medida que se diferenciam. Quase todos os linfócitos formados terminam, com o passar do tempo, no tecido linfoide, mas antes disso eles se diferenciam ainda mais ou são “pré-processados” dos seguintes modos.

As células progenitoras linfoides que se destinam a eventualmente formar linfócitos T ativados migram primeiramente para o timo, onde são pré-processadas, e por isso são chamadas linfócitos “T”, para designar o papel do timo. Elas são responsáveis pela imunidade mediada por células.

A outra população de linfócitos — os linfócitos B, destinados a formar anticorpos — é pré-processada no fígado, durante a parte média da gestação, e na medula óssea, no final da vida fetal e logo após o nascimento. Essa população celular foi inicialmente identificada em aves que têm um órgão de pré-processamento especial, chamado *bursa de Fabricius*. Por esse motivo, esses linfócitos são chamados linfócitos “B”, para indicar o papel da bursa, sendo responsáveis pela imunidade humoral. A **Figura 35-1** mostra os dois sistemas de linfócitos para a formação, respectivamente, dos linfócitos T ativados (1); e dos anticorpos (2).

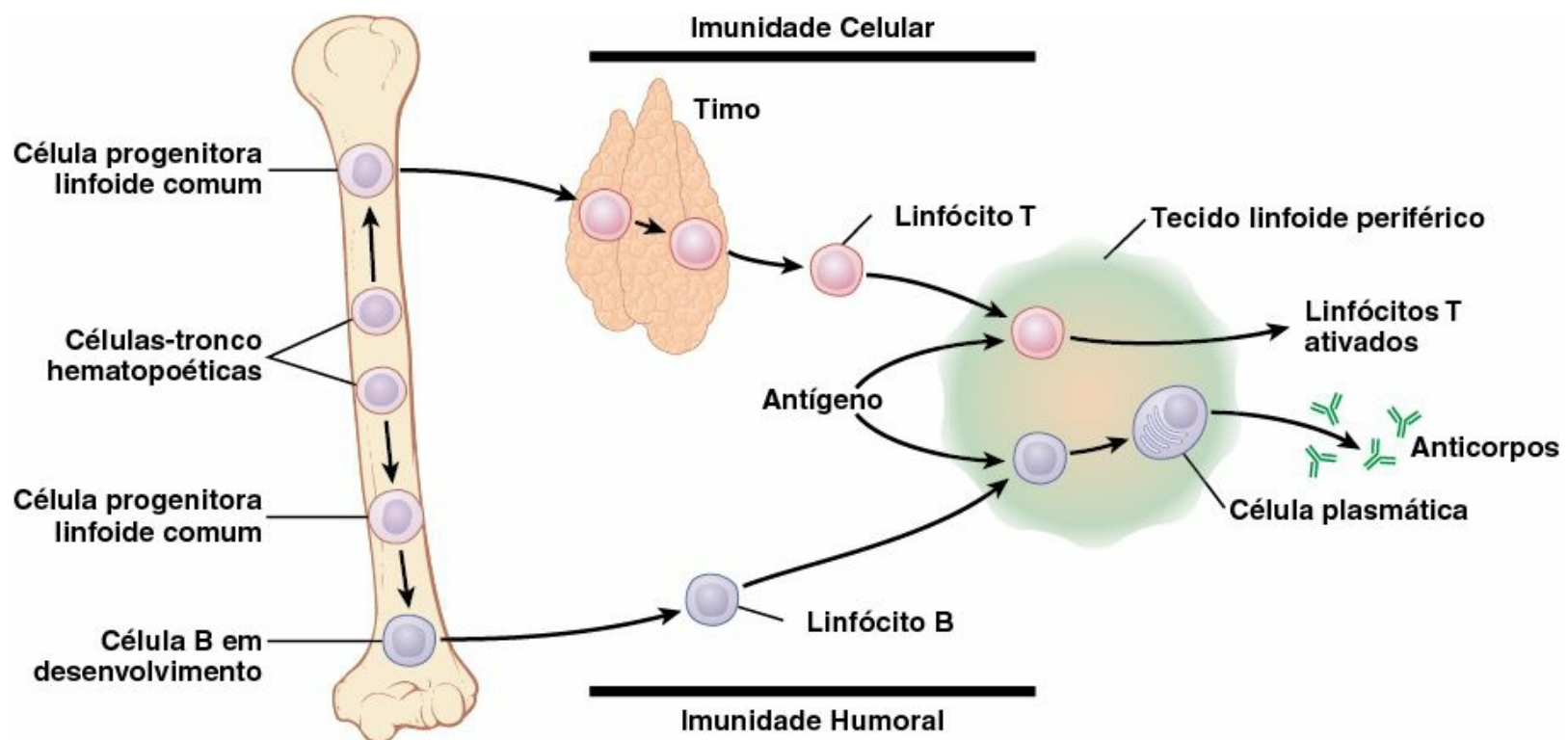



Figura 35-1. Formação de anticorpos e linfócitos sensibilizados por um linfonodo em resposta aos antígenos. Esta figura também mostra a origem dos linfócitos tímicos (*T*) e bursais (*B*) que, respectivamente, são responsáveis pelos processos imunes mediados por células e humorais.

PRÉ-PROCESSAMENTO DOS LINFÓCITOS T E B

Apesar de os linfócitos do corpo se originarem de *células-tronco comprometidas com linfócitos* do embrião, essas células-tronco propriamente ditas são incapazes de formar, de modo direto, linfócitos T ativados ou anticorpos. Antes disso, elas devem se diferenciar ainda mais nas áreas de processamento apropriadas como descrito a seguir.

A Glândula do Timo Processa os Linfócitos T. Os linfócitos T, após sua origem na medula óssea, migram primeiramente para o timo. Aí eles se dividem rapidamente e ao mesmo tempo desenvolvem diversidade extrema para reagir contra diferentes antígenos específicos. Ou seja, um linfócito tímico desenvolve reatividade específica contra um antígeno e depois o linfócito seguinte desenvolve especificidade contra outro antígeno. Esse processo continua até que existam milhares de tipos diferentes de linfócitos tímicos com reatividades específicas contra muitos milhares de antígenos diferentes. Esses tipos diferentes de linfócitos T pré-processados em seguida deixam o timo e se disseminam, por meio do sangue, alojando-se nos tecidos linfoides localizados em todo o corpo.

O timo assegura também que qualquer linfócito T que deixe o timo não vai reagir contra as proteínas ou com outros antígenos presentes nos tecidos do próprio corpo da pessoa; caso contrário, os linfócitos T seriam letais para seu próprio organismo em questão de dias. O timo seleciona quais linfócitos T serão liberados, misturando-os inicialmente com quase todos os “autoantígenos” específicos dos tecidos corporais do indivíduo. Se um linfócito T reagir, ele é destruído e fagocitado, em vez de ser liberado, o que acontece com até 90% das células. Assim, as células que são, por fim, liberadas são as que não reagem contra os próprios antígenos do corpo — elas só reagem contra antígenos externos, como os de bactéria, de toxina ou mesmo com tecido transplantado de outra pessoa.

A maior parte do pré-processamento dos linfócitos T no timo ocorre pouco antes do nascimento da criança e durante alguns meses após seu nascimento. Depois desse período, a remoção do timo diminui (mas não elimina) o sistema imune linfocítico T. Entretanto, a remoção do timo meses antes do nascimento pode impedir o desenvolvimento de toda a imunidade celular. Como esse tipo celular de imunidade é o principal responsável pela rejeição de órgãos transplantados, como o coração e o rim, pode ser feito transplante de órgão com muito menor probabilidade de rejeição se o timo for removido em período razoável de tempo, antes de seu nascimento.

O Fígado e a Medula Óssea Pré-processam os Linfócitos B. No ser humano, os linfócitos B são pré-processados no fígado, durante a metade da vida fetal, e na medula óssea, ao final da vida fetal e após o nascimento. Os linfócitos B são diferentes dos linfócitos T por dois motivos: primeiro, em vez de todas as células desenvolverem reatividade contra o antígeno, como ocorre nos linfócitos

T, os linfócitos B secretam ativamente *anticorpos* que são os agentes reativos. Esses agentes são grandes moléculas proteicas, capazes de se combinar e destruir a substância antigênica, como discutido adiante em mais detalhes e no Capítulo 34. Segundo, os linfócitos B apresentam diversidade ainda maior do que a dos linfócitos T, consequentemente, formando muitos milhões de tipos de anticorpos dos linfócitos B, com diferentes reatividades específicas. Depois do processamento, os linfócitos B, como os linfócitos T, migram para o tecido linfoide de todo o corpo, onde se alojam próximo, mas com certo distanciamento, das áreas de linfócitos T.

LINFÓCITOS T E ANTICORPOS DOS LINFÓCITOS B REAGEM DE MODO ALTAMENTE ESPECÍFICO CONTRA ANTÍGENOS ESPECÍFICOS — O PAPEL DOS CLONES DE LINFÓCITOS

Quando antígenos específicos entram em contato com linfócitos T e B no tecido linfoide, certos linfócitos T são ativados para formar células T ativadas, e certos linfócitos B são ativados para formar anticorpos. As células T ativadas e os anticorpos, por sua vez, reagem de forma muito específica contra os tipos particulares de antígenos que desencadearam seu desenvolvimento. O mecanismo dessa especificidade é o seguinte.

Milhões de Tipos Específicos de Linfócitos São Armazenados no Tecido Linfoide. Milhões de tipos diferentes de linfócitos B pré-formados e de linfócitos T formados, capazes de formar tipos de anticorpos ou células T muito específicos, foram armazenados no tecido linfático, como explicado anteriormente. Cada um desses linfócitos pré-formados é capaz de formar somente um tipo de anticorpo ou um tipo de célula T, com tipo único de especificidade, e apenas o tipo específico de antígeno pode ativá-lo. Assim que o linfócito específico é ativado por seu antígeno ele se reproduz de forma muito ampla, formando números imensos de linfócitos duplicadores (**Figura 35-2**). Se esse for linfócito B, sua progênie, eventualmente, secretará o tipo específico de anticorpo que, a seguir, vai circular pelo corpo. Se for linfócito T, sua progênie será formada por células T especificamente sensibilizadas que serão liberadas na linfa e depois levadas para o sangue, circulando por todos os líquidos teciduais, retornando à linfa, algumas vezes percorrendo esse circuito durante meses ou anos.

Todos os diferentes linfócitos que são capazes de formar anticorpo ou célula T específicos são referidos como um *clone de linfócitos*. Ou seja, os linfócitos em cada clone são idênticos e derivados originariamente de um ou de alguns dos linfócitos iniciais de seu tipo específico.

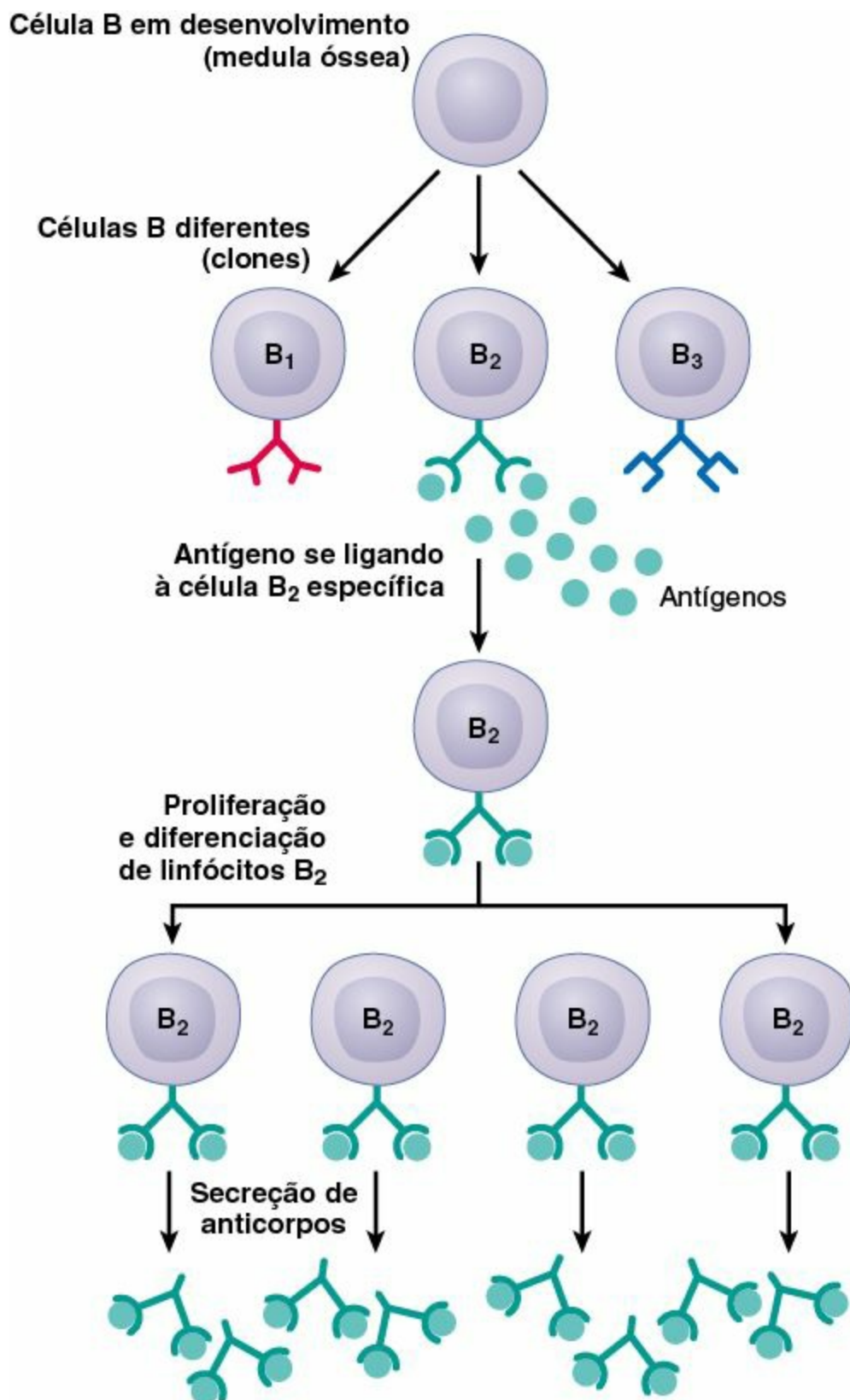



Figura 35-2. O antígeno só ativa os linfócitos que tenham receptores na superfície das células que sejam complementares e reconheçam o antígeno específico. Há milhões de clones distintos de linfócitos (mostrados como *B1*, *B2* e *B3*). Quando o clone de linfócitos (neste exemplo, *B2*) é ativado por seu antígeno, ele se reproduz, formando grande número de linfócitos duplicados que em seguida secretam anticorpos.

ORIGEM DOS DIVERSOS CLONES DE LINFÓCITOS

Somente centenas a alguns milhares de genes codificam os milhões de tipos diferentes de anticorpos e de linfócitos T. De início, era um mistério como seria possível que tão poucos genes codificassem

os milhões de especificidades diferentes de anticorpos ou das células T que poderiam ser produzidas pelo tecido linfoide. Esse mistério já foi desvendado.

Para a formação de cada tipo de célula T ou B, o gene completo nunca está nas células-tronco originais, de onde as células imunes funcionais se diferenciam. Ao contrário, só são identificados e “segmentos do gene” — na verdade, centenas de tais segmentos — mas não o gene completo. Durante o pré-processamento das respectivas células de linfócitos T e B, esses segmentos do gene se misturam em combinações aleatórias, formando, assim, por fim, os genes completos.

Como existem várias centenas de segmentos de genes, bem como milhões de diferentes combinações, nas quais, esses segmentos podem ser dispostos nas células, podem-se compreender os milhões de células com tipos celulares diversos que podem ocorrer. Para cada linfócito T ou B funcional que, finalmente, é formado, a estrutura gênica só codifica a especificidade antigênica. Essas células, quando maduras, se tornam células T e B extremamente específicas, que se disseminam e povoam o tecido linfoide.

Mecanismo para Ativar um Clone de Linfócitos

Cada clone de linfócitos é responsável por somente tipo único de antígeno (ou por vários antígenos semelhantes, com quase as mesmas características estereoquímicas). O motivo para que isso ocorra é o seguinte: no caso dos linfócitos B, cada um deles tem, na membrana de superfície celular, cerca de 100.000 moléculas de anticorpos que devem reagir, de forma específica, com apenas um tipo específico de antígeno. Portanto, quando o antígeno apropriado aparece, ele se liga imediatamente ao anticorpo na membrana celular; isso causa o processo de ativação que descreveremos em mais detalhes adiante. No caso dos linfócitos T, moléculas similares aos anticorpos, chamadas *proteínas receptoras de superfície* (ou *marcadores de células T*), estão localizadas na superfície da membrana da célula T, e elas também são muito específicas para um antígeno ativador especificado. Assim, um antígeno só estimula as células que têm receptores complementares para o antígeno e já estão comprometidas a responder a ele.

Papel dos Macrófagos no Processo de Ativação. Além dos linfócitos nos tecidos linfoides, literalmente milhões de macrófagos também estão nos mesmos tecidos. Esses macrófagos revestem os sinusoides dos linfonodos, do baço e dos outros tecidos linfoides, ficando em aposição a muitos linfócitos dos linfonodos. A maioria dos micro-organismos invasores é fagocitada primeiro, e parcialmente digerida pelos macrófagos, e os produtos antigênicos são liberados no citosol do macrófago. Os macrófagos, a seguir, passam esses antígenos pelo contato direto célula a célula para os linfócitos, causando ativação dos clones linfocíticos especificados. Os macrófagos, além disso, secretam substância ativadora especial que promove crescimento ainda maior e a reprodução de

leucócitos específicos. Essa substância é chamada *interleucina 1*.

Participação das Células T na Ativação dos Linfócitos B. A maioria dos antígenos ativa, ao mesmo tempo, os linfócitos T e os linfócitos B. Algumas das células T que são formadas, chamadas *células T auxiliares*, secretam substâncias específicas (coletivamente, chamadas *linfocinas*) que ativam os linfócitos B específicos. Na verdade, sem o auxílio dessas células T auxiliares, a quantidade de anticorpos formada pelos linfócitos B seria usualmente pequena. Voltaremos a discutir essa relação cooperativa entre as células T auxiliares e as células B quando tivermos a oportunidade de descrever o sistema de imunidade das células T.

ATRIBUTOS ESPECÍFICOS DO SISTEMA DOS LINFÓCITOS B — A IMUNIDADE HUMORAL E OS ANTICORPOS

Formação dos Anticorpos pelos Plasmócitos. Antes da exposição ao antígeno específico, os clones dos linfócitos B permanecem inativos no tecido linfoide. Com a chegada de antígeno estranho, os macrófagos no tecido linfoide fagocitam o antígeno e o apresentam para os linfócitos B adjacentes. Além disso, o antígeno é apresentado às células T ao mesmo tempo, sendo formadas células T auxiliares ativadas. Essas células auxiliares contribuem também para a extrema ativação dos linfócitos B, como discutido mais adiante.

Os linfócitos B específicos para o antígeno imediatamente se dilatam, tomando a aparência de *linfoblastos*. Alguns dos linfoblastos se diferenciam ainda mais para formar *plasmablastos*, que são precursores dos plasmócitos. Nos plasmablastos, o citoplasma se expande e o retículo endoplasmático rugoso prolifera. A seguir, os plasmablastos começam a se duplicar a cada 10 horas por cerca de nove divisões, gerando, em 4 dias, a população total de aproximadamente 500 células para cada plasmablasto original. A seguir, o plasmócito maduro passa a produzir anticorpos de gamaglobulina, em velocidade extremamente rápida — cerca de 2.000 moléculas por segundo, para cada plasmócito. Por sua vez, esses anticorpos são secretados para a linfa e levados para o sangue circulante. Esse processo continua durante dias ou semanas, até que ocorram exaustão e morte do plasmócito.

A Formação das Células de "Memória" Exarceba as Respostas dos Anticorpos a uma Exposição Subsequente aos Antígenos. Alguns dos linfócitos formados pela ativação de clone de linfócitos B não se diferenciam em plasmócitos, mas formam, na verdade, número moderado de novos linfócitos B semelhantes aos do clone original. Em outras palavras, a população de células B que especificamente ativou o clone aumenta e os novos linfócitos B se juntam aos linfócitos originais do mesmo clone. Eles circulam por todo o corpo, para ocupar todo o tecido linfoide; entretanto, em termos imunológicos, eles permanecem inativados até que sejam novamente

acionados por nova exposição ao mesmo antígeno. Esses linfócitos são referidos como *células de memória*. A exposição subsequente ao mesmo antígeno vai provocar resposta mais rápida e mais intensa de anticorpos, já que existem muito mais células de memória do que os linfócitos B originais do clone específico.

A **Figura 35-3** mostra as diferenças entre a resposta primária para a formação de anticorpos, que ocorre na primeira exposição ao antígeno específico, e a resposta secundária que acontece após a segunda exposição ao mesmo antígeno. Observe o retardo de uma semana para o aparecimento da primeira resposta, sua baixa potência e sua curta duração. A resposta secundária, por sua vez, começa rapidamente após a exposição ao antígeno (geralmente, em horas), é muito mais potente e forma anticorpos por muitos meses, em vez de por somente algumas semanas. A potência elevada e a duração da resposta secundária explicam porque a imunização é produzida usualmente pela injeção do antígeno em várias doses, a intervalos de semanas ou meses entre as injeções.

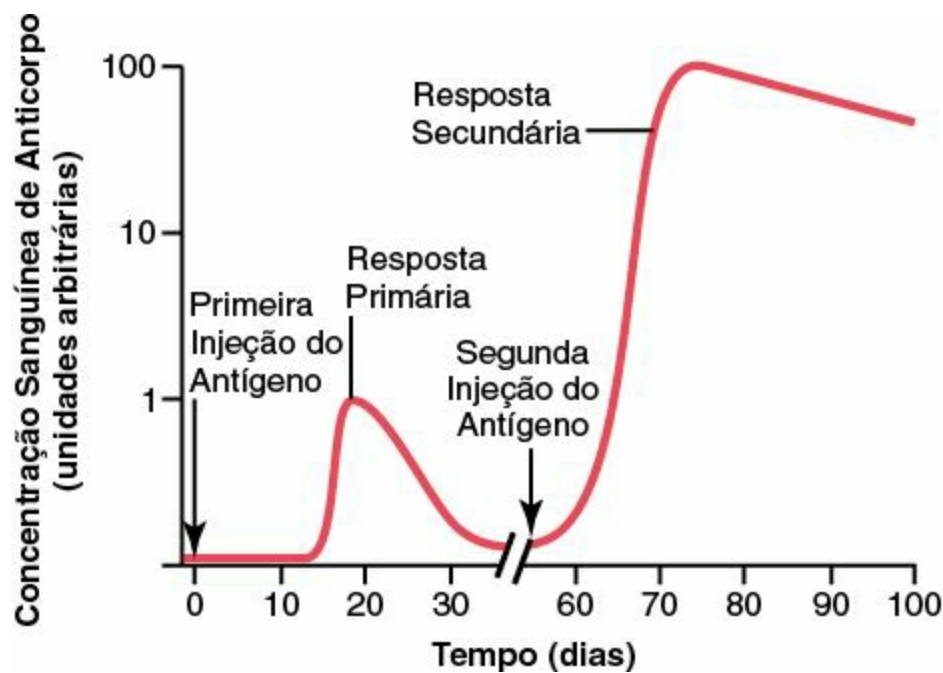



Figura 35-3. Decurso temporal da resposta dos anticorpos no sangue circulante à injeção primária de antígeno e à injeção secundária alguns meses mais tarde.

Natureza dos Anticorpos

Os anticorpos são gamaglobulinas, chamadas *imunoglobulinas* (abreviadas como *Ig*), apresentando pesos moleculares entre 160.000 e 970.000. Eles, em geral, constituem cerca de 20% das proteínas do plasma.

Todas as imunoglobulinas são formadas por combinações de *cadeias de peptídeos leves* e *pesadas*. A maioria é a combinação de duas cadeias leves e duas pesadas, como mostrado na **Figura 35-4**. Entretanto, algumas das imunoglobulinas são combinações de até 10 cadeias pesadas e 10 cadeias leves, dando origem às imunoglobulinas de alto peso molecular. Além disso, em todas as

imunoglobulinas, cada cadeia pesada está em paralelo com uma cadeia leve em uma de suas extremidades, formando um par pesado-leve, e sempre existe, pelo menos, de 2 a 10 desses pares em cada molécula de imunoglobulina.

A **Figura 35-4** mostra a área ovalada marcada como a extremidade designada de cada cadeia leve e pesada, a chamada *porção variável*; o restante de cada cadeia é designado como *porção constante*. A porção variável é diferente para cada especificidade do anticorpo, e é essa porção que se liga, especificamente, ao tipo particular de antígeno. A porção constante do anticorpo determina outras propriedades do anticorpo, estabelecendo fatores como a mobilidade do anticorpo pelos tecidos, a aderência às estruturas específicas nos tecidos, a fixação ao complexo do complemento, a facilidade com a qual os anticorpos passam através das membranas e outras propriedades biológicas do anticorpo. A combinação de ligações não covalentes e covalentes (pontes de dissulfeto) mantém unidas as cadeias leves e pesadas.

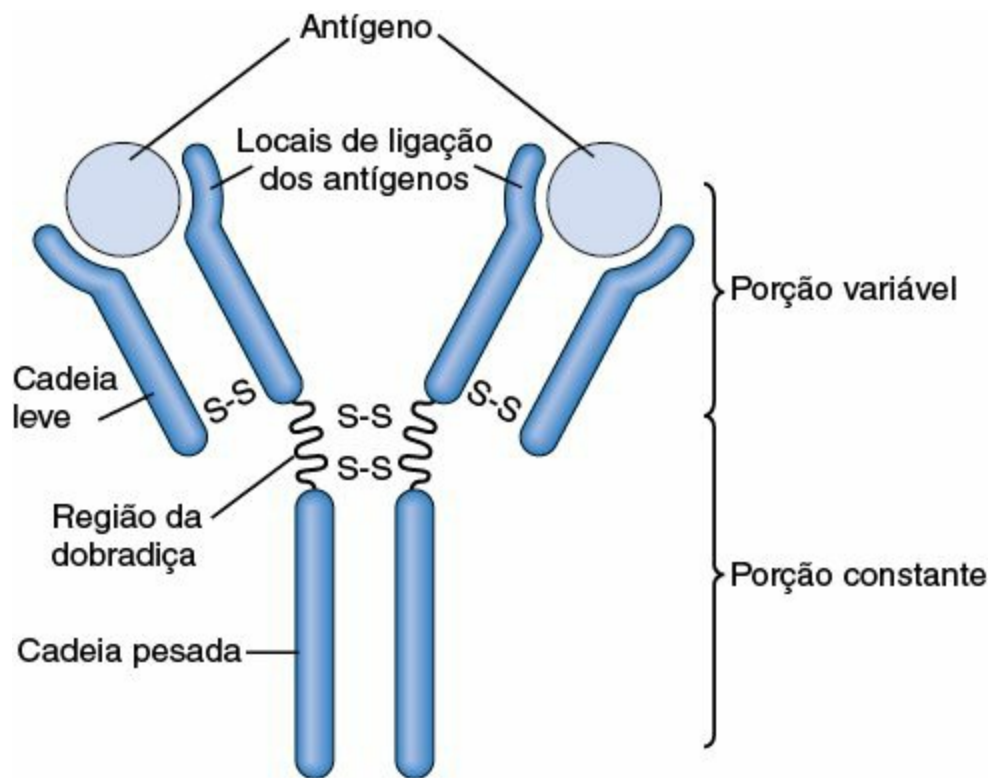



Figura 35-4. Estrutura do anticorpo IgG típico, mostrando que é composto por duas cadeias de polipeptídeos pesados e duas cadeias de polipeptídeos leves. O antígeno se liga em dois locais diferentes nas porções variáveis das cadeias.

Especificidade dos Anticorpos. Cada anticorpo é específico para antígeno determinado; essa especificidade é causada por sua organização estrutural única dos aminoácidos nas porções variáveis das cadeias leve e pesada. A organização dos aminoácidos tem forma estérica diferente para cada especificidade antigênica, de modo que quando o antígeno entra em contato com ele vários grupos prostéticos do antígeno se ajustam à imagem especular dos anticorpos, permitindo ligação rápida e firme entre o anticorpo e o antígeno. Quando o anticorpo é muito específico, existem tantos locais de ligação que a conjugação antígeno-anticorpo é extremamente forte, sendo mantida por (1)

ligação hidrofóbica; (2) ligação por hidrogênio; (3) atrações iônicas; e (4) forças de van der Waals. Essa conjugação também obedece à lei termodinâmica da ação das massas.

$$K_a = \frac{\text{Concentração do antígeno-anticorpo ligado}}{\text{Concentração do anticorpo} \times \text{Concentração do antígeno}}$$

K_a é designada como *constante de afinidade*, sendo medida da força da ligação entre o anticorpo e o antígeno.

Note, especialmente na **Figura 35-4**, que existem dois locais variáveis no anticorpo ilustrado para a fixação dos antígenos, tornando esse tipo de anticorpo bivalente. Pequena proporção dos anticorpos, consistindo em combinações de até 10 cadeias leves e 10 cadeias pesadas, tem cerca de 10 locais de ligação.

Cinco Classes Gerais de Anticorpos. Existem cinco classes gerais de anticorpos respectivamente designadas *IgM, IgG, IgA, IgD* e *IgE*. "Ig" é a abreviação de imunoglobulina e as cinco letras designam as classes respectivas.

Na limitada discussão deste Capítulo, duas dessas classes de anticorpos têm importância particular: a IgG, anticorpo bivalente, formando aproximadamente 75% dos anticorpos da pessoa normal, e IgE, que é apenas pequena porcentagem dos anticorpos mas que está especificamente envolvida nas alergias. A classe IgM também é interessante, pois grande parte dos anticorpos formados durante a resposta primária é desse tipo. Esses anticorpos têm 10 locais de ligação, o que os tornam extremamente efetivos na proteção do corpo contra invasores, mesmo que não existam muitos anticorpos IgM.

Mecanismos de Ação dos Anticorpos

Os anticorpos atuam na proteção do corpo contra agentes invasores de duas formas: (1) pelo ataque direto ao invasor; e (2) pela ativação do "sistema do complemento", dotado de diversos meios para destruir o invasor.

Ação Direta dos Anticorpos sobre os Agentes Invasores. A **Figura 35-5** mostra anticorpos (ilustrados como as barras vermelhas em formato de Y) reagindo com os antígenos (ilustrados como os objetos coloridos). Devido à natureza bivalente dos anticorpos e aos múltiplos locais antigênicos presentes na maioria dos agentes invasores, os anticorpos podem ativar o agente invasor de várias formas:

1. Aglutinação, na qual múltiplas partículas grandes, com antígenos em suas superfícies, como as bactérias ou hemácias, são unidas formando grumos.

2. Precipitação, na qual o complexo molecular do antígeno solúvel (como a toxina do tétano) e os anticorpos ficam tão grandes que se tornam insolúveis e precipitam.
3. Neutralização, na qual os anticorpos cobrem os locais tóxicos do agente antigênico.
4. Lise, na qual anticorpos potentes, ocasionalmente, são capazes de atacar, de modo direto, as membranas dos agentes celulares, causando sua ruptura.

Essas ações diretas dos anticorpos, não são suficientemente fortes para ter papel primordial na proteção do corpo contra o invasor. A maior parte dessa proteção decorre dos efeitos amplificadores do sistema do complemento, descrito a seguir.

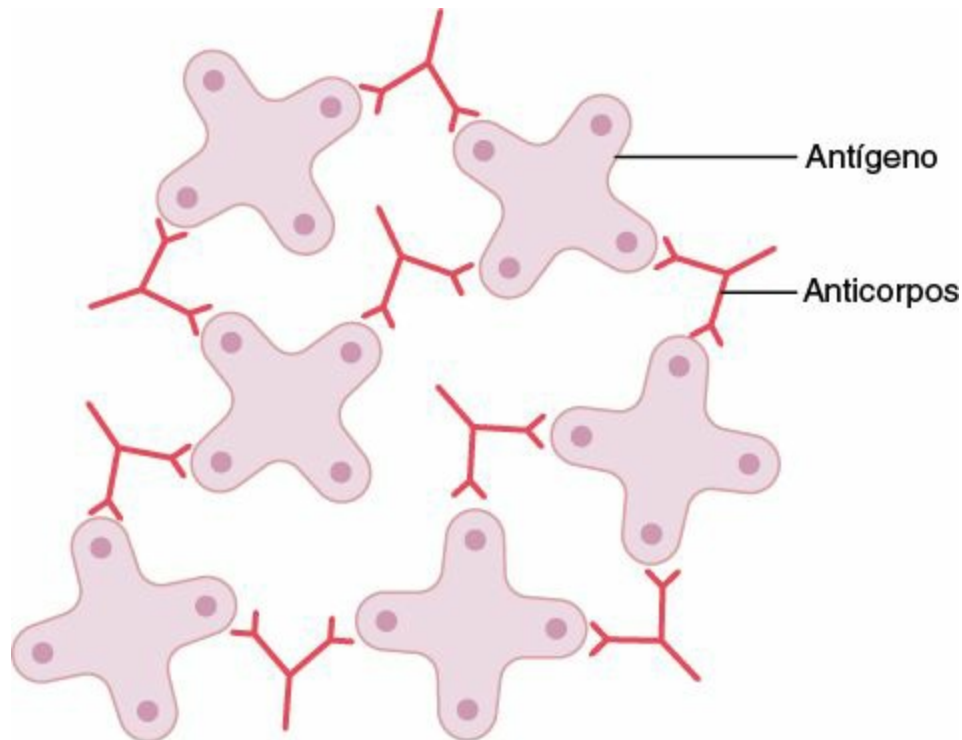



Figura 35-5. Ligação das moléculas de antígenos entre si feita por anticorpos bivalentes.

SISTEMA DE COMPLEMENTO PARA A AÇÃO DE ANTICORPOS

"Complemento" é o nome coletivo que descreve o sistema de cerca de 20 proteínas, muitas das quais precursoras de enzimas. Os principais atores desse sistema são 11 proteínas designadas de C1 a C9, B e D, como mostrado na **Figura 35-6**. Todas essas proteínas estão normalmente nas proteínas plasmáticas, além de entre as proteínas que vazam dos capilares para os espaços teciduais. As precursoras de enzimas nas condições normais estão inativas, mas podem ser ativadas pela chamada *via clássica*.

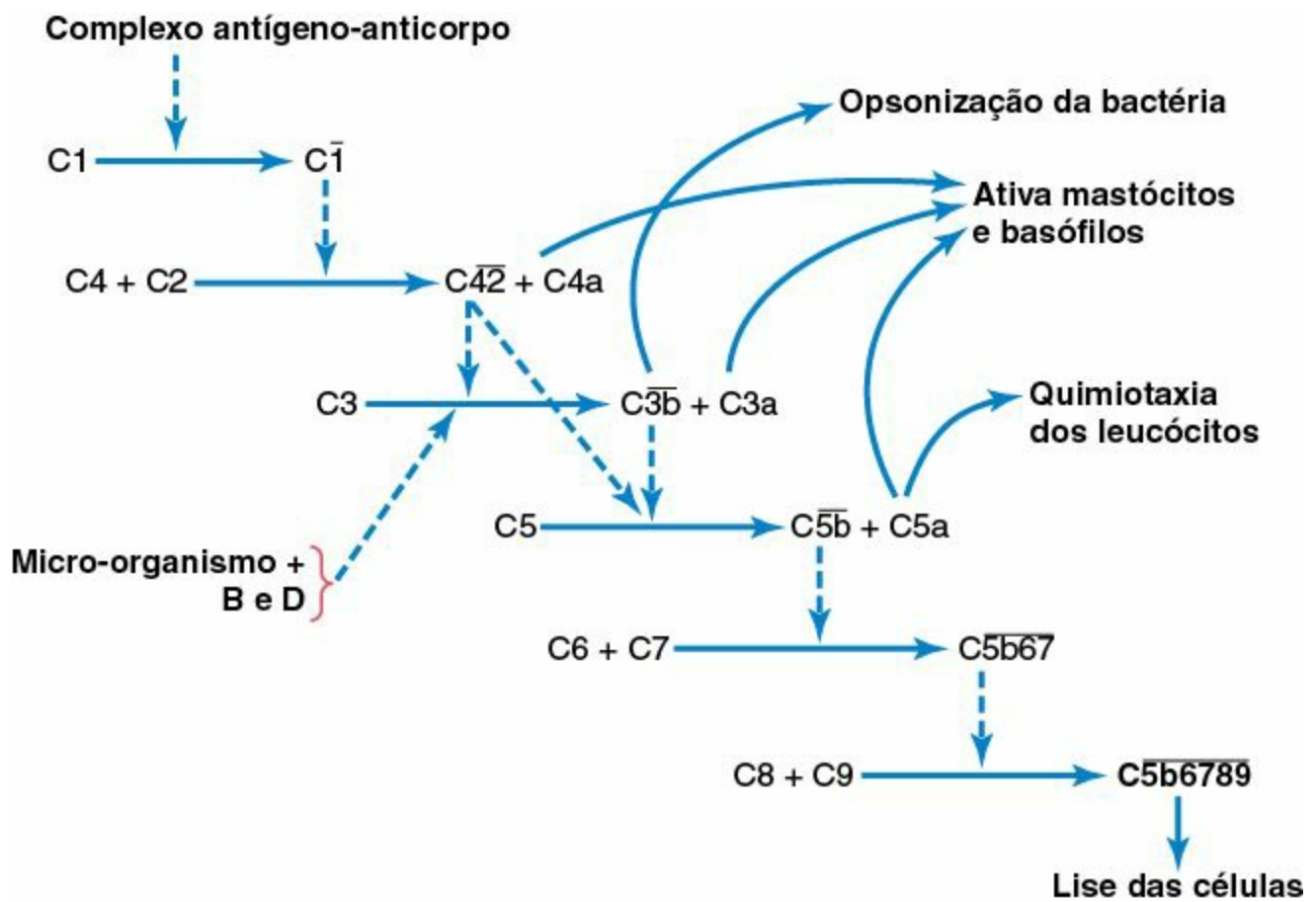



Figura 35-6. Cascata de reações durante a ativação da via clássica do complemento.

Via Clássica. A via clássica é desencadeada por uma reação antígeno-anticorpo. Ou seja, quando o anticorpo se liga a seu antígeno, um local reativo específico na porção "constante" do anticorpo fica descoberto ou "ativado", e essa porção, por sua vez, se liga diretamente à molécula C1 do sistema do complemento, iniciando uma "cascata" de reações sequenciais, como mostrado na **Figura 35-6**, começando pela ativação da própria proenzima C1. As enzimas C1 formadas ativam quantidades, sucessivamente, maiores de enzimas nos estágios finais do sistema, de modo que, a partir do pequeno início, ocorre a reação extremamente grande e "amplificada". Vários produtos finais são formados, como mostrado no lado direito da figura, e muitos desses produtos causam efeitos importantes que ajudam a impedir lesões dos tecidos corporais causada por micro-organismo ou toxina invasora. Entre esses efeitos importantes destacam-se:

1. *Opsonização e fagocitose.* Um dos produtos da cascata do complemento, C3b, ativa com forte intensidade a fagocitose, tanto pelos neutrófilos quanto pelos macrófagos, fazendo com que essas células engolfem as bactérias presas a complexos antígeno-anticorpos. Esse processo é chamado opsonização. Ele com frequência aumenta, por centenas de vezes, o número de bactérias que pode ser destruído.
2. *Lise.* Um dos produtos mais importantes da cascata do complemento é o complexo lítico, que é a combinação de múltiplos fatores do complemento, sendo rotulado como C5b6789. Esse complexo exerce efeito direto de ruptura das membranas celulares das bactérias ou de outros micro-

organismos invasores.

3. *Aglutinação.* Os produtos do complemento também alteram as superfícies dos micro-organismos invasores, fazendo com que fiquem aderidos uns aos outros, promovendo assim sua aglutinação.
4. *Neutralização dos vírus.* As enzimas do complemento e outros produtos do complemento podem atacar as estruturas de alguns vírus, consequentemente, tornando-os não virulentos.
5. *Quimiotaxia.* O fragmento C5a inicia a quimiotaxia dos neutrófilos e macrófagos, fazendo com que grande número desses fagócitos migre para a área tecidual adjacente ao agente antigênico.
6. *Ativação dos mastócitos e basófilos.* Os fragmentos C3a, C4a e C5a ativam os mastócitos e os basófilos, fazendo com que liberem histamina, heparina e várias outras substâncias nos líquidos locais. Essas substâncias, por sua vez, provocam aumento do fluxo sanguíneo local, vazamento elevado de líquido e proteínas plasmáticas para o tecido e outras reações teciduais locais que ajudam a inativar ou a imobilizar o agente antigênico. Os mesmos fatores têm participação importante na inflamação (discutida no Capítulo 34), e na alergia, que discutiremos adiante.
7. *Efeitos inflamatórios.* Além dos efeitos inflamatórios causados pela ativação dos mastócitos e dos basófilos, outros produtos do complemento contribuem para a inflamação local. Esses produtos fazem com que (1) o fluxo sanguíneo já elevado aumente ainda mais; (2) o vazamento capilar de proteínas elevem ainda mais; e (3) as proteínas do líquido intersticial coagulem nos espaços teciduais, impedindo, assim, o deslocamento do micro-organismo invasor pelos tecidos.

ATRIBUTOS ESPECIAIS DO SISTEMA DOS LINFÓCITOS T — CÉLULAS T ATIVADAS E IMUNIDADE MEDIADA POR CÉLULAS

Liberação de Células T Ativadas pelo Tecido Linfoide e Formação de Células de Memória. Com a exposição ao antígeno apropriado feita pelos macrófagos adjacentes, os linfócitos T do clone de linfócitos específicos proliferam e liberam grande número de células T ativadas de reação específica, de modo semelhante à liberação de anticorpos feita pelas células B ativadas. A principal diferença é que, em vez de liberar anticorpos, células T totalmente ativadas são formadas e liberadas na linfa. Essas células T, então, passam para a circulação e são distribuídas por todo o corpo, passando através das paredes dos capilares para os tecidos, voltando para a linfa e para o sangue, circulando várias vezes pelo corpo, algumas vezes durante meses ou mesmo anos.

Além disso, *células de memória de linfócitos T* são formadas da mesma forma que as células de memória B são formadas no sistema de anticorpos. Ou seja, quando um clone de linfócitos T é ativado por antígeno, muitos dos linfócitos recém-formados são preservados no tecido linfoide para se transformarem em linfócitos T adicionais desse clone específico; de fato, essas células de memória se espalham pelo tecido linfoide de todo o corpo. Portanto, na exposição subsequente ao mesmo antígeno em qualquer local do corpo, a liberação de células T ativadas ocorre de modo muito

mais rápido e potente do que durante a primeira exposição.

Células Apresentadoras de Antígeno, Proteínas MHC e Receptores de Antígenos nos Linfócitos T. As respostas das células T são extremamente específicas para antígenos, como as respostas dos anticorpos das células B, e são pelo menos tão importantes quanto os anticorpos na defesa contra infecções. De fato, as respostas imunes adquiridas, em geral, necessitam da assistência das células T para iniciar o processo, e as células T têm papel importante na eliminação dos patógenos invasores.

Apesar de os linfócitos B reconhecerem antígenos intactos, os linfócitos T só respondem aos antígenos quando eles se ligam às moléculas específicas, chamadas *proteínas MHC*, na superfície das *células apresentadoras de antígenos*, nos tecidos linfoides (**Figura 35-7**). Os três principais tipos de células que apresentam antígenos são os *macrófagos,* os *linfócitos B* e as *células dendríticas*. As células dendríticas, as células apresentadoras de antígenos mais potentes, se localizam em todo o corpo e sua única função conhecida é a de apresentar os antígenos às células T. A interação das proteínas de aderência celular é crítica para permitir a ligação das células T às células apresentadoras de antígenos durante tempo suficiente para que elas se tornem ativadas.

As proteínas MHC são codificadas pelo grande grupo de genes chamado *complexo principal da histocompatibilidade (MHC)*. As proteínas MHC ligam fragmentos de peptídeos das proteínas dos antígenos, que são degradados dentro das células apresentadoras de antígenos e depois transportados para a superfície celular. Existem dois tipos de proteínas MHC: (1) *proteínas MHC I*, que apresentam antígenos para *células T citotóxicas*; e (2) *proteínas MHC II*, que apresentam antígenos para *células T auxiliares*. As funções específicas das células citotóxicas e das células T auxiliares são discutidas adiante.

Os antígenos na superfície das células apresentadoras de antígenos se ligam às moléculas receptoras na superfície das células T, da mesma forma que se ligam aos anticorpos das proteínas plasmáticas. Essas moléculas receptoras são compostas por uma unidade variável semelhante à porção variável do anticorpo humoral, mas sua parte no tronco está firmemente ligada à membrana celular de linfócito T. Existem cerca de 100.000 locais receptores na mesma célula T.

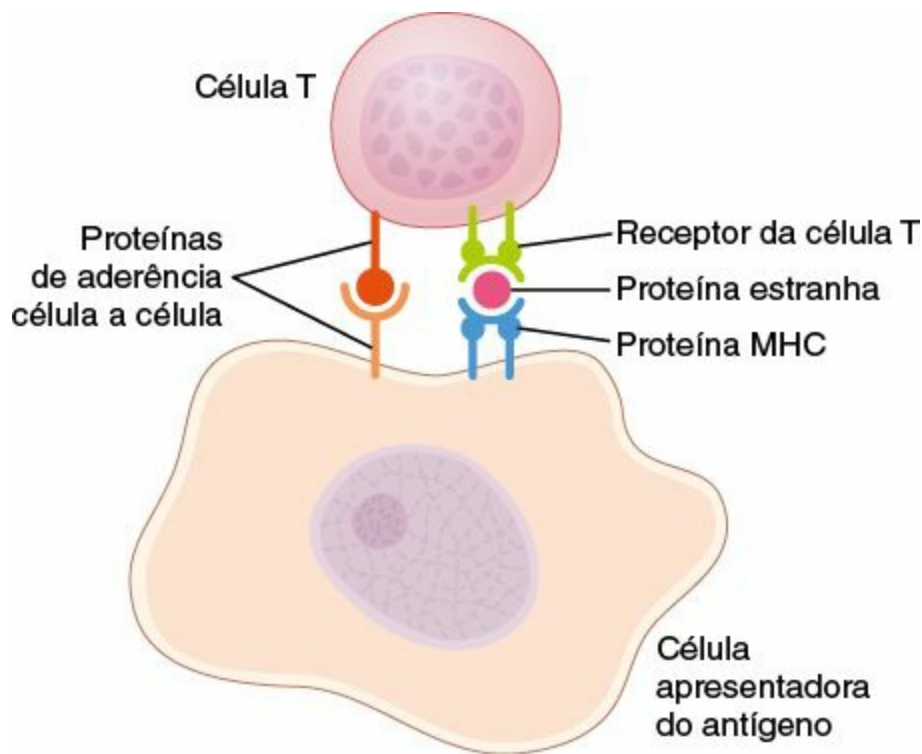



Figura 35-7. A ativação das células T requer a interação dos receptores de células T com o antígeno (proteína estranha) que é transportado para a superfície da célula apresentadora de antígeno por proteína do complexo principal da histocompatibilidade (*MHC*). As proteínas de aderência célula a célula permitem que a célula T se ligue à célula apresentadora de antígeno por tempo suficiente para ser ativada.

VÁRIOS TIPOS DE CÉLULAS T E SUAS DIFERENTES FUNÇÕES

Já está claro que existem vários tipos de células T. Elas são classificadas em três grandes grupos: (1) *células T auxiliares*; (2) *células T citotóxicas*; e (3) *células T supressoras*. As funções de cada uma dessas células são distintas.

Células T Auxiliares São as Células T mais Numerosas

As células T auxiliares são, de longe, as células T mais numerosas, constituindo, em geral, mais de três quartos do total. Como seu nome implica, elas auxiliam as funções do sistema imune e o fazem de várias formas. De fato, elas atuam como as principais reguladoras de todas as funções imunes, como mostrado na **Figura 35-8**. Elas executam essa regulação por meio da formação de série de mediadores proteicos, chamados *linfocinas*, que atuam sobre outras células do sistema imune, bem como sobre as células da medula óssea. Entre as linfocinas mais importantes secretadas pelas células T auxiliares, têm-se:

Interleucina 2
Interleucina 3
Interleucina 4
Interleucina 5
Interleucina 6

Fator estimulante de colônias de monócitos-granulócitos

Interferon-g

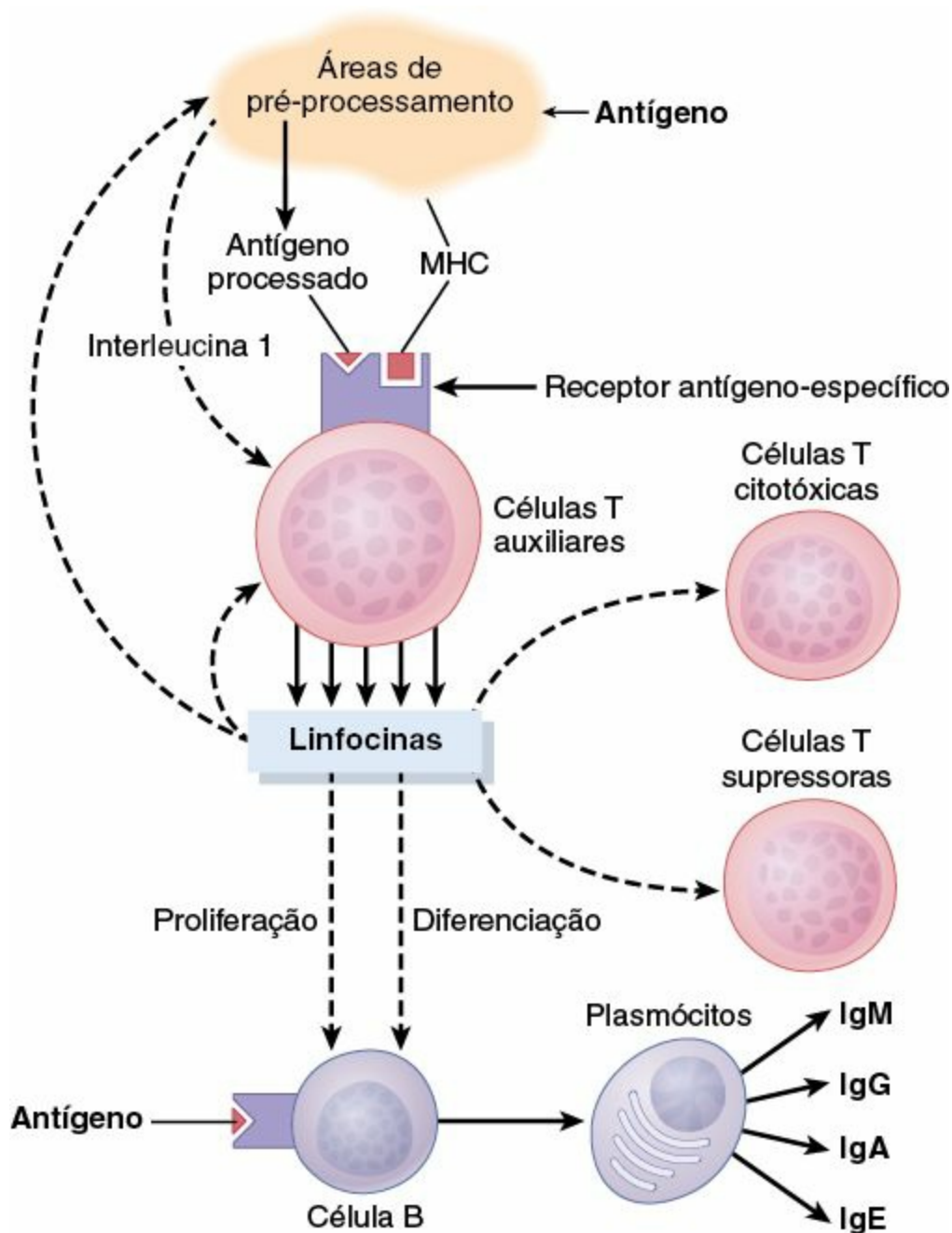



Figura 35-8. Regulação do sistema imune enfatizando o papel central das células T auxiliares. MHC, complexo principal da histocompatibilidade.

Funções Reguladoras Específicas das Linfocinas. Na ausência de linfocinas produzidas pelas células T auxiliares, o restante do sistema imune fica quase paralisado. De fato, são as células T auxiliares que são inativadas ou destruídas pelo *vírus da imunodeficiência humana (HIV),* que deixa o corpo quase totalmente desprotegido contra doenças infecciosas, e assim leva aos efeitos debilitantes e letais da *síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)*. Algumas das funções reguladoras específicas são descritas nas seções seguintes.

Estimulação do Crescimento e Proliferação das Células T Citotóxicas e Supressoras. Na ausência de células T auxiliares, os clones para a produção de células T citotóxicas e supressoras são pouco ativados pela maioria dos antígenos. A linfocina interleucina 2 tem efeito estimulador, especialmente intenso, para o crescimento e a proliferação das células T citotóxicas e supressoras. Além disso, várias outras linfocinas têm efeitos menos potentes.

Estimulação do Crescimento das Células B e Diferenciação para Formar Plasmócitos e Anticorpos. As ações diretas do antígeno para causar o crescimento de células B, a proliferação, a formação de plasmócitos e a secreção de anticorpos também são pouco intensas sem o "auxílio" das células T auxiliares. Quase todas as interleucinas participam da resposta das células B, mas especialmente as *interleucinas 4, 5 e 6*. De fato, essas três interleucinas exercem efeitos tão potentes sobre as células B que são chamadas *fatores estimulantes das células B ou fatores de crescimento das células B*.

Ativação do Sistema de Macrófagos. Os linfócitos também afetam os macrófagos. Primeiro, eles retardam ou interrompem a migração dos macrófagos depois de serem atraídos por quimiotaxia para a área de tecido inflamada, causando grande acúmulo de macrófagos. Segundo, eles ativam os macrófagos para produzir fagocitose mais eficiente, permitindo que eles ataquem e destruam número cada vez maior de bactérias invasoras ou de outros agentes destruidores de tecidos.

Efeito de Feedback Estimulante sobre as Células T Auxiliares. Algumas linfocinas, especialmente a interleucina 2, exercem efeito de *feedback* positivo direto de estimular a ativação das células T auxiliares. Esse *feedback* atua como amplificador, aumentando ainda mais a resposta das células auxiliares, bem como toda a resposta imune contra o antígeno invasor.

As Células T Citotóxicas São Células Killer

A célula T citotóxica é célula de ataque direto, capaz de matar micro-organismos e algumas vezes até mesmo as células do próprio corpo. Por esse motivo, elas são chamadas *células killer*. As proteínas receptoras na superfície das células citotóxicas fazem com que elas se liguem fortemente aos organismos ou às células que contenham o antígeno de ligação específico apropriado. A seguir, elas destroem a célula atacada pelo modo mostrado na **Figura 35-9**. Depois da ligação, a célula T citotóxica secreta proteínas produtoras de orifícios, chamadas *perforinas,* que literalmente perfuram orifícios redondos na membrana da célula atacada. A seguir, o líquido flui do espaço intersticial com muita rapidez para a célula. Além disso, as células T citotóxicas liberam substâncias citotóxicas diretamente nas células atacadas. Quase de imediato essa célula atacada fica muito inchada, dissolvendo-se em pouco tempo.

Especialmente importante, as células *killer* citotóxicas podem se soltar das células vitimadas depois de perfurarem os orifícios e liberarem as substâncias citotóxicas, e seguir em frente, para destruir mais células. Na verdade, algumas dessas células persistem durante meses nos tecidos.

Algumas das células T citotóxicas são especialmente letais para as células dos tecidos que foram invadidas por vírus, porque várias partículas virais ficam retidas nas membranas das células teciduais, atraindo as células T em resposta à antigenicidade virótica. As células citotóxicas também participam, de modo importante, da destruição de células cancerígenas, células cardíacas transplantadas e de outros tipos de células estranhas ao corpo da própria pessoa.

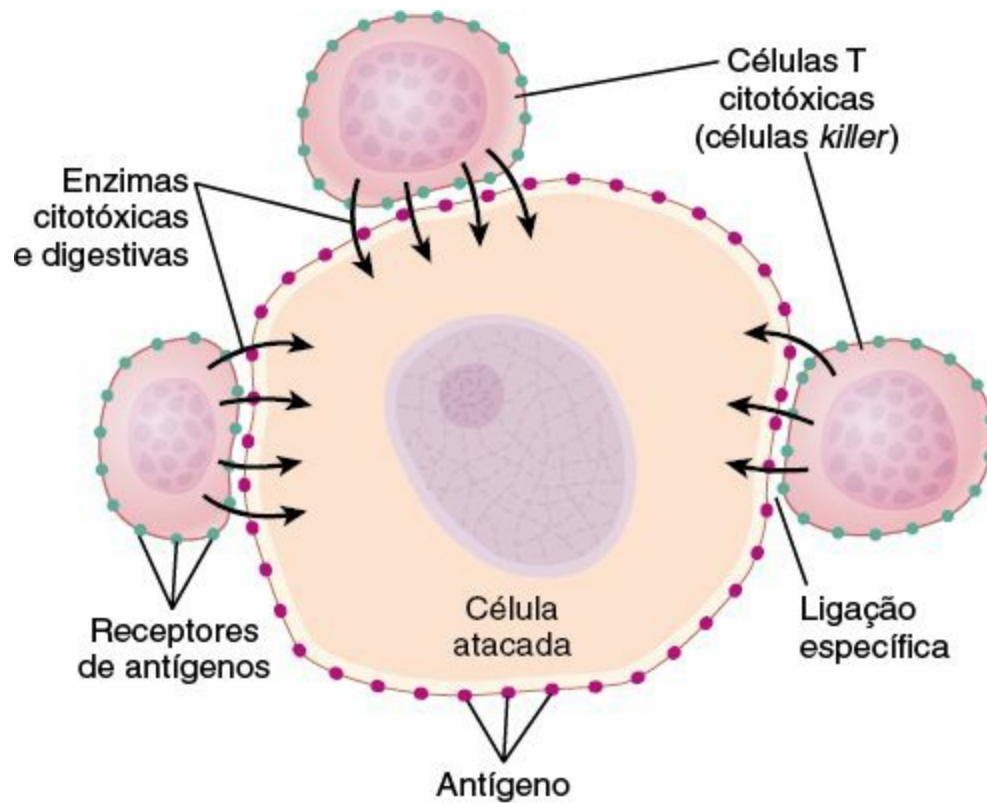



Figura 35-9. Destruição direta de célula invasora pelos linfócitos sensibilizados (células T citotóxicas).

Células T Supressoras

Pouco se sabe sobre as células T supressoras, mas elas são capazes de suprimir as funções tanto das células T citotóxicas quanto das células T auxiliares. Acredita-se que essas funções supressoras sirvam ao propósito de evitar que as células citotóxicas causem reações imunológicas excessivas que possam ser prejudiciais aos tecidos do corpo. Por esse motivo as células supressoras são classificadas, juntamente com as células T auxiliares, como *células T reguladoras*. É provável que o sistema das células T supressoras tenha papel importante na limitação da capacidade do sistema imune de atacar os tecidos da própria pessoa, a chamada *tolerância imune*, discutida na próxima seção.

TOLERÂNCIA DO SISTEMA DE IMUNIDADE ADQUIRIDA AOS TECIDOS DA PRÓPRIA PESSOA — O PAPEL DO PRÉ-PROCESSAMENTO NO TIMO E NA MEDULA ÓSSEA

O processo da imunidade adquirida poderia destruir suas células se a pessoa ficasse imune aos seus próprios tecidos. O mecanismo imune normalmente "reconhece" os tecidos da própria pessoa como sendo diferentes de bactérias e vírus, e o sistema imune dessa pessoa forma poucos anticorpos ou células T ativadas contra seus próprios antígenos.

Grande Parte da Tolerância Resulta da Seleção de Clones durante o Pré-processamento. Acredita-se que grande parte da tolerância se desenvolva durante o pré-processamento dos linfócitos T no timo, e dos linfócitos B na medula óssea. O motivo para essa crença se baseia no fato de que a injeção de antígeno potente em feto, enquanto os linfócitos estão sendo pré-processados nessas duas áreas, impede o desenvolvimento de clones de linfócitos no tecido linfoide que sejam específicos para o antígeno injetado. Experimentos mostraram que linfócitos imaturos específicos no timo, quando expostos ao antígeno potente, tornam-se linfoblásticos, proliferam de forma considerável, e, depois, combinam-se com o antígeno estimulante — acredita-se que esse efeito possa fazer com que essas células sejam destruídas pelas células epiteliais do timo, antes que possam migrar e colonizar o tecido linfoide em todo o corpo.

Também se acredita que durante o pré-processamento dos linfócitos no timo e na medula óssea todos ou a maioria dos clones de linfócitos específicos para atacar as células da própria pessoa se autodestruam, devido à sua exposição continuada aos antígenos do corpo.

Falha do Mecanismo de Tolerância Causa Doenças Autoimunes. Algumas pessoas perdem a tolerância imune a seus próprios tecidos. Isso ocorre, em grande parte, quando a pessoa envelhece. Esse processo, em geral, acontece após a destruição de parte dos tecidos do organismo, o que libera quantidades consideráveis de "autoantígenos" que circulam pelo corpo, presumivelmente ocasionando imunidade adquirida na forma de células T ativadas ou de anticorpos.

Várias doenças específicas resultantes de autoimunidade incluem (1) *febre reumática*, na qual o corpo fica imunizado contra os tecidos nas articulações e no coração, especialmente as válvulas cardíacas, após a exposição a tipo específico de toxina estreptocócica com epítopo em sua estrutura molecular, semelhante à estrutura de alguns dos autoantígenos do próprio corpo da pessoa; (2) um tipo de *glomerulonefrite*, no qual a pessoa fica imunizada contra as membranas basais dos glomérulos; (3) *miastenia grave*, na qual se desenvolve imunidade contra as proteínas receptoras de acetilcolina da junção neuromuscular, provocando paralisia; e (4) *lúpus eritematoso sistêmico (LES)*, no qual a pessoa fica imunizada contra vários tecidos corporais diferentes ao mesmo tempo, doença que causa dano extenso e inclusive morte se o LES for grave.

IMUNIZAÇÃO PELA INJEÇÃO DE ANTÍGENOS

A imunização foi utilizada durante muitos anos para produzir imunidade adquirida contra doenças específicas. A pessoa pode ser imunizada pela injeção de micro-organismos mortos que não sejam mais capazes de causar doença, mas que podem apresentar parte de seus antígenos químicos. Esse tipo de imunização é utilizado para a proteção contra a febre tifoide, coqueluche, difteria e muitos outros tipos de doenças bacterianas.

A imunidade pode ser obtida contra toxinas que tenham sido tratadas com substâncias químicas, de modo que sua natureza tóxica tenha sido destruída, muito embora seus antígenos permaneçam intactos. Esse procedimento é utilizado na imunização contra tétano, botulismo e outras doenças tóxicas semelhantes.

Finalmente, a pessoa pode ser imunizada depois de ter sido infectada com micro-organismos vivos que tenham sido "atenuados". Ou seja, esses micro-organismos cresceram em meios de culturas especiais ou passaram por diversos animais até que tenham mudado, o suficiente, para não causar doença, mas ainda contêm os antígenos específicos necessários para a imunização. Esse procedimento é utilizado para a proteção contra poliomielite, febre amarela, sarampo, catapora e muitas outras doenças virais.

IMUNIDADE PASSIVA

Até este ponto, toda a imunidade adquirida que se discutiu foi do tipo *imunidade ativa*. Ou seja, o próprio corpo da pessoa desenvolve anticorpos ou células T ativadas em resposta à invasão de seu corpo por um antígeno estranho. Entretanto, pode ser produzida imunidade temporária em uma pessoa sem a injeção de qualquer antígeno. Essa imunidade temporária é feita pela infusão de anticorpos, células T ativadas ou ambos, obtidos do sangue de outra pessoa ou de outro animal que tenha sido ativamente imunizado contra o antígeno.

Os anticorpos perduram no corpo do receptor por 2 a 3 semanas e durante esse tempo a pessoa fica protegida contra a doença invasora. As células T ativadas duram por algumas semanas se forem transfundidas de outra pessoa, mas durante apenas algumas horas ou dias se forem transfundidas de animal. Essa transfusão de anticorpos ou de linfócitos T para conferir imunidade é chamada *imunidade passiva*.

ALERGIA E HIPERSENSIBILIDADE

Importante efeito colateral indesejável da imunidade é o desenvolvimento sob algumas condições de alergia ou de outros tipos de hipersensibilidade imune. Existem vários tipos de alergias e de outras hipersensibilidades, algumas das quais ocorrem somente em pessoas com tendência alérgica

específica.

ALERGIA ocasionada POR CÉLULAS T ATIVADAS: ALERGIA DE AÇÃO RETARDADA

A alergia de reação retardada é causada por células T ativadas e não por anticorpos. No caso da urtiga (*Toxi codendron*), a toxina desse arbusto por si mesma não causa muito dano aos tecidos. Entretanto, com nova exposição causa a formação de células T auxiliares e citotóxicas ativadas. A seguir, após nova exposição à toxina da urtiga em 1 dia ou mais as células T ativadas se difundem, em grande número, do sangue circulante para a pele em resposta a essa toxina. Ao mesmo tempo, essas células T desencadeiam tipo de reação imune mediada por células. Se lembrarmos de que esse tipo de imunidade pode levar à liberação de muitas substâncias tóxicas pelas células T ativadas, bem como à extensa invasão dos tecidos por macrófagos, juntamente com seus efeitos subsequentes, pode-se compreender que o resultado final de algumas alergias de ação retardada pode causar danos teciduais sérios. O dano usualmente ocorre na área tecidual onde o antígeno instigante está como na pele, no caso da urtiga, ou nos pulmões, ocasionando edema pulmonar ou crises asmáticas no caso de alguns antígenos transportados pelo ar.

ALERGIAS “ATÓPICAS” ASSOCIADAS AO EXCESSO DE ANTICORPOS

IgE Algumas pessoas apresentam tendência “alérgica”. Suas alergias são chamadas *alergias atópicas*, pois são causadas por resposta incomum do sistema imune. A tendência alérgica é passada, geneticamente, dos pais para os filhos, e se caracteriza pela presença de grande quantidade de anticorpos IgE no sangue. Esses anticorpos são chamados *reaginas* ou *anticorpos sensibilizantes,* para distingui-los dos anticorpos IgG mais comuns. Quando um *alérgeno* (definido como um antígeno que reage, especificamente, a um tipo específico de anticorpo reagina IgE) entra no corpo, ocorre reação alérgeno-reagina, levando à subsequente reação alérgica.

Característica especial dos anticorpos IgE (as reaginas) é a forte propensão para o ataque de mastócitos e basófilos. Na verdade, um só mastócito ou basófilo pode se ligar a até meio milhão de moléculas de anticorpos IgE. A seguir, quando o antígeno (um alérgeno) com vários locais de ligação se liga a vários anticorpos IgE, que já se ligaram a um mastócito ou basófilo, isso gera alteração imediata na membrana do mastócito ou do basófilo, talvez resultante de efeito físico das moléculas do anticorpo para deformar a membrana celular. Em qualquer caso, muitos dos mastócitos e basófilos se rompem; outros liberam agentes especiais de imediato ou logo depois, incluindo *histamina, protease, substância de reação lenta da anafilaxia* (que é mistura de leucotrienos tóxicos), *substância quimiotática de eosinófilos, heparina* e *fatores ativadores de plaquetas*. Essas substâncias provocam efeitos como a dilatação dos vasos sanguíneos locais; a atração de eosinófilos

e neutrófilos para o local reativo; aumento da permeabilidade dos capilares com perda de líquido para os tecidos; e contração das células da musculatura lisa. Portanto, podem ocorrer diversas respostas teciduais diferentes, dependendo do tipo de tecido no qual a reação alérgeno-reagina ocorra. Entre os diferentes tipos de reações alérgicas causadas dessa forma, têm-se os seguintes.

Anafilaxia. Quando um alérgeno específico é injetado diretamente na circulação, o alérgeno pode reagir com os basófilos do sangue e com os mastócitos nos tecidos situados imediatamente fora dos pequenos vasos sanguíneos, se os basófilos e mastócitos foram sensibilizados pela fixação às reaginas IgE. Como resultado, reação alérgica disseminada ocorre por todo o sistema vascular e nos tecidos intimamente associados. Essa reação é chamada *anafilaxia*. A histamina é liberada na circulação e causa acentuada vasodilatação em todo o corpo, bem como maior permeabilidade dos capilares, resultando em perda acentuada de plasma pela circulação. A pessoa que, por acaso, experimente essa reação morre de choque circulatório em alguns minutos, a menos que seja tratada com epinefrina para se contrapor os efeitos da histamina.

A mistura de leucotrienos, chamada *substância de reação lenta da anafilaxia*, também é liberada por basófilos e mastócitos ativados. Esses leucotrienos podem causar o espasmo da musculatura lisa dos bronquíolos, desencadeando ataque semelhante ao da asma, algumas vezes levando à morte por sufocação.

Urticária. A urticária resulta de antígeno que penetra em áreas específicas, causando reações anafilactoides. A histamina liberada localmente causa (1) vasodilatação, que inclui vermelhidão imediata; e (2) aumento da permeabilidade local dos capilares, levando a áreas circunscritas de edema da pele em alguns minutos. Essas áreas de edema são comumente denominadas *urticária*. A administração de anti-histamínicos à pessoa antes da exposição impede a urticária.

Febre do Feno. Na febre do feno, a reação alérgeno-reagina ocorre no nariz. A histamina liberada em resposta à reação causa dilatação vascular intranasal local com aumento da pressão capilar, bem como elevação da permeabilidade capilar. Esses dois efeitos causam perda de líquido para as cavidades nasais e para os tecidos profundos do nariz; o revestimento nasal fica edemaciado e secretório. Novamente, o uso de fármacos anti-histamínicos pode evitar essa reação edematosa. Entretanto, outros produtos da reação alérgeno-reagina ainda podem ocasionar a irritação da mucosa nasal, desencadeando episódios de espirros.

Asma. A asma, em geral, ocorre em pessoa de tipo "alérgico". Nessa pessoa, a reação alérgeno-reagina ocorre nos bronquíolos dos pulmões. Aí acredita-se que produto importante liberado pelos mastócitos, a *substância de reação lenta da anafilaxia (uma mistura de três leucotrienos)*, cause o espasmo da musculatura lisa do bronquíolo. Consequentemente, a pessoa tem dificuldade de respirar

até que os produtos reativos da reação alérgica tenham sido removidos. A administração de anti-histamínicos tem menos efeito sobre o curso da asma, pois a histamina não parece desempenhar papel importante no desencadeamento da reação asmática.

Bibliografia

Akdis CA: Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. Nat Med 18:736, 2012.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Barton GM: A calculated response: control of inflammation by the innate immune system. J Clin Invest 118:413, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Card CM, Yu SS, Swartz MA: Emerging roles of lymphatic endothelium in regulating adaptive immunity. J Clin Invest 124:943, 2014.

Galli SJ, Tsai M: IgE and mast cells in allergic disease. Nat Med 18:693, 2012.

Heath WR, Carbone FR: The skin-resident and migratory immune system in steady state and memory: innate lymphocytes, dendritic cells and T cells. Nat Immunol 14:978, 2013.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Islam SA, Luster AD: T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. Nat Med 18:705, 2012.

Kemper C, Köhl J: Novel roles for complement receptors in T cell regulation and beyond. Mol Immunol 56:181, 2013.

Liu Z, Davidson A: Taming lupus-a new understanding of pathogenesis is leading to clinical advances. Nat Med 18:871, 2012.

Medzhitov R: Recognition of microorganisms and activation of the immune response. Nature 449:819, 2007.

Montecino-Rodriguez E, Berent-Maoz B, Dorshkind K: Causes, consequences, and reversal of immune system aging. J Clin Invest 123:958, 2013.

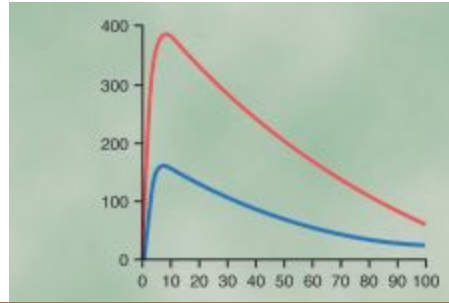
Murphy G, Lisnevskaia L, Isenberg D: Systemic lupus erythematosus and other autoimmune rheumatic diseases: challenges to treatment. Lancet 382:809, 2013.

Nabel GJ: Designing tomorrow’s vaccines. N Engl J Med 368:551, 2013.

Ransohoff RM, Brown MA: Innate immunity in the central nervous system. J Clin Invest 122:1164, 2012.

Theofilopoulos AN: TLRs and IFNs: critical pieces of the autoimmunity puzzle. J Clin Invest 122:3464, 2012.

Wahren-Herlenius M, Dörner T: Immunopathogenic mechanisms of systemic autoimmune disease. Lancet 382:819, 2013.

Welner RS, Pelayo R, Kincade PW: Evolving views on the genealogy of B cells. Nat Rev Immunol 8:95, 2008.

CAPÍTULO 36

Tipos Sanguíneos; Transfusão; Transplante de Tecidos e de Órgãos

A ANTIGENICIDADE CAUSA REAÇÕES IMUNES DO SANGUE

Quando foram tentadas transfusões sanguíneas entre as pessoas, ocorreu, em geral, aglutinação imediata ou retardada com hemólise das hemácias, resultando em reação típica de transfusão que, com frequência, levava à morte. Após pouco tempo, descobriu-se que o sangue de pessoas distintas tinha propriedades antigênicas e imunes distintas, de modo que os anticorpos no plasma de um tipo sanguíneo reagem com os antígenos nas superfícies das hemácias de outro tipo sanguíneo. Se forem tomadas precauções adequadas, pode ser determinado se os anticorpos e antígenos presentes nos sangues do doador e do receptor causarão reação de transfusão.

MULTIPLICIDADE DOS ANTÍGENOS NAS CÉLULAS SANGUÍNEAS

Pelo menos 30 antígenos de ocorrências comuns e centenas de outros antígenos raros, cada um deles podendo, ocasionalmente causar, acarretar reações antígeno-anticorpo, foram encontrados nas células do sangue humano, em especial nas superfícies das membranas celulares. A maioria dos antígenos é fraca, tendo, assim, importância principalmente para a herança dos genes e para o estabelecimento da paternidade.

Dois tipos particulares de antígenos têm probabilidade muito maior de causar reações nas transfusões sanguíneas. Eles são o sistema de antígenos *ABO* e o sistema *Rh*.

TIPOS SANGUÍNEOS ABO

ANTÍGENOS A E B — AGLUTIGÊNIOS

Dois antígenos — tipo A e tipo B — ocorrem nas superfícies das hemácias em grande proporção dos seres humanos. São esses antígenos (também chamados *aglutinogênios* por causarem, com frequência, aglutinação das células sanguíneas) que provocam a maioria das reações de transfusão. Devido ao modo de herança desses aglutinogênios, as pessoas podem não ter qualquer um desses antígenos em suas células, podem ter apenas um ou podem ter ambos os antígenos simultaneamente.

Os Tipos Sanguíneos ABO. Ao transfundir sangue de pessoa para outra, o sangue do doador e do receptor é normalmente classificado em quatro principais tipos ABO, como mostrado na **Tabela 36-1**, dependendo da presença ou da ausência dos dois aglutinogênios, os aglutinogênios A e B. Na ausência dos aglutinogênios A e B, o sangue é do *tipo O*. Quando somente o aglutinogênio do tipo A está presente, o sangue é do *tipo A*. Quando somente o aglutinogênio do tipo B está presente, o sangue é do *tipo B*. Na presença dos aglutinogênios A e B, o sangue é do *tipo AB*.

Tabela 36-1 Tipos Sanguíneos com seus Genótipos e seus Aglutinogênios e Aglutininas Constituintes

Genótipos	Tipos Sanguíneos	Aglutinogênios	Aglutininas
OO	O	–	Anti-A e Anti-B
OA ou AA	A	A	Anti-B
OB ou BB	B	B	Anti-A
AB	AB	A e B	–

Determinação Genética dos Aglutinogênios. O *locus* genético do grupo sanguíneo ABO tem três *alelos*, o que significa três formas diferentes do mesmo gene. Esses três alelos, I^A, I^B e I^O, determinam os três tipos sanguíneos. Geralmente, chamamos a esses alelos "A", "B" e "O", mas os geneticistas representam, com frequência, os alelos de um gene mediante variantes do mesmo símbolo. Nesse caso, o símbolo comum é a letra "I", que significa "imunoglobulina".

O alelo do tipo O pode ser sem função ou quase sem função, de modo que não determina qualquer aglutinogênio do tipo O nas células. Inversamente, os genes dos tipos A e B determinam fortes aglutinogênios nas células. Assim, o alelo O é recessivo para os alelos A e B, que demonstram *codominância*.

Dado que cada pessoa apresenta unicamente dois conjuntos de cromossomos, apenas um desses alelos está presente em cada um dos cromossomos de um indivíduo. Entretanto, a presença de três alelos diferentes significa que existem seis possíveis combinações dos genes, mostradas na **Tabela**

36-1, são OO, OA, OB, AA, BB e AB. Essas combinações de alelos são referidas como *genótipos*, e cada pessoa tem um dos seis genótipos.

Pode-se também notar na **Tabela 36-1** que a pessoa com genótipo OO não produz aglutinogênios e, portanto, seu tipo sanguíneo é O. A pessoa com genótipo OA ou AA produz aglutinogênios do tipo A e, portanto, tem sangue do tipo A. Os genótipos OB e BB produzem sangue do tipo B, e o genótipo AB produz sangue do tipo AB.

Frequências Relativas dos Diferentes Tipos Sanguíneos. A prevalência dos diferentes tipos sanguíneos, estudada em um grupo de pessoas, foi aproximadamente a seguinte:

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

É óbvio por essas porcentagens que os genes O e A ocorrem com maior frequência, enquanto o gene B surge com pouca frequência.

AGLUTININAS

Quando o aglutinogênio do tipo A *não está presente* nas hemácias da pessoa, anticorpos designados como *aglutininas anti-A* se desenvolvem no plasma. Da mesma forma, quando o aglutinogênio do tipo B *não está* nas hemácias, anticorpos designados como *aglutininas anti-B* se desenvolvem no plasma.

Assim, novamente, de acordo com a **Tabela 36-1**, note que o sangue do tipo O apesar de não conter aglutinogênios contém *aglutininas anti-A* e *anti-B*; o tipo A contém aglutinogênios do tipo A e *aglutininas anti-B*; o sangue do tipo B contém aglutinogênio do tipo B e aglutininas anti-A. Por fim, o sangue AB contém aglutinogênios A e B, mas não contém aglutininas.

Concentração Titulométrica das Aglutininas em Diferentes Idades. Logo após o nascimento, a quantidade de aglutininas no plasma é quase zero. Após 2 a 8 meses de vida pós-natal, o lactente começa a produzir aglutininas — aglutininas anti-A, quando os aglutinogênios do tipo A não estão presentes nas suas células, e aglutininas anti-B, quando os aglutinogênios do tipo B não estão nas suas células. A **Figura 36-1** demonstra a variação da titulação das aglutininas anti-A e anti-B em diferentes idades. A titulação máxima é atingida, em geral, por volta dos 8 a 10 anos de idade, e esse valor vai declinando gradualmente com o passar dos anos.

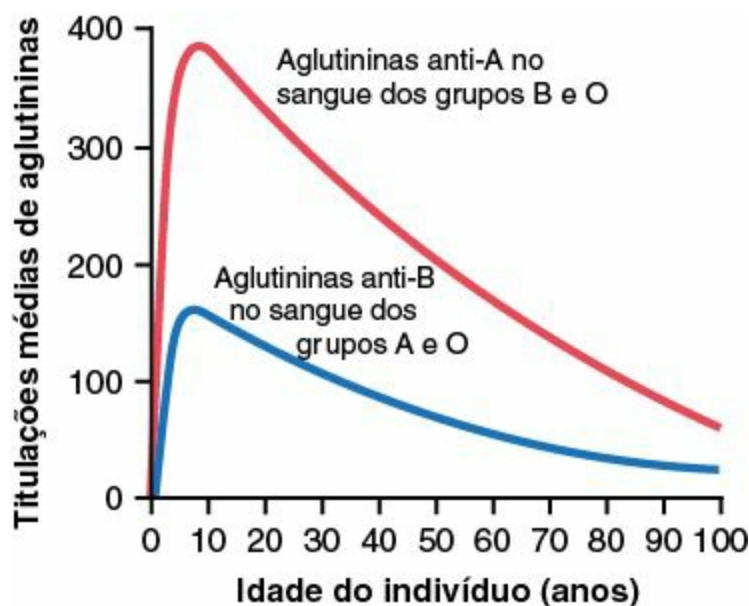



Figura 36-1. Titulações médias das aglutininas anti-A e anti-B no plasma de pessoas com diferentes tipos sanguíneos.

Origem das Aglutininas no Plasma. As aglutininas são gamaglobulinas, assim como quase todos os anticorpos, sendo produzidas pelas mesmas células da medula óssea e dos órgãos linfáticos que produzem anticorpos para qualquer outro antígeno. Em sua maior parte são moléculas das imunoglobulinas IgM e IgG.

Contudo, por que essas aglutininas são produzidas em pessoas que não expressam os respectivos aglutinogênios em suas hemácias? A resposta a essa pergunta é que pequenas quantidades de antígenos anti-A e anti-B entram no corpo por meio dos alimentos, das bactérias e de outras formas, e essas substâncias desencadeiam o desenvolvimento das aglutininas anti-A e anti-B.

Por exemplo, a infusão do antígeno do grupo A em pessoa receptora que tenha tipo sanguíneo não A causa resposta imune típica, com formação de maiores quantidades de aglutininas anti-A. Além disso, o neonato tem pouca ou nenhuma aglutinina, demonstrando que a formação das aglutininas ocorre quase inteiramente após o nascimento.

PROCESSO DA AGLUTINAÇÃO NAS REAÇÕES DE TRANSFUSÃO

Quando sangues não compatíveis são misturados de modo que aglutininas anti-A ou anti-B são misturadas com hemácias com aglutinogênios A ou B, respectivamente, as hemácias se aglutinam como resultado da fixação das próprias aglutininas às hemácias. Como as aglutininas têm dois locais de ligação (tipo IgG) ou 10 locais de ligação (tipo IgM), a mesma aglutinina pode se fixar a duas ou mais hemácias ao mesmo tempo, fazendo com que as hemácias se prendam umas às outras por meio das aglutininas. Esse processo forma grumos celulares que constituem o processo de “aglutinação”. Esses grumos ocluem os vasos mais delgados em todo o sistema circulatório. Durante período de horas ou dias, a distorção física das células e/ou o ataque pelos leucócitos fagocíticos destroem as membranas das células aglutinadas, liberando hemoglobina no plasma, processo referido como

"*hemólise*" das hemácias.

Hemólise Aguda Ocorre em Algumas Reações de Transfusão. Algumas vezes, quando o sangue do receptor e do doador não é compatível ocorre hemólise imediata das hemácias do sangue circulante. Nesse caso, os anticorpos causam a lise das hemácias pela ativação do sistema do complemento, que libera enzimas proteolíticas (o *complexo lítico*) e rompe as membranas celulares, como descrito noCapítulo 35. A hemólise intravascular *imediata* é muito menos comum que a aglutinação seguida por hemólise *tardia*, pois tem de haver não somente alto título de anticorpos para que a lise ocorra, mas também parece ser requerido tipo diferente de anticorpo, principalmente os anticorpos IgM; esses anticorpos são chamados *hemolisinas*.

TIPAGEM SANGUÍNEA

Antes de se fazer uma transfusão, é necessário determinar os tipos sanguíneos do receptor e do doador, para que o sangue possa ser apropriadamente compatível. Esse processo é chamado *tipagem sanguínea* ou *compatibilidade sanguínea*, e esses procedimentos podem ser realizados da seguinte maneira: as hemácias são separadas do plasma e diluídas com solução salina. Parte dessa solução é então misturada com aglutinina anti-A e outra parte com aglutinina anti-B. Após alguns minutos, as misturas são observadas ao microscópio. Se as hemácias formaram grumos — ou seja, "aglutinaram" — sabe-se que ocorreu reação antígeno-anticorpo.

A **Tabela 36-2** enumera a presença (+) ou a ausência (−) de aglutinação dos quatro tipos de hemácias. As hemácias do tipo O não têm aglutinogênios e, portanto, não reagem com as aglutininas anti-A ou anti-B. O sangue do tipo A tem aglutinogênios A e, portanto, aglutina com as aglutininas anti-A. O sangue do tipo B tem aglutinogênios B e aglutina com as aglutininas anti-B. O tipo sanguíneo AB tem aglutinogênios A e B e aglutina com ambos os tipos de aglutininas.

Tabela 36-2 Tipagem Sanguínea Demonstrando Aglutinação de Células de Diferentes Tipos Sanguíneos com Aglutininas Anti-A ou Anti-B no Soro

	Soro	
Tipos de Hemácias	**Anti-A**	**Anti-B**
O	−	−
A	+	−
B	−	+
AB	+	+

TIPOS SANGUÍNEOS Rh

Juntamente com o sistema sanguíneo ABO, o sistema Rh também é importante para as transfusões sanguíneas. A principal diferença entre o sistema ABO e o sistema Rh é a seguinte: no sistema ABO, as aglutininas plasmáticas responsáveis pelas reações de transfusão se desenvolvem espontaneamente, enquanto no sistema Rh quase nunca ocorrem aglutininas espontâneas. Em vez disso, primeiramente a pessoa precisa ser maciçamente exposta a antígeno Rh, tal como por transfusão de sangue contendo o antígeno Rh antes que o desenvolvimento suficiente de aglutininas cause reação de transfusão significativa.

Antígenos Rh — Pessoas "Rh positivas" e "Rh negativas". Existem seis tipos comuns de antígenos Rh, cada um deles sendo chamado *fator Rh*. Esses tipos são designados C, D, E, c, d e e. A pessoa que tem o antígeno C não tem o antígeno c, mas a pessoa que não tem o antígeno C sempre tem o antígeno c. O mesmo é verdadeiro para os antígenos D-d e E-e. Além disso, devido ao modo de herança desses fatores cada pessoa tem três pares de antígenos.

O antígeno do tipo D é muito prevalente na população, sendo, consideravelmente, mais antigênico do que os outros antígenos Rh. Qualquer pessoa com esse tipo de antígeno é considerada *Rh positiva*, enquanto a pessoa que não tenha o antígeno D é considerada *Rh negativa*. Entretanto, deve ser observado que, mesmo em pessoas Rh negativas, outros antígenos Rh ainda podem causar reações de transfusão, apesar de essas reações, em geral, serem mais brandas.

Aproximadamente 85% da população branca é Rh positiva e 15%, Rh negativa. Nos negros norte-americanos, a porcentagem de Rh positivos é aproximadamente 95%, enquanto em negros africanos, é cerca de 100%.

RESPOSTA IMUNE Rh

Formação das Aglutininas Anti-Rh. Quando hemácias contendo fator Rh são injetadas em uma pessoa, cujo sangue não contém o fator Rh — ou seja, em pessoa Rh negativa — aglutininas anti-Rh se desenvolvem lentamente, atingindo sua concentração máxima após período de 2 a 4 meses. Essa resposta imune ocorre, em maior grau, em algumas pessoas do que em outras. Com exposições múltiplas ao fator Rh, a pessoa Rh negativa, finalmente, pode ficar muito "sensibilizada" contra o fator Rh.

Características das Reações de Transfusão Rh. Se a pessoa Rh negativa nunca foi exposta ao sangue Rh positivo, a transfusão de sangue Rh positivo nessa pessoa, provavelmente, não causará reação imediata. Entretanto, anticorpos anti-Rh podem se desenvolver em quantidade suficiente, durante as próximas 2 a 4 semanas, para ocasionar a aglutinação das células transfundidas que ainda estão circulando no sangue. Essas células são hemolisadas pelo sistema de macrófagos dos tecidos.

Assim, há reação de transfusão *retardada*, apesar de ser, em geral, leve. Em transfusão subsequente de sangue Rh positivo na mesma pessoa que agora está imunizada contra o fator Rh, a reação de transfusão se dá de forma amplificada e pode ser imediata e tão grave quanto a reação de transfusão provocada por incompatibilidade entre tipos sanguíneos A e B.

Eritroblastose Fetal ("Doença Hemolítica do Recém-nascido")

A eritroblastose fetal é doença do feto e do recém-nascido, caracterizada pela aglutinação e fagocitose das hemácias do feto. Na maioria dos casos de eritroblastose fetal, a mãe é Rh negativa e o pai, Rh positivo. O recém-nascido herda o antígeno Rh positivo do pai e a mãe desenvolve aglutininas anti-Rh pela exposição ao antígeno Rh do feto. Por sua vez, as aglutininas da mãe se difundem através da placenta para o feto, causando a aglutinação das hemácias.

Incidência da Doença. Mãe Rh negativa, gestante do primeiro filho Rh positivo, geralmente não desenvolve aglutininas anti-Rh suficientes para causar dano. Entretanto, cerca de 3% dos segundos filhos Rh positivos exibem sinais de eritroblastose fetal; cerca de 10% dos terceiros filhos exibem a doença; e a incidência aumenta, progressivamente, com as gestações subsequentes.

Efeito dos Anticorpos da Mãe sobre o Feto. Depois que anticorpos anti-Rh se formam na mãe, eles se difundem lentamente através da membrana placentária para o sangue do feto. No feto, causam aglutinação do sangue fetal. As hemácias aglutinadas, em seguida, se hemolisam, liberando hemoglobina no sangue. Os macrófagos do feto convertem essa hemoglobina em bilirrubina, fazendo com que a pele do neonato fique amarela (ictérica). Os anticorpos podem também atacar e destruir outras células do corpo.

Quadro Clínico da Eritroblastose. O recém-nascido ictérico e eritroblastótico, em geral, é anêmico ao nascer, e as aglutininas anti-Rh da mãe usualmente circulam pelo sangue do neonato durante 1 a 2 meses após o nascimento, destruindo cada vez mais hemácias.

Os tecidos hematopoéticos do recém-nascido tentam repor as hemácias hemolisadas. O fígado e o baço se dilatam e produzem hemácias do mesmo modo como faziam durante o meio da gestação. Devido à produção muito acelerada de hemácias, muitas formas precoces de hemácias, incluindo diversas *formas blásticas nucleadas*, passam da medula óssea para o sistema circulatório do neonato, e devido à presença dessas hemácias blásticas nucleadas, a doença é chamada *eritroblastose fetal*.

Apesar de a grave anemia da eritroblastose fetal, muitas vezes, levar à morte, muitas crianças que sobrevivem a essa anemia apresentam retardo mental permanente ou lesões das áreas motoras do cérebro devido à precipitação da bilirrubina nas células neuronais, causando a destruição de muitas

delas, a condição chamada *kernicterus*.

Tratamento do Neonato com Eritroblastose Fetal. O tratamento da eritroblastose fetal é a substituição do sangue do neonato por sangue Rh negativo. Cerca de 400 mililitros de sangue Rh negativo são transfundidos durante período de 1,5 hora ou mais, enquanto o próprio sangue Rh positivo do neonato é removido. Esse procedimento pode ser repetido várias vezes durante as primeiras semanas de vida, principalmente para manter baixos níveis de bilirrubina prevenindo contra o *kernicterus*. Com o passar do tempo, as células Rh negativas transfundidas são substituídas pelas células Rh positivas próprias do neonato, processo que necessita de 6 ou mais semanas, tempo mais que suficiente para que as aglutininas anti-Rh da mãe sejam destruídas.

Prevenção da Eritroblastose Fetal. O antígeno D do sistema de grupo sanguíneo Rh é o culpado primário pela imunização da mãe Rh negativa contra um feto Rh positivo. Na década de 1970, ocorreu drástica redução da incidência de eritroblastose fetal, alcançada por meio do desenvolvimento da *imunoglobulina Rh globina*, um *anticorpo anti-D* que é administrado à gestante após 28 a 30 semanas de gestação. O anticorpo anti-D é também administrado às gestantes Rh negativas, que têm o primeiro filho Rh positivo, para impedir a sensibilização das mães contra o antígeno D. Essa etapa diminui enormemente o risco de desenvolvimento de grande quantidade de anticorpos D durante a segunda gestação.

O mecanismo pelo qual a imunoglobulina Rh globina previne contra a sensibilização do antígeno D não é completamente compreendido, mas um dos efeitos do anticorpo anti-D é o de inibir a produção de anticorpos pelos linfócitos B induzida pelo antígeno na gestante. O anticorpo anti-D administrado também se fixa aos locais antigênicos das hemácias Rh positivas fetais que podem cruzar a placenta e entrar na circulação da gestante, interferindo com a resposta imune ao antígeno D.

REAÇÕES DE TRANSFUSÃO RESULTANTES DE TIPOS SANGUÍNEOS NÃO COMPATÍVEIS

Se o sangue do doador com determinado tipo sanguíneo for transfundido para o receptor com outro tipo sanguíneo, é provável que ocorra reação de transfusão, na qual as hemácias do *sangue do doador* são aglutinadas. É raro que o sangue transfundido cause aglutinação das *células do receptor* pelo seguinte motivo: a porção plasmática do sangue do doador é diluída por todo o plasma do receptor, diminuindo consequentemente a titulação das aglutininas transfundidas até um nível muito baixo para causar aglutinação. De forma inversa, a pequena quantidade de sangue infundido não dilui, significativamente, as aglutininas no plasma do receptor. Portanto, as aglutininas do receptor ainda podem aglutinar as células não compatíveis do doador.

Como explicado anteriormente, todas as reações de transfusão causam por fim hemólise imediata,

resultante das hemolisinas, ou hemólise tardia, resultante da fagocitose das células aglutinadas. A hemoglobina liberada pelas hemácias é convertida pelos fagócitos em bilirrubina, sendo excretada na bile pelo fígado, como discutido no Capítulo 71. A concentração de bilirrubina nos líquidos corporais se eleva o suficiente para causar *icterícia* — ou seja, os tecidos internos e a pele da pessoa são *coloridos pelo pigmento amarelo da bile*. Entretanto, se a função hepática estiver normal, o pigmento biliar será excretado pelos intestinos, por meio da bile hepática, de modo que a icterícia geralmente não aparece no adulto, a não ser que mais de 400 mililitros de sangue sejam hemolisados em menos de 1 dia.

Insuficiência Renal Aguda após Reações de Transfusão. Um dos efeitos mais letais das reações de transfusão é a *insuficiência renal,* que pode se iniciar após alguns minutos ou horas e continuar até que a pessoa morra por insuficiência renal aguda.

A insuficiência renal parece resultar de três causas: primeira, a reação antígeno-anticorpo da reação de transfusão libera substâncias tóxicas do sangue hemolisado, causando vasoconstrição renal muito intensa. Segunda, a perda de hemácias circulantes pelo receptor, juntamente com a produção de substâncias tóxicas das células hemolisadas e das reações imunes, em geral causa choque circulatório. A pressão arterial cai lentamente, com diminuição do fluxo renal e do débito urinário. Terceira, se a quantidade total de hemoglobina livre liberada no sangue circulante for maior que a quantidade que pode se ligar à "*haptoglobina*" (proteína plasmática que liga pequenas quantidades de hemoglobina), grande parte do excesso vazará através das membranas glomerulares para os túbulos renais. Se essa quantidade ainda for pequena, ela poderá ser reabsorvida para o sangue pelo epitélio tubular sem causar danos; contudo, se for grande, somente pequena porcentagem será reabsorvida. Além disso, a água continua a ser reabsorvida, causando elevação da concentração de hemoglobina tubular, que pode chegar a nível que leva à precipitação da hemoglobina e bloquear muitos dos túbulos renais. Assim, a vasoconstrição renal, o choque circulatório e o bloqueio dos túbulos renais, em conjunto, causam insuficiência renal aguda. Se essa falência for completa e não for revertida, o paciente morre em um período de 7 a 12 dias, como discutido no Capítulo 32, a menos que seja tratado pelo uso de rim artificial.

TRANSPLANTE DE TECIDOS E ÓRGÃOS

A maioria dos diferentes antígenos das hemácias que ocasionam reações de transfusão também está muito presente em outras células do corpo, e cada tecido corporal tem seus próprios complementos de antígenos. Consequentemente, células estranhas transplantadas de qualquer local para o corpo de um receptor podem causar reações imunes. Em outras palavras, a maioria dos receptores é capaz de resistir à invasão de células estranhas, da mesma forma que é capaz de resistir à invasão de bactérias

ou de hemácias estranhas.

Autoenxertos, Isoenxertos, Aloenxertos e Xenoenxertos. O transplante de tecido ou órgão de parte do animal para outra parte do mesmo animal é chamado *autoenxerto*; o transplante entre gêmeos idênticos é chamado *isoenxerto*; de ser humano para outro ou de qualquer animal para outro animal da mesma espécie é *aloenxerto*; e o transplante de animal não humano para ser humano ou de animal de uma espécie para animal de outra espécie é chamado *xenoenxerto*.

Transplante de Tecidos Celulares. No caso dos *autoenxertos* e dos *isoenxertos*, as células do transplante contêm, praticamente, os mesmos tipos de antígenos dos tecidos do receptor e, na maioria das vezes, irão sobreviver normal e indefinidamente se for fornecido suprimento sanguíneo adequado.

No outro extremo, nos *xenoenxertos*, as reações imunes quase sempre ocorrem, acarretando morte celular do enxerto entre 1 dia e 5 semanas após o transplante, a menos que alguma terapia específica seja utilizada para impedir as reações imunes.

Alguns dos diferentes tecidos celulares e órgãos que foram transplantados como aloenxertos tanto experimentais quanto para propósitos terapêuticos de pessoa para outra são pele, rins, coração, fígado, tecido glandular, medula óssea e pulmões. Com a “compatibilidade” apropriada dos tecidos entre as pessoas, muitos aloenxertos renais foram bem-sucedidos durante períodos de pelo menos 5 a 15 anos, e aloenxertos hepáticos e cardíacos já duram 1 a 15 anos.

TENTATIVAS DE SUPERAR AS REAÇÕES IMUNES NO TECIDO TRANSPLANTADO

Devido à extrema importância em potencial do transplante de certos tecidos e órgãos, estão sendo feitas tentativas sérias para a prevenção das reações antígeno-anticorpos associadas aos transplantes. Os seguintes procedimentos específicos tiveram algum grau de sucesso clínico ou experimental.

Tipagem Tecidual — O Complexo de Antígenos Leucocitários Humanos de Antígenos. Os antígenos mais importantes no desencadeamento da rejeição de enxertos formam o complexo chamado *antígenos leucocitários humanos (HLA)*. Seis desses antígenos estão nas membranas celulares dos tecidos de cada pessoa, mas existem cerca de 150 antígenos HLA diferentes, que representam mais de um trilhão de combinações possíveis. Como consequência, é praticamente impossível que duas pessoas, exceto no caso de gêmeos idênticos, tenham os mesmos seis antígenos HLA. O desenvolvimento de imunidade significativa contra um desses antígenos pode causar rejeição do enxerto.

Os antígenos HLA ocorrem nos leucócitos, bem como nas células teciduais. Portanto, a tipagem do

tecido para esses antígenos é feita nas membranas dos linfócitos que foram separados do sangue da pessoa. Os linfócitos são misturados com o antissoro e complemento apropriados; após a incubação, as células são testadas para relação da lesão da membrana, em geral por meio de teste da intensidade de captação transmembrana de corante especial pelas células linfocíticas.

Alguns dos antígenos HLA não são fortemente antigênicos. Portanto, a combinação precisa entre o doador e o receptor nem sempre é essencial para permitir a aceitação do enxerto. Ao obter a melhor combinação possível entre o receptor e o doador, o procedimento do transplante se tornou muito menos perigoso. O melhor sucesso foi obtido com as combinações de tecidos entre parentes e entre pais e filhos. A combinação entre gêmeos idênticos é exata, de modo que os transplantes entre gêmeos idênticos quase nunca são rejeitados devido às reações imunes.

Prevenção da Rejeição do Enxerto por meio da Supressão do Sistema Imune

Se o sistema imune for completamente suprimido, não deve ocorrer rejeição do enxerto. De fato, em pessoa com depressão acentuada do sistema imune, os enxertos podem ser bem-sucedidos, sem uso de terapia significativa para impedir a rejeição. Entretanto, na pessoa normal, mesmo com a melhor classificação possível do tipo de tecido, os aloenxertos raramente resistem à rejeição por mais de alguns dias ou semanas sem o uso de terapia específica, para a supressão do sistema imune. Além disso, como as células T formam o principal componente do sistema imune para a eliminação das células enxertadas, sua supressão é muito mais importante do que a supressão dos anticorpos do plasma. Alguns dos agentes terapêuticos utilizados para esses propósitos são:

1. Hormônios glicocorticoides isolados do córtex das glândulas adrenais (ou fármacos com atividade semelhante à dos glicocorticoides), que inibem os genes que codificam várias citocinas, especialmente interleucina 2 (IL-2). A IL-2 é um fator essencial que induz proliferação de linfócitos T e anticorpos.
2. Vários fármacos com efeito tóxico sobre o sistema linfoide e que, portanto, bloqueiam a formação de anticorpos e das células T, sobretudo a azatioprina.
3. Ciclosporina e tracrolimo, que inibem a formação das células T auxiliares e, por conseguinte, são principalmente eficazes no bloqueio da reação de rejeição da célula T auxiliares. Esses agentes demonstraram ter elevado valor, por não deprimir outros componentes do sistema imune.
4. Tratamento imunossupressor com anticorpos, o que inclui anticorpos do receptor da IL-2 ou antilinfocitários específicos.

O uso desses agentes, com frequência, deixa a pessoa desprotegida contra doenças infecciosas; assim, algumas vezes, infecções bacterianas e viróticas evoluem sem o menor controle. Além disso, a incidência de câncer é maior nas pessoas imunossuprimidas, presumivelmente porque o sistema

imune é importante na destruição das células cancerosas iniciais antes que comecem a proliferar.

O transplante de tecidos vivos em seres humanos tem tido sucesso importante, principalmente devido ao desenvolvimento de fármacos que suprimem a resposta do sistema imunológico. Com a introdução de melhores agentes imunossupressores, o transplante bem-sucedido de órgãos se tornou muito mais comum. A abordagem atual para a terapia imunossupressora tenta equilibrar as incidências aceitáveis de rejeição, com moderação dos efeitos adversos dos fármacos imunossupressores.

Bibliografia

Alpdogan O: Advances in immune regulation in transplantation. Discov Med 15:150, 2013.

An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008.

Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. Curr Opin Hematol 15:625, 2008.

Dalloul A: B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. Front Immunol 4:444, 2013.

Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. Nat Rev Immunol 7:52, 2007.

Nouël A, Simon Q, Jamin C, et al: Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. Front Immunol 5:11, 2014.

Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. Br J Haematol 140:3, 2008.

Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S: HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. Front Immunol 4:260, 2013.

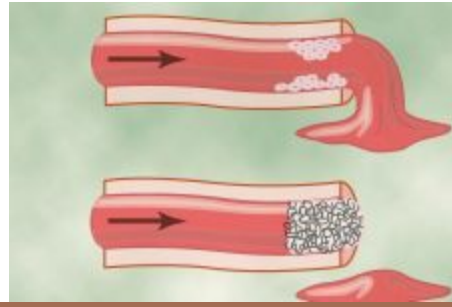
Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al: Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. Clin Exp Immunol 172:158, 2013.

Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1937, 2008.

Singer BD, King LS, D'Alessio FR: Regulatory T cells as immunotherapy. Front Immunol 5:46, 2014.

Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. N Engl J Med 369:2021, 2013.

Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol 44:42, 2007.

Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood grouping discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. Curr Opin Hematol 15:618, 2008.

CAPÍTULO 37

Hemostasia e Coagulação Sanguínea

EVENTOS NA HEMOSTASIA

O termo *hemostasia* significa prevenção de perda sanguínea. Sempre que um vaso é seccionado ou rompido, é provocada hemostasia por meio de diversos mecanismos: (1) constrição vascular; (2) formação de tampão plaquetário; (3) formação de coágulo sanguíneo, como resultado da coagulação do sangue; e (4) eventual crescimento de tecido fibroso no coágulo para o fechamento permanente no orifício do vaso.

CONSTRIÇÃO VASCULAR

Imediatamente após corte ou ruptura do vaso sanguíneo, o trauma da própria parede vascular faz com que a musculatura lisa dessa parede se contraia; esse mecanismo reduz de forma instantânea o fluxo de sangue pelo vaso lesado. A contração resulta de (1) espasmo miogênico local; (2) fatores autacoides locais dos tecidos traumatizados e das plaquetas; e (3) reflexos nervosos. Os reflexos nervosos são desencadeados por impulsos nervosos dolorosos ou por outros impulsos sensoriais, originados no vaso traumatizado ou nos tecidos vizinhos. Entretanto, grau maior de vasoconstrição provavelmente resulta da *contração miogênica* local dos vasos sanguíneos, iniciada pela lesão direta da parede vascular. Além disso, para os vasos menores, as plaquetas são responsáveis por grande parte da vasoconstrição pela liberação da substância vasoconstritora *tromboxano* A_2.

Quanto maior for a gravidade do trauma ao vaso, maior será o grau do espasmo vascular. O espasmo pode durar vários minutos ou mesmo horas, tempo no qual ocorrem os processos de

formação dos tampões plaquetários e de coagulação do sangue.

FORMAÇÃO DO TAMPÃO PLAQUETÁRIO

Se o corte no vaso sanguíneo for muito pequeno — na verdade, diversas rupturas vasculares muito pequenas se desenvolvem em todo o corpo a cada dia — ele é, com frequência, selado pelo *tampão plaquetário,* em vez de por coágulo sanguíneo. Para compreender esse mecanismo, é importante que primeiro se entenda a natureza das próprias plaquetas.

Características Físicas e Químicas das Plaquetas

As plaquetas (também chamadas *trombócitos*) são diminutos discos de 1 a 4 micrômetros de diâmetro. Elas são formadas na medula óssea a partir dos *megacariócitos*, que são células hematopoéticas extremamente grandes da medula; os megacariócitos se fragmentam nas diminutas plaquetas na medula óssea ou, de modo especial, no momento em que se espremem pelos capilares. A concentração normal de plaquetas no sangue fica entre 150.000 e 300.000 por microlitro.

As plaquetas têm muitas características funcionais de células completas, apesar de não terem núcleos e nem poderem se reproduzir. No citoplasma das plaquetas, existem (1) *moléculas de actina* e *miosina* que são proteínas contráteis semelhantes às encontradas nas células musculares, além de outra proteína contrátil, a *trombostenina*, que pode causar contração das plaquetas; (2) resíduos do *retículo endoplasmático* e do *complexo de Golgi* que sintetizam várias enzimas e especialmente armazenam grande quantidade de íons cálcio; (3) mitocôndrias e sistemas enzimáticos capazes de formar *trifosfato de adenosina* (ATP) e *difosfato de adenosina* (ADP); (4) sistemas enzimáticos que sintetizam *prostaglandinas*, ou por hormônios locais que causam várias reações vasculares e outras reações teciduais locais; (5) a proteína importante chamada *fator estabilizador de fibrina*, discutido adiante, em relação à coagulação sanguínea; e (6) o *fator de crescimento* que faz com que as células do endotélio vascular, células da musculatura lisa vascular e fibroblastos se multipliquem e cresçam, produzindo crescimento celular que, eventualmente, ajuda a reparar as paredes vasculares lesadas.

Na superfície da membrana celular das plaquetas existe uma camada de *glicoproteínas* que impede a aderência ao endotélio normal, enquanto favorece a aderência às áreas *lesionadas* da parede vascular especialmente às células endoteliais e, ainda mais, a qualquer colágeno exposto na profundidade da parede do vaso. Além disso, a membrana plaquetária contém grande quantidade de *fosfolipídeos*, que ativam múltiplos estágios do processo de coagulação do sangue, como discutido adiante.

Assim, a plaqueta é estrutura ativa. Ela tem meia-vida no sangue de 8 a 12 dias, de modo que seus processos funcionais têm duração de várias semanas; então, as plaquetas são retiradas da circulação principalmente por meio dos macrófagos. Mais da metade das plaquetas é removida pelos

macrófagos no baço, enquanto o sangue passa pelas trabéculas que formam malha bastante fina.

Mecanismo do Tampão Plaquetário

O reparo plaquetário das aberturas vasculares depende de várias funções importantes da própria plaqueta. Quando as plaquetas entram em contato com a superfície vascular lesada, especialmente com as fibras de colágeno da parede vascular, alteram rapidamente suas características de forma drástica. Começam a se dilatar; assumem formas irregulares, com inúmeros pseudópodos que se projetam de suas superfícies; suas proteínas contráteis se contraem intensamente, provocando a liberação de grânulos que contêm vários fatores ativos; esses fatores ficam pegajosos e aderem ao colágeno dos tecidos e à proteína, chamada *fator de von Willebrand*, que vaza do plasma para o tecido traumatizado; elas secretam grande quantidade de ADP; e suas enzimas formam o *tromboxano* A_2. O ADP e o tromboxano por sua vez atuam nas plaquetas vizinhas, ativando-as; a superfície grudenta dessas plaquetas recém-ativadas faz com que sejam aderidas às plaquetas originalmente ativadas.

Portanto, no local de qualquer punção da parede de vaso sanguíneo, a parede vascular lesionada ativa número sucessivamente maior de plaquetas que atraem cada vez mais plaquetas, formando, assim, o *tampão plaquetário*. Inicialmente, esse tampão fica solto, mas é usualmente bem-sucedido ao bloquear a perda de sangue se a abertura vascular for pequena. A seguir, durante o processo subsequente de coagulação do sangue, são formados *filamentos de fibrina*. Esses filamentos se prendem de forma muito firme às plaquetas, construindo tampão compacto.

Importância do Mecanismo Plaquetário para o Fechamento dos Orifícios Vasculares. O mecanismo de formação dos tampões plaquetários é extremamente importante para o fechamento de rupturas diminutas nos vasos sanguíneos muito pequenos que ocorrem várias centenas de vezes ao dia. Na verdade, vários pequenos orifícios, acontecendo nas próprias células endoteliais, são, com frequência, fechados por plaquetas que se fundem com as células endoteliais para formar membrana endotelial adicional. Literalmente, a cada dia desenvolvem-se milhares de pequenas áreas hemorrágicas sob a pele e em todos os tecidos internos em pessoa com poucas plaquetas, mas esse fenômeno não ocorre na pessoa com número de plaquetas normal.

COAGULAÇÃO SANGUÍNEA NO VASO ROMPIDO

O terceiro mecanismo para a hemostasia é a formação do coágulo sanguíneo. O coágulo começa a se desenvolver, entre 15 e 20 segundos, se o trauma à parede vascular for grave, e entre 1 e 2 minutos, se o trauma for pequeno. Substâncias ativadoras produzidas por parede vascular traumatizada, plaquetas e proteínas sanguíneas que se aderem à parede vascular traumatizada iniciam o processo

de coagulação. Os eventos físicos desse processo são mostrados na **Figura 37-1**, e a **Tabela 37-1** enumera os fatores de coagulação mais importantes.

Cerca de 3 a 6 minutos, após a ruptura do vaso, toda a abertura ou a extremidade aberta do vaso é ocupada pelo coágulo se a abertura não for muito grande. Após período de 20 minutos a 1 hora, o coágulo se retrai, o que fecha ainda mais o vaso. As plaquetas têm também papel importante nessa retração do coágulo, como discutido adiante.

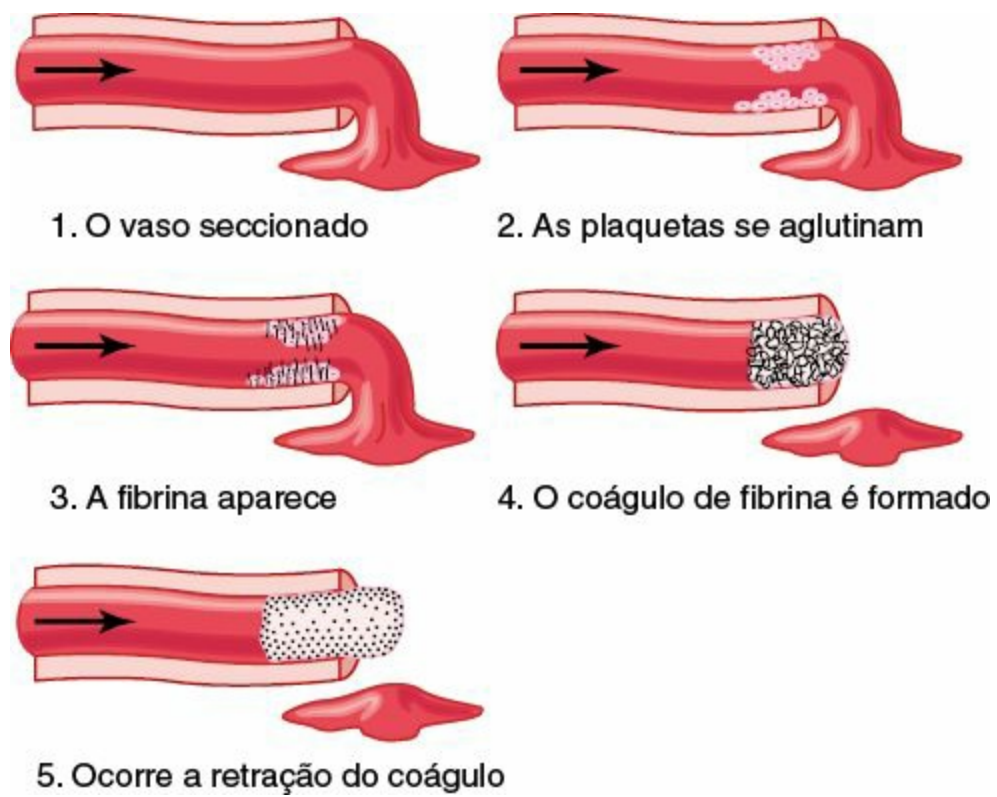



Figura 37-1. Processo de coagulação em um vaso sanguíneo traumatizado. (*Modificada de Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Cortesia de Charles C. Thomas, Springfield, Ill.*)

Tabela 37-1 Fatores da Coagulação no Sangue e seus Sinônimos

Fator da Coagulação	Sinônimos
Fibrinogênio	Fator I
Protrombina	Fator II
Fator tecidual	Fator III; tromboplastina tecidual
Cálcio	Fator IV
Fator V	Proacelerina; fator lábil; globulina Ac (Ac-G)
Fator VII	Acelerador da conversão sérica da protrombina (ACSP); proconvertina; fator estável
Fator VIII	Fator anti-hemofílico (FAH); globulina anti-hemofílica (GAH); fator anti-hemofílico A
Fator IX	Componente da tromboplastina plasmática (CTP); fator Christmas; fator anti-hemofílico B
Fator X	Fator Stuart; fator Stuart-Prower
Fator XI	Antecedente da tromboplastina plasmática (PTA); fator anti-hemofílico C
Fator XII	Fator Hageman

Fator XIII	Fator estabilizador da fibrina
Pré-calicreína	Fator Fletcher
Cininogênio de alto peso molecular	Fator de Fitzgerald, cininogênio de APM (alto peso molecular)
Plaquetas	

ORGANIZAÇÃO FIBROSA OU DISSOLUÇÃO DO COÁGULO SANGUÍNEO

Assim que o coágulo se forma ele pode seguir um entre dois cursos: (1) pode ser invadido por *fibroblastos*, subsequentemente, formando tecido conjuntivo por todo o coágulo; ou (2) pode se dissolver. O curso usual para o coágulo formado em pequeno orifício do vaso é a invasão por fibroblastos, começando algumas horas após a formação do coágulo (que é promovida, pelo menos em parte, pelo *fator de crescimento* liberado pelas plaquetas). Essa invasão continua até a completa organização do coágulo, em tecido fibroso, no período de aproximadamente 1 a 2 semanas.

De modo inverso, quando quantidade excessiva de sangue vazou para os tecidos e os coágulos teciduais ocorreram onde não eram necessários, substâncias especiais no interior do próprio coágulo são usualmente ativadas. Essas substâncias atuam como enzimas para a dissolução do coágulo, como discutido adiante neste Capítulo.

MECANISMO DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

MECANISMO GERAL

Mais de 50 substâncias importantes que causam ou afetam a coagulação do sangue foram encontradas no sangue e nos tecidos — algumas que promovem a coagulação, chamadas *procoagulantes,* e outras que inibem a coagulação, chamadas *anticoagulantes*. A coagulação ou a não coagulação do sangue depende do balanço entre esses dois grupos de substâncias. Na corrente sanguínea normalmente predominam os anticoagulantes, de modo que o sangue não coagula enquanto está circulando pelos vasos sanguíneos. Entretanto, quando o vaso é rompido, procoagulantes da área da lesão tecidual são "ativados" e predominam sobre os anticoagulantes, com o consequente desenvolvimento de coágulo.

A coagulação ocorre em três etapas essenciais:

1. Em resposta à ruptura do vaso ou a problemas relacionados ao próprio sangue, ocorre no sangue complexa cascata de reações químicas, com participação de mais de uma dúzia de fatores de coagulação sanguínea. O resultado efetivo é a formação do complexo de substâncias ativadas, chamado *ativador da protrombina*.
2. O ativador da protrombina catalisa a conversão da *protrombina* em *trombina*.
3. A trombina atua como uma enzima, convertendo o *fibrinogênio* em *fibras de fibrina,* formando

emaranhado de plaquetas, células sanguíneas e plasma para formar o coágulo.

Discutiremos inicialmente o mecanismo pelo qual o coágulo sanguíneo se forma, começando com a conversão da protrombina em trombina, e a seguir voltaremos para os estágios desencadeadores do processo de coagulação, pelo qual é formado o ativador da protrombina.

CONVERSÃO DE PROTROMBINA EM TROMBINA

Primeiro, o ativador da protrombina é formado como resultado da ruptura de vaso sanguíneo ou da liberação de substâncias especiais no sangue. Segundo, o ativador da protrombina, em presença de quantidade suficiente de cálcio iônico (Ca^{++}), causa a conversão da protrombina em trombina (**Figura 37-2**). Terceiro, a trombina provoca a polimerização das moléculas de fibrinogênio em fibras de fibrina, em 10 a 15 segundos. Assim, o fator limitador da coagulação sanguínea é usualmente a formação do ativador da protrombina e não as reações subsequentes além desse ponto, pois essas etapas terminais normalmente ocorrem, com muita rapidez, para formar o coágulo.

As plaquetas têm também papel importante na conversão da protrombina em trombina, pois grande parte da protrombina se fixa, inicialmente, nos receptores de protrombina, nas plaquetas já ligadas ao tecido lesado.

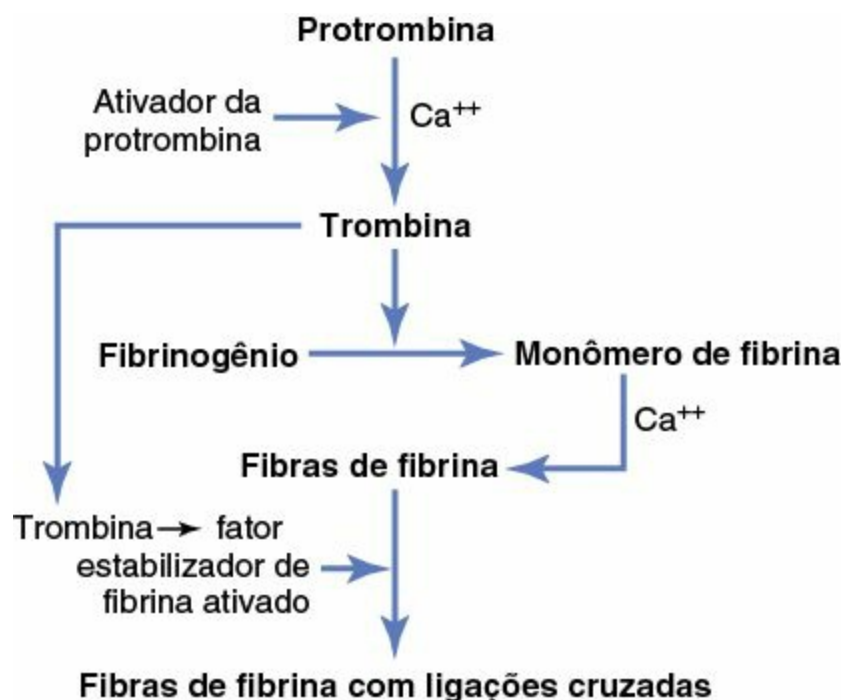



Figura 37-2. Esquema para a conversão da protrombina em trombina e polimerização do fibrinogênio para formar as fibras de fibrina.

Protrombina e Trombina. A protrombina é proteína plasmática, uma alfa 2-globulina, com peso molecular de 68.700, presente no plasma normal na concentração de cerca de 15 mg/dL. Ela é proteína instável que pode se dividir facilmente em compostos menores, um dos quais sendo a

trombina, com peso molecular de 33.700, quase a metade do peso da protrombina.

A protrombina é continuamente formada no fígado, e é utilizada de forma também contínua em todo o corpo para a coagulação sanguínea. Se o fígado deixa de produzir a protrombina, dentro de 1 dia a concentração plasmática de protrombina cai a ponto de não ser suficiente para produzir a coagulação normal do sangue.

A *vitamina K* é requerida pelo fígado para a ativação normal da protrombina, bem como para a formação de alguns outros fatores de coagulação. Desse modo, a falta de vitamina K e a presença de doença hepática que impeça a formação normal de protrombina podem diminuir o nível de protrombina a valores tão baixos que provoque em aumento da tendência ao sangramento.

CONVERSÃO DO FIBRINOGÊNIO EM FIBRINA — FORMAÇÃO DO COÁGULO

O Fibrinogênio Formado no Fígado é Essencial para a Formação do Coágulo. O fibrinogênio é proteína de alto peso molecular (peso molecular = 340.000) que ocorre no plasma na concentração de 100 a 700 mg/dL. O fibrinogênio é formado no fígado, e doença hepática pode diminuir a concentração do fibrinogênio circulante, bem como a concentração de protrombina, antes destacada.

Devido a sua grande dimensão molecular, pouca quantidade de fibrinogênio normalmente sai dos vasos sanguíneos para os líquidos intersticiais e, como o fibrinogênio é um dos fatores essenciais do processo de coagulação, os líquidos intersticiais não coagulam. Além disso, quando a permeabilidade dos capilares está patologicamente elevada, o fibrinogênio vaza em quantidade suficiente para os líquidos teciduais permitindo a coagulação desses líquidos, da mesma forma como o plasma e o sangue total podem coagular.

Ação da Trombina sobre o Fibrinogênio para Formar Fibrina. A trombina é *enzima* proteica com fracas capacidades proteolíticas. Ela atua sobre o fibrinogênio, removendo quatro peptídeos de baixo peso molecular de cada molécula de fibrinogênio, formando molécula de *monômero de fibrina*, com capacidade automática de se polimerizar com outros monômeros de fibrina para formar fibras de fibrina. Portanto, muitas moléculas de monômero de fibras se polimerizam em questão de segundos, em *longas fibras de fibrina* que constituem o *retículo* do coágulo sanguíneo.

Nos estágios iniciais da polimerização, os monômeros de fibrina são mantidos unidos por fraca ligação de hidrogênio não covalente, e as fibras recém-formadas não têm ligações cruzadas entre si; por conseguinte, o coágulo resultante é fraco e pode se romper com facilidade. Entretanto, nos próximos segundos ocorre outro processo que fortalece enormemente o retículo de fibrina. Esse

processo envolve a substância chamada *fator estabilizador de fibrina*, presente em pequena quantidade nas globulinas normais do plasma, mas que é liberada também pelas plaquetas retidas no coágulo. Antes de o fator estabilizador de fibrina ter efeito sobre as fibras de fibrina, ele deve ser ativado. A mesma trombina que causa a formação de fibrina também ativa o fator estabilizador da fibrina. Essa substância ativada atua como enzima para criar *ligações covalentes* entre número crescente de monômeros de fibrina, bem como ligações cruzadas entre as fibras adjacentes de fibrina, aumentando muito a força tridimensional da malha de fibrina.

Coágulo Sanguíneo. O coágulo é composto por malha de fibras de fibrinas que cursam em todas as direções e que retêm células sanguíneas, plaquetas e plasma. As fibras de fibrina também aderem às superfícies lesadas dos vasos sanguíneos; desse modo, o coágulo sanguíneo fica aderido a qualquer abertura vascular, impedindo a continuação da perda de sangue.

Retração do Coágulo e Expressão de Soro. Alguns minutos após a formação do coágulo, ele começa a se contrair e usualmente expele grande parte do líquido do coágulo em 20 a 60 minutos. O líquido eliminado é chamado *soro* porque todo o fibrinogênio e a maioria dos outros fatores de coagulação foi removida; dessa forma, o soro difere do plasma. O soro não pode coagular por não conter esses fatores.

As plaquetas são necessárias para a retração do coágulo. Assim, falha na retração do coágulo indica que o número de plaquetas no sangue circulante deve estar baixo. Micrografias eletrônicas das plaquetas nos coágulos sanguíneos demonstram que elas se prendem às fibras de fibrinas de tal modo que, na verdade, elas ligam fibras diferentes. Ainda mais, as plaquetas retidas no coágulo continuam a liberar substâncias procoagulantes, sendo uma das mais importantes o *fator estabilizador da fibrina* que cria mais ligações cruzadas entre as fibras de fibrina adjacentes. Além disso, as plaquetas contribuem diretamente para a contração do coágulo pela ativação da trombostenina da actina e da miosina plaquetárias, que são proteínas contráteis causadoras de forte contração das espículas plaquetárias presas à fibrina. Esse efeito também auxilia a compressão da malha de fibrina até o volume menor. A contração é ativada e acelerada por trombina e íons cálcio, liberados dos reservatórios de cálcio nas mitocôndrias, no retículo endoplasmático e no complexo de Golgi das plaquetas.

Com a retração do coágulo, as bordas da abertura do vaso sanguíneo são tracionadas, contribuindo ainda mais para a hemostasia.

FEEDBACK POSITIVO DE FORMAÇÃO DO COÁGULO

Assim que o coágulo sanguíneo começa a se formar, ele normalmente se estende, em questão de minutos, para o sangue ao seu redor, ou seja, o coágulo, por si só, desencadeia ciclo vicioso

(*feedback* positivo) para promover mais coagulação. Uma das causas mais importantes dessa promoção do coágulo é que a ação proteolítica da trombina permitir que ela atue sobre vários dos outros fatores da coagulação além do fibrinogênio. Por exemplo, a trombina tem efeito proteolítico direto sobre a própria protrombina, tendendo a convertê-la em mais trombina, e isso atua sobre alguns dos fatores da coagulação responsáveis pela formação do ativador da protrombina. (Esses efeitos, discutidos nos parágrafos a seguir, incluem a aceleração das ações dos Fatores VIII, IX, X, XI e XII e a agregação plaquetária.) Assim que quantidade crítica de trombina é formada, o *feedback* positivo se desenvolve, causando coagulação sanguínea ainda maior e maior formação de trombina; consequentemente, o coágulo sanguíneo continua a crescer até que o vazamento de sangue seja interrompido.

INICIAÇÃO DA COAGULAÇÃO: FORMAÇÃO DO ATIVADOR DA PROTROMBINA

Agora que discutimos o processo de coagulação propriamente dito, devemos nos concentrar nos mecanismos mais complexos que iniciam a coagulação. Esses mecanismos são desencadeados por (1) trauma da parede vascular e dos tecidos adjacentes; (2) trauma ao sangue; ou (3) contato do sangue com as células endoteliais lesionadas ou com colágeno e outros elementos teciduais por fora do vaso sanguíneo. Cada um desses casos leva à formação do *ativador da protrombina*, que, por sua vez, provoca a conversão da protrombina em trombina e todas as etapas subsequentes da coagulação.

Considera-se, em geral, que o ativador da protrombina seja formado por duas vias, mas na realidade essas duas vias interagem constantemente entre si: (1) pela *via extrínseca* que começa com o trauma da parede vascular e dos tecidos vizinhos; e (2) pela *via intrínseca* que começa no sangue.

Tanto na via extrínseca quanto na via intrínseca, série de diferentes proteínas plasmáticas, chamadas *fatores da coagulação sanguínea*, tem papel primordial. Em sua maioria, esses fatores são *formas inativas* de enzimas proteolíticas. Quando convertidas a suas formas ativas, suas ações enzimáticas causam as sucessivas reações em cascata do processo da coagulação.

Grande parte dos fatores da coagulação, enumerados na **Tabela 37-1**, é designada por algarismos romanos. Para indicar a forma ativada do fator, uma letra minúscula "a" é acrescentada ao algarismo romano, como o Fator VIIIa, para indicar o estado ativado do Fator VIII.

Via Extrínseca para a Iniciação da Coagulação

A via extrínseca para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina começa com o trauma da parede vascular ou com o trauma dos tecidos extravasculares que entram em contato com o sangue. Essa condição leva às seguintes etapas, mostradas na **Figura 37-3**:

1. *Liberação do fator tecidual.* O tecido traumatizado libera complexo de diversos fatores,

chamado *fator tecidual* ou *tromboplastina tecidual*. Esse fator é composto, de modo especial, por *fosfolipídeos* das membranas dos tecidos mais *complexo lipoproteico* que atua, principalmente, como *enzima proteolítica*.

2. *Ativação do Fator X — papel do Fator VII e do fator tecidual.* O complexo lipoproteico do fator tecidual se combina com o Fator VII da coagulação sanguínea e, em presença de íons cálcio, atua enzimaticamente sobre o Fator X para formar o *Fator X ativado* (Xa).
3. *Efeito do Fator X ativado (Xa) para formar o ativador da protrombina — o papel do Fator V.* O Fator X ativado se combina, imediatamente, com os fosfolipídeos teciduais que fazem parte dos fatores teciduais, ou com fosfolipídeos adicionais, liberados pelas plaquetas, além de com o Fator V, para formar o complexo chamado *ativador da protrombina*. Em alguns segundos, em presença de Ca^{++}, a protrombina divide-se para formar a trombina, e o processo de coagulação prossegue do modo já explicado. De início, o Fator V no complexo ativador da protrombina está inativo, mas assim que o processo de coagulação se inicia e a trombina começa a se formar a ação proteolítica da trombina ativa o Fator V. Essa ativação passa a ser potente acelerador adicional da -ativação da protrombina. Consequentemente, no complexo ativador da protrombina final, o Fator X ativado é a verdadeira protease causadora da clivagem da protrombina para a formação da trombina: o Fator V ativado acelera enormemente essa atividade de protease, e os fosfolipídeos das plaquetas atuam como veículo que acelera ainda mais o processo. Note especialmente que o efeito de *feedback positivo* da trombina, atuando sobre o Fator V, acelera todo o processo depois de seu desencadeamento.

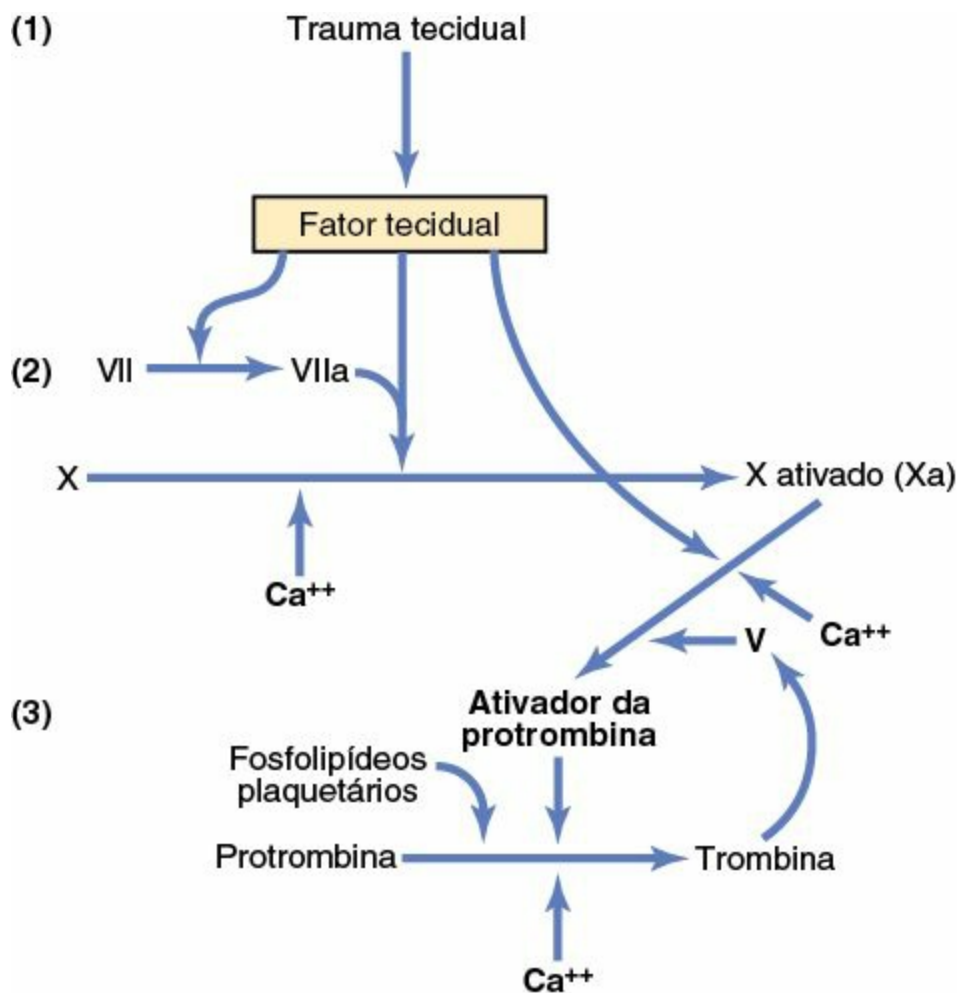



Figura 37-3. Via extrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.

Via Intrínseca para a Iniciação da Coagulação

O segundo mecanismo para o desencadeamento da formação do ativador da protrombina e, portanto, para o início da coagulação, *começa com o trauma ao próprio sangue ou a exposição do sangue ao colágeno* da parede vascular traumatizada. A seguir, o processo continua por série de reações em cascata, mostrado na **Figura 37-4**.

1. *O trauma sanguíneo causa (1) ativação do Fator XII; e (2) liberação dos fosfolipídeos das plaquetas.* O trauma ao sangue ou a exposição do sangue ao colágeno da parede vascular altera dois importantes fatores da coagulação do sangue: o Fator XII e as plaquetas. Quando o Fator XII é afetado, tal como ao entrar em contato com o colágeno ou com superfície molhável, como o vidro, ele assume nova configuração molecular que o converte na enzima proteolítica chamada “Fator XII ativado”. Simultaneamente, o trauma sanguíneo também lesa as plaquetas, devido à sua aderência ao colágeno ou à superfície molhável (ou por outros tipos de lesão), acarretando a liberação de fosfolipídeos plaquetários que contêm a lipoproteína chamada *fator plaquetário 3* que também tem participação nas reações de coagulação subsequentes.
2. *Ativação do Fator XI.* O Fator XII ativado atua enzimaticamente sobre o Fator XI ativando-o também, sendo essa a segunda etapa da via intrínseca. Essa reação também necessita do

cininogênio de alto peso molecular (A APM) e é acelerada pela pré-calicreína.

3. *Ativação do Fator IX pelo Fator XI ativado.* O Fator XI ativado, então, atua enzimaticamente sobre o Fator IX para provocar sua ativação.
4. *Ativação do Fator X — o papel do Fator VIII.* O Fator IX, atuando em conjunto com o Fator VIII ativado e com os fosfolipídeos plaquetários e com o Fator III das plaquetas traumatizadas, ativa o Fator X. É claro que na falta do Fator VIII ou das plaquetas essa etapa é deficiente. O Fator VIII é o fator ausente na pessoa com *hemofilia* clássica, motivo pelo qual ele é chamado *fator anti-hemofílico*. As plaquetas constituem o fator ausente da coagulação na doença hemorrágica chamada *trombocitopenia*.
5. *Ação do Fator X ativado na formação do ativador da protrombina — o papel do Fator V.* Essa etapa, na via intrínseca, é a mesma etapa final da via extrínseca. Ou seja, o Fator X ativado se combina com o Fator V e com as plaquetas ou com fosfolipídeos teciduais para formar o complexo *ativador da protrombina*. O ativador da protrombina, por sua vez, desencadeia, em questão de segundos, a clivagem da protrombina para formar trombina, iniciando a etapa final do processo da coagulação descrito antes.

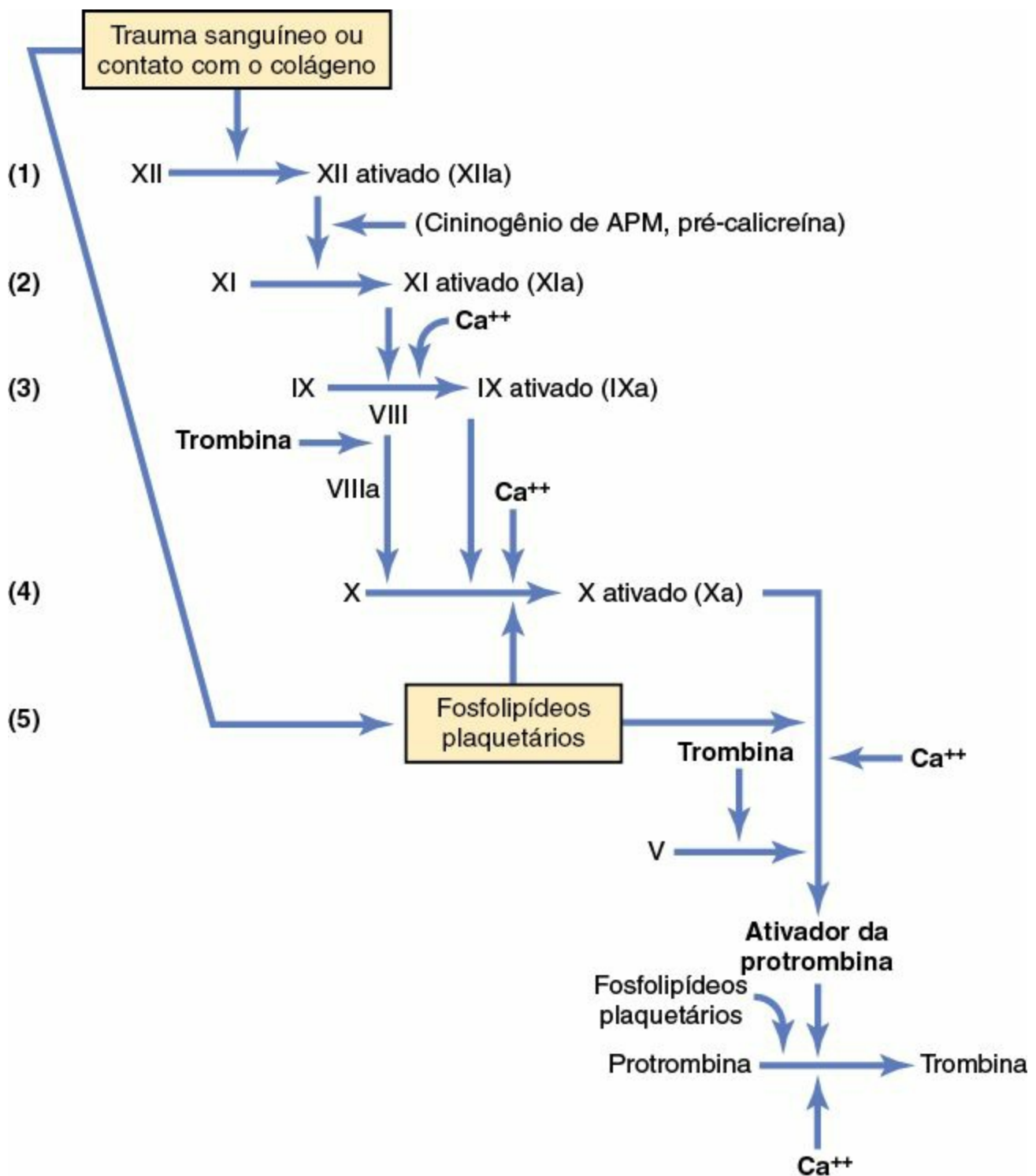



Figura 37-4. Via intrínseca para o desencadeamento da coagulação sanguínea.

Papel dos Íons Cálcio nas Vias Intrínseca e Extrínseca

Exceto pelas duas primeiras etapas da via intrínseca, os íons cálcio são necessários para a promoção ou para a aceleração de todas as reações da coagulação sanguínea. Por consequência, na ausência de íons cálcio, a coagulação sanguínea não ocorre por qualquer das vias.

No corpo vivo, a concentração de íons cálcio raramente cai até níveis significativos que afetem a cinética da coagulação sanguínea. Entretanto, quando o sangue é removido da pessoa, pode-se evitar sua coagulação pela redução dos níveis de íon cálcio, até valores abaixo do limiar para a coagulação

pela desionização do cálcio, fazendo-o reagir com substâncias, como o *íon citrato,* ou pela precipitação do cálcio com o uso de substâncias, como o *íon oxalato*.

Interação entre as Vias Extrínseca e Intrínseca — Resumo do Desencadeamento da Coagulação Sanguínea

Está claro pelos esquemas dos sistemas intrínseco e extrínseco, que, após a ruptura do vaso sanguíneo, a coagulação ocorre de forma simultânea pelas duas vias ao mesmo tempo. O fator tecidual desencadeia a via extrínseca, enquanto o contato do Fator XII e das plaquetas com o colágeno na parede vascular desencadeia a via intrínseca.

Diferença especialmente importante entre as vias extrínseca e intrínseca é que a *via extrínseca* pode ser explosiva; uma vez iniciada, sua velocidade até a formação do coágulo final só é limitada pela quantidade de fator tecidual liberado por tecidos traumatizados e quantidades dos Fatores X, VII e V no sangue. Com trauma tecidual grave, a coagulação pode ocorrer em 15 segundos. A via intrínseca prossegue muito mais lentamente, em geral, necessitando de 1 a 6 minutos para causar a coagulação.

Os Anticoagulantes Intravasculares Previnem a Coagulação Sanguínea no Sistema Vascular Normal

Fatores da Superfície Endotelial. Provavelmente, os fatores mais importantes para a prevenção da coagulação no sistema vascular normal são: (1) a *uniformidade* (smoothness) da superfície das células endoteliais, impedindo a ativação por contato do sistema intrínseco da coagulação; (2) a camada do *glicocálice* do endotélio (glicocálice é mucopolissacarídeo adsorvido às superfícies das células endoteliais), que repele os fatores da coagulação e as plaquetas, impedindo assim a ativação da coagulação; e (3) a proteína ligada à membrana endotelial, *trombomodulina,* que liga a trombina. A ligação da trombina com a trombomodulina não apenas lentifica o processo de coagulação pela remoção da trombina, mas também o complexo trombomodulina-trombina ativa a proteína plasmática, a *proteína C*, que atua como anticoagulante ao *inativar* os Fatores V e VIII ativados.

Quando a parede endotelial é lesada, sua uniformidade e sua camada de glicocálice-trombomodulina são perdidas, ativando o Fator XII e as plaquetas, iniciando assim a via intrínseca da coagulação. Se o Fator XII e as plaquetas entram em contato com o colágeno subendotelial, a ativação é ainda mais intensa.

Ação Antitrombina da Fibrina e da Antitrombina III. Entre os mais importantes *anticoagulantes* presentes no sangue, encontram-se os que removem as trombinas do organismo. Os mais potentes desses agentes de remoção são (1) as *fibras de fibrina,* formadas durante o processo

de coagulação; e (2) a alfaglobulina, chamada *antitrombina III* ou *cofator antitrombina-heparina.*

Enquanto o coágulo está sendo formado, aproximadamente 85 a 90% da trombina formada pela protrombina ficam adsorvidos às fibras de fibrina que estão se desenvolvendo. Essa adsorção ajuda a impedir a disseminação da trombina para o restante do sangue e, portanto, previne o crescimento excessivo do coágulo.

A trombina, que não é adsorvida nas fibras de fibrina, logo se combina com a antitrombina III que bloqueia ainda mais o efeito da trombina sobre o fibrinogênio, além de também inativar a própria trombina durante os próximos 12 a 20 minutos.

Heparina. A heparina é outro potente anticoagulante, mas porque a sua concentração no sangue normalmente é baixa, exerce efeitos anticoagulantes significativos apenas em condições fisiológicas especiais. Entretanto, a heparina é muito utilizada como agente farmacológico, na prática médica, em concentrações muito mais elevadas para a prevenção da coagulação intravascular.

A heparina é polissacarídeo conjugado com forte carga negativa. Por si própria, tem pouca ou nenhuma propriedade anticoagulante, mas quando se combina com a antitrombina III a eficácia da antitrombina para a remoção de trombina aumenta por 100 a 1.000 vezes e, dessa forma, ela atua como anticoagulante. Assim, em presença de heparina em excesso, a remoção da trombina livre do sangue circulante pela antitrombina III é quase instantânea.

O complexo heparina-antitrombina III remove vários outros fatores ativados da coagulação além da trombina, elevando ainda mais a eficácia da anticoagulação. Os outros fatores incluem os Fatores XII, XI, X e IX ativados.

A heparina é produzida por várias células diferentes do corpo, mas as maiores quantidades são formadas pelos *mastócitos* basofílicos localizados no tecido conjuntivo pericapilar de todo o corpo. Essas células secretam continuamente pequena quantidade de heparina que se difunde para o sistema circulatório. Os *basófilos* do sangue, que são funcionalmente quase idênticos aos mastócitos, liberam pequena quantidade de heparina no plasma.

Os mastócitos são abundantes nos tecidos que circundam os capilares dos pulmões, e, em menor grau, os capilares do fígado. É fácil compreender por que grandes quantidades de heparina são necessárias nessas áreas, pois os capilares dos pulmões e do fígado recebem muitos coágulos embólicos formados lentamente no sangue venoso; a formação de quantidade suficiente de heparina impede o crescimento mais acentuado desses coágulos.

A PLASMINA PROVOCA LISE DOS COÁGULOS SANGUÍNEOS

As proteínas do plasma contêm uma euglobulina, chamada *plasminogênio* (ou *pró-fibrinolisina*) que quando ativada se transforma na substância chamada *plasmina* (ou *fibrinolisina*). A plasmina é

enzima proteolítica semelhante à tripsina, a enzima digestiva proteolítica mais importante da secreção pancreática. A plasmina digere as fibras de fibrina e algumas outras proteínas coagulantes, como o fibrinogênio, o Fator V, o Fator VIII, a protrombina e o Fator XII. Assim, sempre que a plasmina é formada, ela pode ocasionar a lise do coágulo, pela destruição de muitos dos fatores da coagulação, podendo, algumas vezes, causar a hipocoagulabilidade do sangue.

Ativação do Plasminogênio para Formar a Plasmina e, em Seguida, a Lise dos Coágulos. Quando o coágulo é formado, grande quantidade de plasminogênio fica retida no coágulo junto com outras proteínas do plasma. O plasminogênio não vai se transformar em plasmina ou causar lise do coágulo até que seja ativado. Os tecidos lesados e o endotélio vascular liberam lentamente ativador potente, chamado *ativador do plasminogênio tecidual* (AP-t); alguns dias mais tarde, depois que o coágulo interrompeu o sangramento, o AP-t eventualmente converte o plasminogênio em plasmina, que, por sua vez, remove os restos inúteis do coágulo sanguíneo. De fato, muitos pequenos vasos sanguíneos, nos quais o fluxo sanguíneo fica bloqueado por coágulos, são reabertos por esse mecanismo. Consequentemente, função sobretudo importante do sistema da plasmina é a de remover diminutos coágulos de milhões de diminutos vasos periféricos, que, talvez, ficariam ocluídos em locais onde não existiria outra possibilidade de desobstrução.

CONDIÇÕES QUE CAUSAM SANGRAMENTO EXCESSIVO EM SERES HUMANOS

O sangramento excessivo pode resultar da deficiência de qualquer um dos fatores da coagulação do sangue. Três tipos particulares de tendência ao sangramento, estudados exaustivamente, são discutidos neste Capítulo: sangramento causado (1) pela deficiência de vitamina K; (2) hemofilia; e (3) trombocitopenia (deficiência de plaquetas).

DIMINUIÇÃO DOS NÍVEIS DE PROTROMBINA, FATOR VII, FATOR IX E FATOR X CAUSADA PELA DEFICIÊNCIA DE VITAMINA K

Com poucas exceções, quase todos os fatores da coagulação do sangue são formados no fígado. Portanto, doenças do fígado, como *hepatite, cirrose* e *atrofia amarela aguda* (isto é, degeneração do fígado provocada por toxinas, infeções ou outros agentes) podem, algumas vezes, deprimir o sistema de coagulação de forma tão intensa, que o paciente desenvolve grave tendência ao sangramento.

Outra causa para a reduzida formação dos fatores de coagulação pelo fígado é a deficiência de vitamina K. Essa vitamina é fator essencial para a carboxilase hepática que adiciona um grupo carboxila a radicais de ácido glutâmico a cinco dos fatores importantes da coagulação: *protrombina*, *Fator VII*, *Fator IX*, *Fator X* e *proteína C*. Ao adicionar o grupamento carboxila a radicais de ácido

glutâmico nos fatores da coagulação imaturos, a vitamina K é oxidada, ficando inativa. Outra enzima, a *redutase epóxica da vitamina K-complexo 1 (VKOR c1)*, reduz a vitamina K de volta à sua forma ativa.

Na ausência de vitamina K ativa, a insuficiência subsequente desses fatores de coagulação no sangue pode levar a tendências hemorrágicas graves.

A vitamina K é continuamente sintetizada no trato intestinal por bactérias, de modo que a deficiência de vitamina K só raramente ocorre em pessoas saudáveis como resultado da falta de vitamina K na dieta (exceto em neonatos, antes que sua flora intestinal se estabeleça). Entretanto, em pessoas com doenças gastrointestinais, a deficiência de vitamina K ocorre, em geral, como resultado da disabsorção de gorduras pelo trato gastrointestinal, uma vez que a vitamina K é lipossolúvel e comumente é absorvida para o sangue, junto com outros lipídeos.

Uma das causas mais prevalentes da deficiência de vitamina K é a falha do fígado de secretar bile no trato gastrointestinal (o que ocorre como resultado da obstrução dos ductos biliares, ou como o resultado de doença hepática). A ausência de bile impede a digestão e a absorção adequadas de gorduras e, portanto, também deprime a absorção de vitamina K. Assim, a doença hepática causa diminuição da produção de protrombina e de outros fatores da coagulação, tanto pela disabsorção da vitamina K, quanto pela doença das células hepáticas. Por esse motivo, a vitamina K é injetada em todos os pacientes cirúrgicos com doença hepática ou com ductos biliares obstruídos, antes do procedimento cirúrgico. Ordinariamente, a vitamina K é administrada ao paciente com deficiência, entre 4 e 8 horas antes da cirurgia, e, se as células parenquimatosas do fígado apresentarem pelo menos a metade de sua função, quantidades suficientes de fatores da coagulação serão produzidas para a prevenção de sangramento excessivo durante a cirurgia.

HEMOFILIA

A hemofilia é doença hemorrágica que ocorre quase exclusivamente em homens. Em 85% dos casos, ela é causada por *anormalidade ou deficiência do Fator VIII*; esse tipo de hemofilia é chamado *hemofilia A* ou *hemofilia clássica*. Cerca de, um em cada 10.000 homens, nos Estados Unidos, é portador de hemofilia clássica. Em outros 15% dos pacientes com hemofilia, a tendência ao sangramento é ocasionada por deficiência do Fator IX. Esses dois fatores são geneticamente transmitidos por meio do cromossomo feminino. Portanto, uma mulher quase nunca terá hemofilia porque pelo menos um de seus dois cromossomos X apresenta os genes apropriados. Se um de seus cromossomos X for deficiente, ela será *carreadora de hemofilia*, transmitindo a doença para a metade de seus descendentes do sexo masculino, e o estado de carreadora, para a metade de seus descendentes do sexo feminino.

O traço hemorrágico na hemofilia pode ter graus variados de gravidade, dependendo da deficiência

genética. Em geral, não ocorre sangramento, exceto após trauma, mas em alguns pacientes o grau de trauma necessário para causar sangramento prolongado e grave, pode ser tão leve que o trauma só raramente é notado pelo paciente. Por exemplo, o sangramento pode durar dias após a extração de um dente.

O Fator VIII tem dois componentes ativos, o componente grande, com peso molecular de milhões, e o componente menor, com peso molecular de aproximadamente 230.000. O componente menor é o mais importante para a via intrínseca, para a coagulação, e a deficiência dessa parte do Fator VIII é a causa da hemofilia clássica. Outra doença hemorrágica com características pouco diferentes chamada doença de von Willebrand resulta da ausência do componente maior.

Quando a pessoa com hemofilia clássica experiencia sangramento prolongado e grave, a única terapia verdadeiramente eficaz é a injeção de Fator VIII purificado. O custo do Fator VIII é alto e sua disponibilidade é limitada por só poder ser obtido do sangue humano e apenas em quantidades extremamente pequenas. Todavia, a produção e o uso crescentes do Fator VIII recombinante farão com que esse tratamento fique disponível e para maior número de pacientes com hemofilia clássica.

TROMBOCITOPENIA

Trombocitopenia significa a presença de concentrações muito baixas de plaquetas no sangue circulante. Pessoas com trombocitopenia apresentam tendência hemorrágica, como os hemofílicos, exceto pelo fato de que o sangramento ocorre, em geral, em muitas vênulas diminutas ou em capilares em vez de ocorrer nos grandes vasos, como na hemofilia. Como resultado, acontecem várias pequenas hemorragias puntiformes em todos os tecidos do corpo. A pele dessa pessoa apresenta várias manchas arroxeadas, dando à doença o nome de *púrpura trombocitopênica*. Como dito anteriormente, as plaquetas são sobretudo importantes para o reparo de diminutas rupturas nos capilares e em outros vasos pequenos.

Ordinariamente, o sangramento não vai ocorrer antes que a concentração de plaquetas caia abaixo de 50.000/mL, em vez dos níveis normais de 150.000 a 300.000. Níveis abaixo de 10.000/mL são quase sempre são fatais.

Mesmo sem a realização de exames específicos para a determinação da concentração plasmática de plaquetas, algumas vezes pode-se suspeitar da existência de trombocitopenia, se o coágulo sanguíneo da pessoa não se retrai porque, como destacado anteriormente, a retração do coágulo normalmente depende da liberação de vários fatores da coagulação pelo grande número de plaquetas retidas na rede de fibrina do coágulo.

A maioria das pessoas com trombocitopenia tem a doença conhecida como *trombocitopenia idiopática*, que significa trombocitopenia de causa desconhecida. Na maioria dessas pessoas, descobriu-se que por motivos desconhecidos são formados anticorpos específicos que reagem com

as plaquetas, destruindo-as. Interrupção dos sangramentos, durante 1 a 4 dias, pode ser produzida no paciente com trombocitopenia por *transfusões de sangue total fresco* que contenham grande número de plaquetas. Além disso, a *esplenectomia* é, com frequência, útil levando, algumas vezes, à cura quase completa, pois o baço remove grandes quantidades de plaquetas do sangue.

CONDIÇÕES TROMBOEMBÓLICAS

Trombos e Êmbolos. Um coágulo anormal que se desenvolva no vaso sanguíneo é chamado *trombo*. Após o desenvolvimento do trombo, o fluxo contínuo do sangue que passa pelo coágulo provavelmente vai soltá-lo e causar seu escoamento pelo sangue; esses coágulos que circulam livremente são conhecidos como *êmbolos*. Além disso, os êmbolos, originados em grandes artérias ou no lado esquerdo do coração, podem circular para a periferia e ocluir artérias ou arteríolas no cérebro, nos rins e em outros locais. Os êmbolos, originados no sistema venoso ou no lado direito do coração, geralmente fluem para os pulmões e causam embolia arterial pulmonar.

Causa das Condições Tromboembólicas. As causas das condições tromboembólicas no ser humano geralmente são duas: (1) qualquer *superfície endotelial áspera de um vaso* — como a provocada por arteriosclerose, infecção ou trauma — provavelmente desencadeará o processo de coagulação; (2) o sangue, em geral, coagula *quando flui muito lentamente* pelos vasos sanguíneos, onde pequenas quantidades de trombina e outros procoagulantes sempre estão sendo formados.

Uso do AP-t no Tratamento dos Coágulos Intravasculares. Já é possível a fabricação do AP-t pela engenharia genética. Quando administrado por cateter em uma zona com um trombo, ele é eficiente na transformação de plasminogênio em plasmina que, por sua vez, pode dissolver alguns coágulos intravasculares. Por exemplo, se for utilizado durante a primeira hora ou após oclusão trombótica de uma artéria coronária, o coração é, com frequência, poupado de dano mais sério.

TROMBOSE VENOSA FEMORAL E EMBOLIA PULMONAR MACIÇA

Como a coagulação quase sempre ocorre quando o fluxo sanguíneo é bloqueado durante muitas horas em qualquer vaso do corpo, a imobilidade do paciente confinado ao leito, somada à prática de apoiar os joelhos sobre almofadas, com frequência causa coagulação intravascular devido à estase sanguínea em uma ou mais veias da perna. A seguir, o coágulo cresce, principalmente, na direção do sangue que se move lentamente, algumas vezes crescendo por todo o comprimento da veia da perna e podendo chegar até a veia ilíaca comum e veia cava inferior. Então, na proporção de 1 para 10, grande parte do coágulo se solta da parede do vaso e circula livremente com o sangue venoso, pelo lado direito do coração e das artérias pulmonares, acarretando bloqueio maciço dessas artérias, a

conhecida *embolia pulmonar maciça*. Se o coágulo for suficientemente grande para ocluir as duas - artérias pulmonares ao mesmo tempo, a morte é imediata. Na oclusão de apenas uma das artérias, a morte pode não ocorrer, ou a embolia pode levar à morte em questão de horas ou dias devido ao maior crescimento do coágulo dentro dos vasos pulmonares. Entretanto, novamente a terapia com AP-t pode salvar a vida.

COAGULAÇÃO INTRAVASCULAR DISSEMINADA

Ocasionalmente, o mecanismo de coagulação é ativado em áreas disseminadas da circulação, dando origem à condição chamada *coagulação intravascular disseminada*. Esse processo muitas vezes resulta da presença de grande quantidade de tecido traumatizado ou necrótico no corpo, liberando grande quantidade de fator tecidual no sangue. Frequentemente, os coágulos são pequenos, mas numerosos, e obstruem grande parte dos pequenos vasos periféricos. Esse processo ocorre especialmente em pacientes com *septicemia* disseminada, nos quais as bactérias circulantes ou as toxinas bacterianas — especialmente, as *endotoxinas* — ativam os mecanismos da coagulação. A obstrução dos vasos periféricos diminui, de modo acentuado, a oferta de oxigênio e outros nutrientes para os tecidos — situação que desencadeia ou exacerba o choque circulatório. Essa é a razão principal pela qual o *choque septicêmico* é letal, em mais de 85% dos pacientes.

Efeito peculiar da coagulação intravascular disseminada é que o paciente nessa situação começa a sangrar. Esse sangramento é explicado pela remoção de vários dos fatores da coagulação causada pela coagulação disseminada, fazendo com que poucos procoagulantes permaneçam na circulação, sendo insuficientes para a hemostasia normal do sangue circulante.

ANTICOAGULANTES PARA USO CLÍNICO

Em algumas condições tromboembólicas, é desejável retardo no processo de coagulação. Vários anticoagulantes foram desenvolvidos para esse propósito. Os mais utilizados na clínica são a *heparina* e os *cumarínicos*.

HEPARINA COMO ANTICOAGULANTE INTRAVENOSO

A heparina comercial é extraída de vários tecidos animais diferentes e preparada em forma quase pura. A injeção de quantidades relativamente pequenas, em torno de 0,5 a 1 mg/kg do peso corporal, faz com que o tempo de coagulação sanguínea aumente do valor normal de 6 minutos para 30 ou mais minutos. Além disso, essa variação do tempo de coagulação ocorre instantaneamente, impedindo de imediato ou diminuindo a continuidade do desenvolvimento da condição tromboembólica.

A ação da heparina dura cerca de 1,5 a 4 horas. A heparina injetada é destruída pela enzima no

sangue, conhecida como *heparinase*.

CUMARÍNICOS COMO ANTICOAGULANTES

Quando um cumarínico como a *varfarina* é dado ao paciente, a quantidade de protrombina e dos Fatores VII, IX, e X, todos formados no fígado, começa a diminuir. A varfarina produz esse efeito ao inibir a enzima *VKOR c1*. Como discutido anteriormente, essa enzima converte a forma oxidase da vitamina K à sua forma reduzida, que é ativa. Ao inibir a VKOR c1, a varfarina reduz a disponibilidade da forma ativa da vitamina K nos tecidos. Quando há essa redução, os fatores da coagulação deixam de ser carboxilados, ficando biologicamente inativos. Durante os dias seguintes, os fatores da coagulação ativos nos reservatórios corporais são degradados e substituídos por fatores inativos. Embora os fatores da coagulação continuem a ser produzidos, eles têm atividade coagulante muito reduzida.

Após a administração de dose efetiva de varfarina, a atividade anticoagulante do sangue diminui para cerca de 50% da normal após 12 horas, e para cerca de 20% da normal após 24 horas. Em outras palavras, o processo de coagulação não é bloqueado imediatamente, mas deve esperar pela degradação da protrombina ativa e dos outros fatores da coagulação afetados que já estão no plasma. A coagulação normal retorna, em geral, entre 1 e 3 dias após a suspensão da terapia com cumarínicos.

PREVENÇÃO DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA FORA DO CORPO

Embora o sangue removido do corpo e colocado em tubo de ensaio de vidro coagule, normalmente em cerca de 6 minutos o sangue coletado em *bolsas siliconizadas* não coagula antes de 1 hora ou mais. O motivo para essa diferença de tempo é que a preparação das superfícies das bolsas com silicone impede a ativação pelo contato das plaquetas e do Fator XII, os dois principais fatores que desencadeiam o mecanismo intrínseco da coagulação. Inversamente, os recipientes de vidro não tratado permitem a ativação por contato das plaquetas e do Fator XII com o rápido desenvolvimento de coágulos.

A *heparina* pode ser utilizada para a prevenção da coagulação do sangue fora do corpo, da mesma forma como é utilizada no corpo. A heparina é especialmente útil em procedimentos cirúrgicos, nos quais o sangue deve passar por máquina coração-pulmão ou por rim artificial, circulando de volta para a pessoa.

Diversas substâncias que *diminuem a concentração dos íons cálcio* no sangue também podem ser utilizadas para a prevenção da coagulação do sangue *fora* do corpo. Por exemplo, composto solúvel de *oxalato,* misturado em pequenas quantidades com amostra de sangue, causa precipitação de oxalato de cálcio do plasma, diminuindo a concentração do íon cálcio até o ponto que leve ao

bloqueio da coagulação.

Qualquer substância que desioniza o cálcio sanguíneo impedirá a coagulação. O *íon citrato* com carga negativa é especialmente valioso para esse propósito quando misturado ao sangue na forma de *citrato de sódio, de amônia* ou *de citrato de potássio*. O íon citrato se combina com o cálcio no sangue gerando composto de cálcio não ionizado, e a falta de cálcio *iônico* impede a coagulação. Os anticoagulantes citratados apresentam vantagem importante sobre os anticoagulantes oxalatados, pois o oxalato é tóxico ao organismo, enquanto quantidades moderadas de citrato podem ser injetadas por via intravenosa. Após a injeção, o íon citrato é removido do sangue em minutos pelo fígado, sendo polimerizado na glicose ou metabolizado diretamente para a produção de energia. Consequentemente, 500 mililitros de sangue que ficaram incoaguláveis pela presença de citrato podem, ordinariamente, ser transfundidos para o receptor, em alguns minutos, sem grandes consequências. Entretanto, em presença de doença hepática ou se grandes quantidades de sangue ou plasma com citrato forem administradas, muito rapidamente (em frações de minuto) o íon citrato pode não ser removido com a velocidade necessária, e o citrato pode nessas condições deprimir muito o nível de íons cálcio no sangue, o que pode levar à tetania e à morte por convulsões.

TESTES DE COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

TEMPO DE SANGRAMENTO

Quando um instrumento pontiagudo é utilizado para perfurar a ponta do dedo ou o lóbulo da orelha, o sangramento, em geral, dura entre 1 e 6 minutos. O tempo depende, em grande parte, da profundidade da incisão e do grau de hiperemia no dedo ou no lóbulo da orelha no momento do teste. A ausência de qualquer um dos fatores da coagulação pode prolongar o tempo de sangramento, mas esse tempo está, de forma especial, prolongado na ausência de plaquetas.

TEMPO DE COAGULAÇÃO

Muitos métodos foram criados para a determinação dos tempos de coagulação do sangue. O mais utilizado é feito pela coleta de sangue em tubo de ensaio de vidro quimicamente limpo, e sacudindo-se a ponta do tubo para frente e para trás a cada 30 segundos até que o sangue tenha coagulado. Por esse método, o tempo normal de coagulação é de 6 a 10 minutos. Procedimentos que utilizam vários tubos de ensaio também foram criados para a determinação mais precisa do tempo de coagulação.

Infelizmente o tempo de coagulação varia muito, dependendo do método utilizado para sua medida, de modo que esse teste não é mais utilizado em muitos serviços. Em vez dele, é feita a dosagem dos próprios fatores da coagulação por sofisticados procedimentos químicos.

TEMPO DE PROTROMBINA E PROPORÇÃO NORMALIZADA INTERNACIONAL

O tempo de protrombina dá uma indicação da concentração de protrombina no sangue. A **Figura 37-5** mostra a relação da concentração de protrombina com o tempo de protrombina. O método para a determinação do tempo de protrombina é o seguinte.

O sangue removido do paciente é imediatamente oxalatado, de modo que a protrombina não possa se transformar em trombina. A seguir, grandes quantidades de íons cálcio e de fator tecidual são rapidamente misturadas ao sangue oxalatado. O excesso de íons cálcio anula o efeito do oxalato, e o fator tecidual ativa a reação protrombina-trombina por meio da via extrínseca da coagulação. O tempo necessário para a coagulação é conhecido como *tempo de protrombina*. A *duração desse tempo* é determinada principalmente pela concentração de protrombina. O tempo de protrombina normal é cerca de 12 segundos. Em cada laboratório, curva-padrão, relacionando com a concentração de protrombina com o tempo de protrombina, como a mostrada na **Figura 37-5**, é traçada para o método utilizado, de modo que a protrombina no sangue possa ser quantificada.

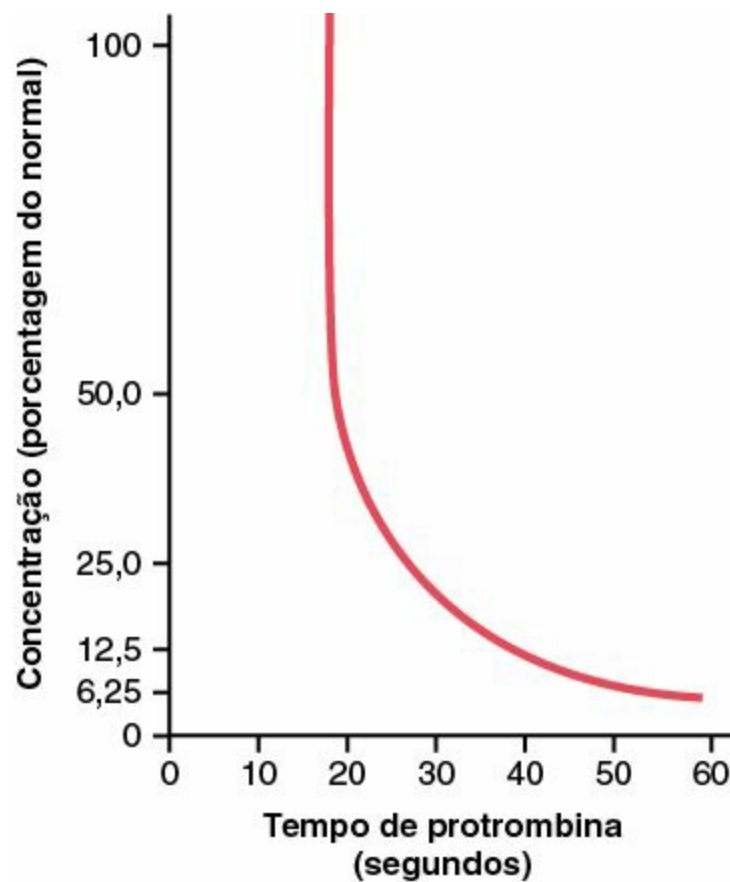



Figura 37-5. Relação da concentração de protrombina no sangue com o "tempo de protrombina".

Os valores obtidos para o tempo de protrombina podem variar muito, mesmo em uma mesma pessoa, se ocorrerem diferenças na atividade do fator tecidual e no sistema analítico usado para realizar essa medida. O fator tecidual é isolado de tecidos humanos como o placentário, e diferentes

amostras podem apresentar níveis distintos de atividade. A *proporção normalizada internacional (PNI)* foi desenvolvida como meio de padronizar as medidas do empo de protrombina. Para cada amostra de fator tecidual o produtor estabelece um índice internacional de sensibilidade (IIS), indicativo da atividade do fator tecidual, em relação a uma amostra-padrão. O IIS varia entre 1,0 e 2,0. O PNI é a proporção entre o tempo de protrombina (TP) da pessoa e o da amostra de controle normal elevado à potência do IIS.

$$PNI = \left(\frac{TP_{teste}}{TP_{normal}} \right)^{IIS}$$

A faixa normal de variação do PNI fica entre 0,9 e 1,3. Nível alto do PNI (p. ex., 4 ou 5) indica elevado risco de sangramento, enquanto o baixo PNI sugere a existência de coágulo. Os pacientes, sob tratamento com varfarina têm, usualmente, PNI entre 2,0 e 3,0.

Testes semelhantes ao do tempo de protrombina foram criados para determinar as quantidades de outros fatores da coagulação do sangue. Em cada um desses testes, excessos de íons cálcio e de todos os outros fatores, *além do fator que está sendo testado*, são acrescentados ao sangue oxalatado de uma só vez. A seguir, o tempo necessário para a coagulação é determinado da mesma forma utilizada para o tempo de protrombina. Se o fator testado for deficiente, o tempo de coagulação será prolongado. O tempo pode ser utilizado para quantificar a concentração do fator.

Bibliografia

Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113, 2013.

Berntorp E, Shapiro AD: Modern haemophilia care. Lancet 379:1447, 2012.

Blombery P, Scully M: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med 5:15, 2014.

Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. J Clin Invest 115:3385, 2005.

Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:233, 2008.

Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol 13:34, 2013.

Fisher MJ: Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. Stroke 44:3275, 2013.

Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. N Engl J Med 359:938, 2008.

Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27:2507, 2007.

He R, Chen D, He S: Factor XI: hemostasis, thrombosis, and antithrombosis. Thromb Res 129:541, 2012.

Hunt BJ: Bleeding and coagulopathies in critical care. N Engl J Med 370:847, 2014.

Kucher N: Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. N Engl J Med 364:861, 2011.

Nachman RL, Rafii S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. N Engl J Med 359:1261, 2008.

Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:332, 2009.

Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII. J Clin Invest 118:3006, 2008.

Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. JAMA 311:717, 2014.

Respiração

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 38

Ventilação Pulmonar

As funções principais da respiração são prover oxigênio aos tecidos e remover o dióxido de carbono. A fim de alcançar tais objetivos, a respiração pode ser dividida em quatro componentes principais: (1) *ventilação pulmonar*, que significa o influxo e o efluxo de ar entre a atmosfera e os alvéolos pulmonares; (2) *difusão de oxigênio (O_2) e dióxido de carbono (CO_2) entre os alvéolos e o sangue*; (3) *transporte de oxigênio* e *dióxido de carbono* no *sangue e nos líquidos corporais* e suas trocas com as células de todos os tecidos do corpo; e (4) *regulação da ventilação* e outros aspectos da respiração. Este Capítulo contém uma discussão sobre a ventilação pulmonar, e os cinco Capítulos subsequentes cobrirão as outras funções respiratórias, mais a fisiologia das anormalidades respiratórias especiais.

MECÂNICA DA VENTILAÇÃO PULMONAR

MÚSCULOS QUE PRODUZEM A EXPANSÃO E A CONTRAÇÃO PULMONARES

Os pulmões podem ser expandidos e contraídos por duas maneiras: (1) por movimentos de subida e descida do diafragma para aumentar ou diminuir a cavidade torácica; e (2) por elevação e depressão das costelas para elevar e reduzir o diâmetro anteroposterior da cavidade torácica. A **Figura 38-1** mostra esses dois métodos.

A respiração tranquila e normal é realizada quase inteiramente pelo primeiro método, isto é, pelos movimentos do diafragma. Durante a inspiração, a contração diafragmática puxa as superfícies

inferiores dos pulmões para baixo. Depois, na expiração, o diafragma simplesmente relaxa, e a *retração elástica* dos pulmões, da parede torácica e das estruturas abdominais comprime os pulmões e expele o ar. Durante a respiração vigorosa, no entanto, as forças elásticas não são poderosas o suficiente para produzir a rápida expiração necessária; assim, força extra é obtida, principalmente, pela contração da *musculatura abdominal*, que empurra o conteúdo abdominal para cima, contra a parte inferior do diafragma, comprimindo, dessa maneira, os pulmões.

O segundo método para expansão dos pulmões é elevar a caixa torácica. Ao ser elevada expandem-se os pulmões porque, na posição de repouso natural, as costelas se inclinam para baixo, como mostrado no lado esquerdo da **Figura 38-1**, possibilitando, dessa forma, que o esterno recue em direção à coluna vertebral. Quando a caixa torácica é elevada, no entanto, as costelas se projetam quase diretamente para frente, fazendo com que o esterno também se mova anteriormente para longe da coluna, aumentando o diâmetro anteroposterior do tórax por cerca de 20% durante a inspiração máxima, em comparação à expiração. Portanto, todos os músculos que elevam a caixa torácica são classificados como músculos da inspiração, e os que deprimem a caixa torácica são classificados como músculos da expiração.

Os músculos mais importantes que elevam a caixa torácica são os *intercostais externos,* mas outros que auxiliam são (1) músculos *esternocleidomastóideos*, que elevam o esterno; (2) *serráteis anteriores*, que elevam muitas costelas; e (3) *escalenos*, que elevam as duas primeiras costelas.

Os músculos que puxam a caixa torácica para baixo, durante a expiração, são principalmente o (1) *reto abdominal*, que exerce o efeito poderoso de puxar para baixo as costelas inferiores, ao mesmo tempo em que, em conjunto com outros músculos abdominais, também comprime o conteúdo abdominal para cima contra o diafragma; e (2) os *intercostais internos*.

A **Figura 38-1** também mostra o mecanismo pelo qual os intercostais externos e internos agem produzindo a inspiração e a expiração. Do lado esquerdo, as costelas durante a expiração estão anguladas para baixo, e os intercostais externos estão alongados anterior e inferiormente. Conforme eles se contraem, puxam as costelas superiores para frente com relação às inferiores, o que causa mecanismo de alavanca nas costelas, para levantá-las, produzindo inspiração. Os intercostais internos funcionam exatamente de modo oposto, atuando como músculos expiratórios, porque se angulam entre as costelas, na direção contrária, e produzem a alavanca oposta.

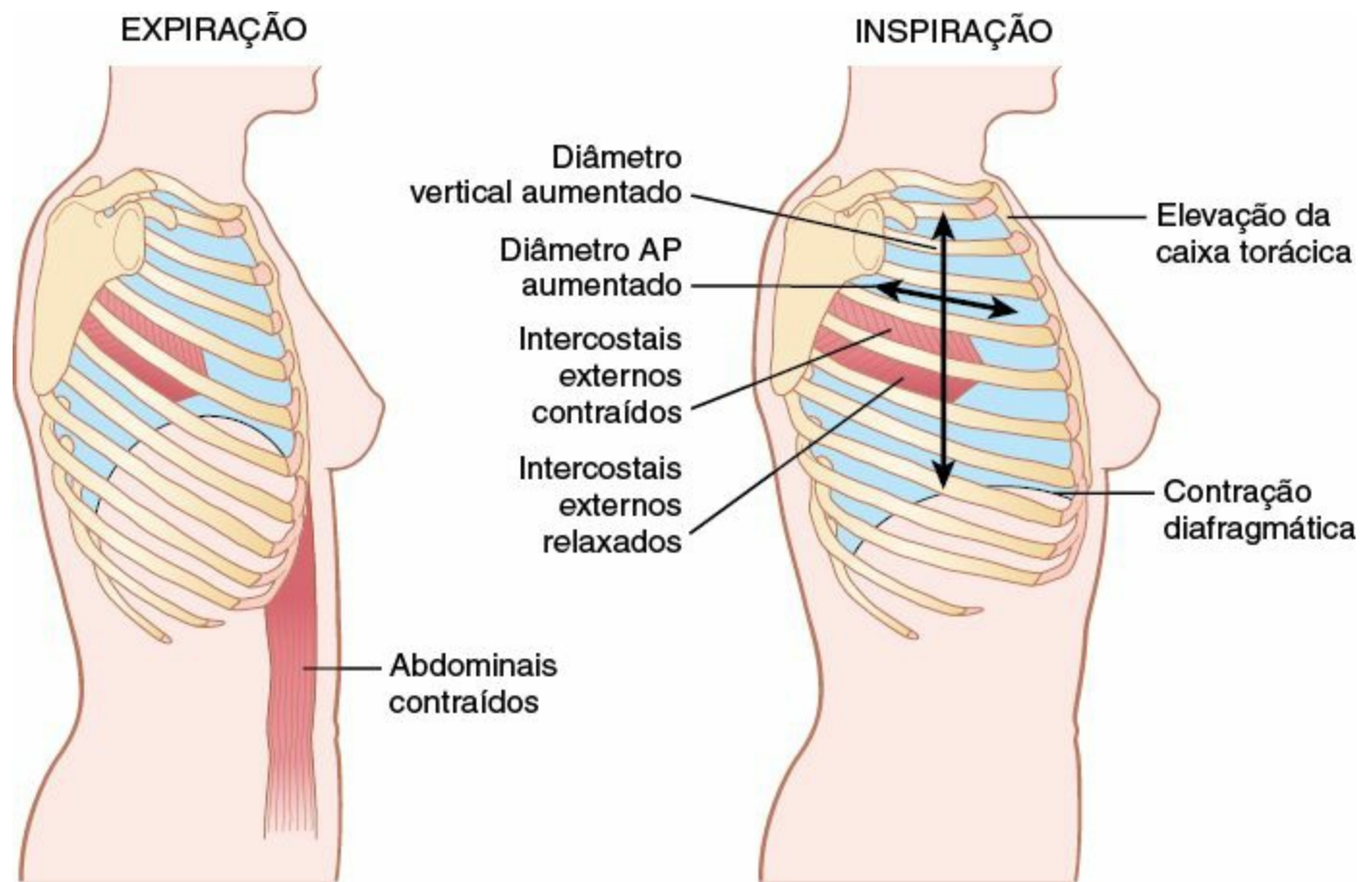



Figura 38-1. Contração e expansão da caixa torácica durante a expiração e a inspiração, mostrando a contração diafragmática, a função dos músculos intercostais e a elevação e a depressão da caixa torácica. AP, anteroposterior.

PRESSÕES QUE CAUSAM O MOVIMENTO DO AR PARA DENTRO E PARA FORA DOS PULMÕES

Os pulmões são estruturas elásticas que colapsam, como um balão, e expelem todo o ar pela traqueia, toda vez que não existe força para mantê-lo inflado. Também não existem conexões entre os pulmões e as paredes da caixa torácica, exceto onde ele está suspenso no hilo a partir do *mediastino*, região situada no meio da caixa torácica. Em vez disso, o pulmão “flutua” na cavidade torácica, cercado por fina camada de *líquido pleural* que lubrifica o movimento dos pulmões dentro da cavidade. Além disso, a sucção contínua do excesso de líquido para os canais linfáticos mantém leve tração entre a superfície visceral da pleura pulmonar e a superfície parietal da pleura da cavidade torácica. Portanto, os pulmões são presos à parede torácica, como se estivessem colados; no entanto, eles estão bem lubrificados e podem deslizar livremente quando o tórax se expande e contrai.

Pressão Pleural e suas Variações durante a Respiração. *Pressão pleural* é a pressão do líquido no estreito espaço entre a pleura visceral e a pleura parietal. Como observado antes, essa pressão é normalmente uma sucção ligeira, o que significa discreta pressão *negativa*. A pressão pleural normal no início da inspiração é cerca de −5 centímetros de água, que é a quantidade de sucção necessária para manter os pulmões abertos no seu nível de repouso. Durante a inspiração

normal, a expansão da caixa torácica traciona os pulmões para diante com força maior e cria mais pressão negativa, que chega a cerca de −7,5 centímetros de água.

Essas relações entre a pressão pleural e a mudança do volume pulmonar são mostradas na **Figura 38-2**, que mostra no painel inferior a crescente negatividade da pressão pleural de −5 a −7,5 durante a inspiração e, no painel superior, o aumento do volume pulmonar de 0,5 litro. Depois, na expiração, os eventos são essencialmente revertidos.

Pressão Alveolar: Pressão do Ar no Interior dos Alvéolos Pulmonares. Quando a glote está aberta e não existe fluxo de ar para dentro ou para fora dos pulmões, as pressões em todas as partes da árvore respiratória, até os alvéolos, são iguais à pressão atmosférica, que é considerada a pressão de referência zero nas vias aéreas — isto é, 0 cm de pressão de água. Para causar o influxo de ar para os alvéolos, durante a inspiração a pressão nos alvéolos deve cair para valor ligeiramente abaixo da pressão atmosférica (abaixo de 0). A segunda curva (intitulada "pressão alveolar") da **Figura 38-2** demonstra que, durante a inspiração normal, a pressão alveolar diminui para cerca de −1 centímetro de água. Essa pressão ligeiramente negativa é suficiente para puxar 0,5 litro de ar para o interior dos pulmões, nos 2 segundos necessários para uma inspiração normal e tranquila.

Durante a expiração, a pressão alveolar sobe para cerca de $^{+}1$ centímetro de água e força o 0,5 litro de ar inspirado para fora dos pulmões, durante os 2 a 3 segundos de expiração.

Pressão Transpulmonar: Diferença entre as Pressões Alveolar e Pleural. Na **Figura 38-2** observa-se que a *pressão transpulmonar* é a diferença de pressão entre os alvéolos e as superfícies externas dos pulmões (pressão pleural), sendo medida das forças elásticas nos pulmões que tendem a colapsá-los a cada instante da respiração, a chamada *pressão de retração*.

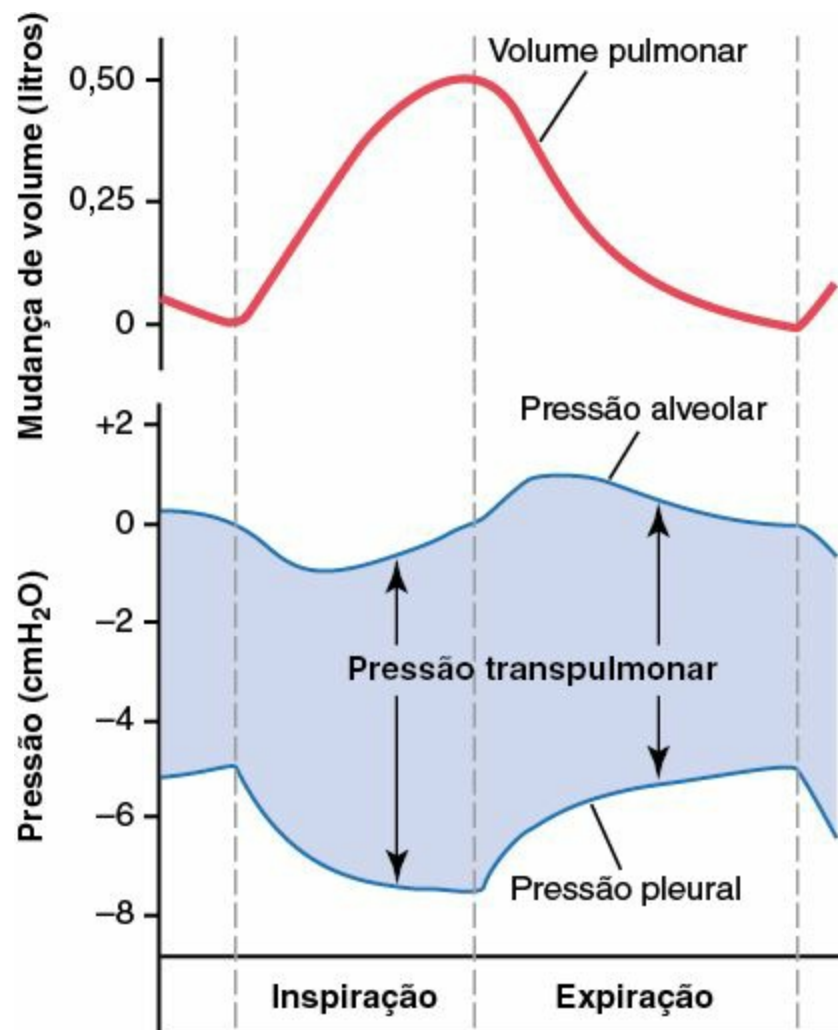



Figura 38-2. Mudanças no volume pulmonar, da pressão alveolar, da pressão pleural e da pressão transpulmonar durante a respiração normal.

Complacência Pulmonar

O grau de extensão dos pulmões por cada unidade de aumento da pressão transpulmonar (se tempo suficiente for permitido para atingir o equilíbrio) é chamado *complacência pulmonar*. A complacência total de ambos os pulmões no adulto normal é, em média, de 200 mililitros de ar por centímetro de pressão de água transpulmonar. Isto é, sempre que a pressão transpulmonar aumentar 1 centímetro de água, o volume pulmonar, após 10 a 20 segundos, se expandirá 200 mililitros.

Diagrama de Complacência dos Pulmões. A Figura 38-3 mostra o diagrama que relaciona as alterações do volume pulmonar com as mudanças da pressão pleural que, por sua vez, modifica a pressão transpulmonar. Observe que a relação é diferente para a inspiração e para a expiração. Cada curva é registrada pelas mudanças da pressão pleural em pequenos passos, permitindo-se que o volume pulmonar atinja nível estável entre passos sucessivos. As duas curvas são denominadas, respectivamente, *curva de complacência inspiratória* e *curva de complacência expiratória*, e todo o diagrama é chamado *diagrama da complacência pulmonar*.

As características do diagrama de complacência são determinadas pelas forças elásticas dos

pulmões, que podem ser divididas em duas partes: (1) *força elástica do tecido pulmonar propriamente dito;* e (2) *forças elásticas causadas pela tensão superficial do líquido que reveste as paredes internas dos alvéolos* e outros espaços aéreos pulmonares.

As forças elásticas do tecido pulmonar são determinadas, em grande parte, pelas fibras de *elastina* e de *colágeno*, entrelaçadas no parênquima pulmonar. Nos pulmões vazios, essas fibras estão no estado elasticamente contraído e dobrado; então, quando os pulmões se expandem, as fibras são estiradas e desdobradas e, assim, se alongam e exercem até mesmo força elástica maior.

As forças elásticas causadas pela tensão superficial são muito mais complexas. O significado da tensão superficial é mostrado na **Figura 38-4**, que compara o diagrama de complacência dos pulmões quando cheios com solução salina e quando cheios com ar. Quando os pulmões são cheios com ar, existe uma interface entre o líquido alveolar e o ar no interior do alvéolo. Nos pulmões cheios por solução salina, não existe interface ar-líquido; portanto, o efeito da tensão superficial não está presente — apenas as forças elásticas dos tecidos estão operando neste caso.

Note que as pressões transpleurais, necessárias para expandir os pulmões cheios de ar, são cerca de três vezes maiores que as necessárias para expandir os pulmões cheios de solução salina. Assim, pode-se concluir que *as forças elásticas teciduais, que tendem a provocar o colapso do pulmão cheio de ar representam, apenas cerca de um terço da elasticidade total pulmonar, enquanto as forças de tensão superficial líquido-ar nos alvéolos representam cerca de dois terços*.

As forças elásticas pulmonares de tensão superficial líquido-ar também aumentam, tremendamente, quando a substância chamada *surfactante não* está no líquido alveolar.

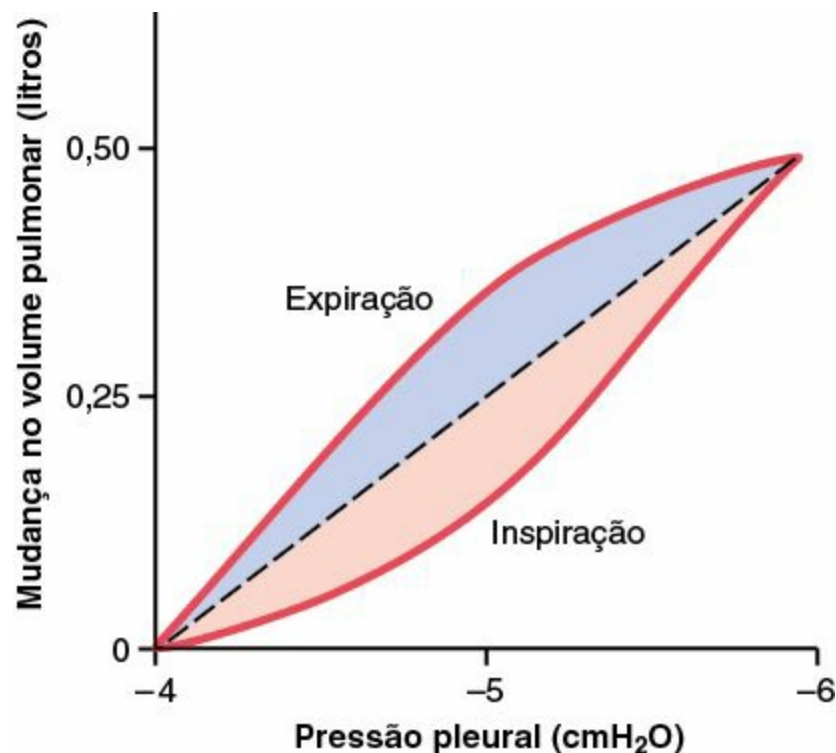



Figura 38-3. Diagrama da complacência em uma pessoa saudável. Este diagrama mostra as variações no volume pulmonar durante as alterações na pressão transpulmonar (pressão alveolar menos a pressão pleural).

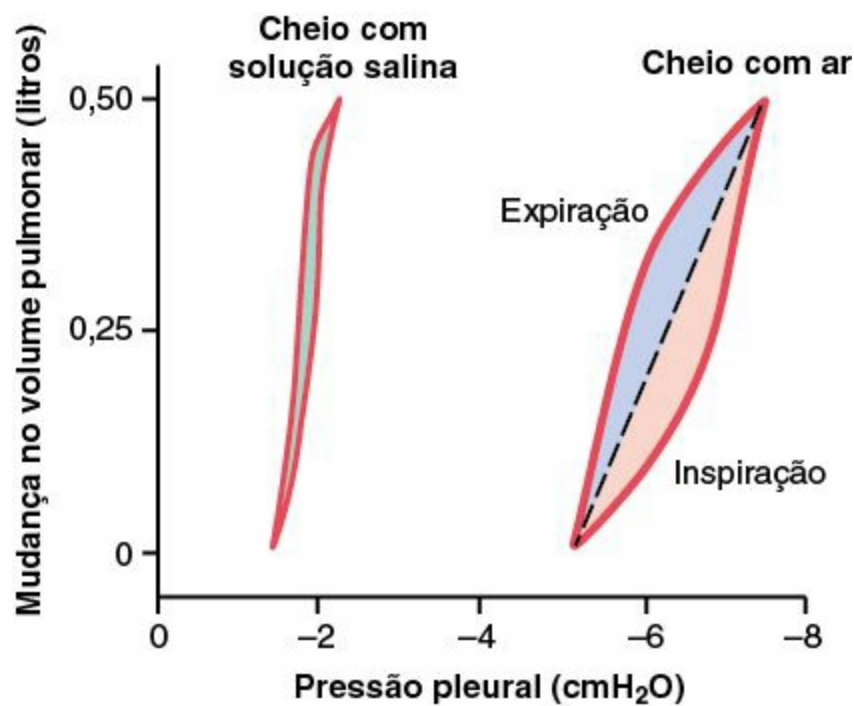



Figura 38-4. Comparação dos diagramas de complacência dos pulmões cheios de solução salina ou de ar, quando a pressão alveolar é mantida no nível da pressão atmosférica (0 cmH_2O) e a pressão pleural é alterada com o objetivo de modificar a pressão transpulmonar.

Surfactante, Tensão Superficial e Colapso Alveolar

Princípios da Tensão Superficial. Quando a água forma uma superfície de contato com o ar, as moléculas da água na superfície têm atração especialmente forte umas pelas outras. Como resultado, a superfície da água está sempre tentando se contrair. Isto é o que mantém as gotas de chuva unidas — isto é, existe firme membrana contrátil, constituída por moléculas de água, por toda a superfície da gota. Agora, vamos reverter esses princípios e ver o que acontece nas superfícies internas do alvéolo. Aí, a superfície da água também está tentando se contrair, o que tende a forçar o ar para fora do alvéolo, pelo brônquio, e, ao fazer isso, induz o colapso do alvéolo. O efeito global é o de causar força contrátil elástica de todo o pulmão que é referida como *força elástica da tensão superficial*.

O Surfactante e seus Efeitos na Tensão Superficial. O surfactante é um *agente ativo da superfície da água*, significando que ele reduz bastante a tensão superficial da água. É secretado por células epiteliais especiais secretoras de surfactante chamadas *células epiteliais alveolares tipo II*, que constituem cerca de 10% da área de superfície alveolar. Essas células são granulares, contêm inclusões lipídicas que são secretadas no surfactante dentro dos alvéolos.

O surfactante é mistura complexa de vários fosfolipídeos, proteínas e íons. Os componentes mais importantes são o fosfolipídeo *dipalmitoilfosfatidilcolina*, as *apoproteínas surfactantes* e os *íons cálcio*. A dipalmitoilfosfatidilcolina e vários fosfolipídeos menos importantes são responsáveis pela redução da tensão superficial. Eles desempenham essa função porque não se dissolvem, uniformemente, no líquido que recobre a superfície alveolar. Parte das moléculas se dissolve,

enquanto o restante se espalha sobre a superfície da água no alvéolo. Essa superfície tem entre 1/12 e 1/2 da tensão superficial da superfície de água pura.

Em termos quantitativos, a tensão superficial dos diferentes líquidos aquosos é aproximadamente a seguinte: água pura, 72 dinas/cm; líquidos normais que revestem os alvéolos, mas sem surfactante, 50 dinas/cm; líquidos normais que revestem os alvéolos e *com* quantidades normais de surfactante incluídas, entre 5 e 30 dinas/cm.

Pressão em Alvéolos Ocluídos Causada pela Tensão Superficial. Caso as viasaéreas que levam aos alvéolos pulmonares estejam bloqueadas, a tensão superficial, no alvéolo, tende a colapsá-lo. Esse colapso cria pressão positiva alveolar, tentando empurrar o ar para fora. A quantidade de pressão, gerada dessa maneira, no alvéolo, pode ser calculada a partir da seguinte fórmula:

$$\text{Pressão} = \frac{2 \times \text{Tensão superficial}}{\text{Raio dos alveólos}}$$

Para o alvéolo de tamanho médio, com um raio de cerca de 100 micrômetros e revestido com *surfactante normal*, calcula-se que a pressão seja aproximadamente de 4 centímetros de pressão de água (3 mmHg). Caso os alvéolos tenham sido revestidos com água pura, sem nenhum surfactante, a pressão seria calculada como aproximadamente 18 centímetros de pressão de água, 4,5 vezes maior. Assim, pode-se ver como o surfactante é importante na redução da tensão superficial alveolar e, assim, na redução do esforço requerido pelos músculos respiratórios para expandir os pulmões.

Efeito do Raio Alveolar na Pressão Causada pela Tensão Superficial. Observe, a partir da fórmula precedente, que a pressão, gerada como resultado da tensão superficial alveolar, é *inversamente* afetada pelo raio do alvéolo, o que significa que quanto menor o alvéolo, maior a pressão alveolar ocasionada pela tensão superficial. Assim, quando o alvéolo tem a metade do raio normal (50 em vez de 100 micrômetros), as pressões observadas antes são duplicadas. Esse fenômeno é especialmente significativo em recém-nascidos prematuros, muitos dos quais têm o raio alveolar menor que um quarto dos encontrados em adultos. Além disso, o surfactante não começa a ser secretado nos alvéolos até o sexto ou sétimo mês de gestação e, em alguns casos, até mesmo mais tardiamente. Assim, muitos recém-nascidos prematuros têm pouco ou nenhum surfactante nos alvéolos quando nascem, e os seus pulmões têm tendência extrema ao colapso, algumas vezes de 6 a 8 vezes maior que a de pessoa adulta. Essa situação causa a condição chamada *síndrome de angústia respiratória do recém-nascido*. Ela é fatal, caso não seja tratada com medidas enérgicas, especialmente, respiração assistida por pressão positiva contínua.

EFEITO DA CAIXA TORÁCICA NA EXPANSIBILIDADE PULMONAR

Até agora, discutimos apenas a expansibilidade dos pulmões, sem considerar a caixa torácica. A caixa torácica tem suas próprias características elásticas e viscosas, semelhantes às dos pulmões; até mesmo se os pulmões não estivessem presentes no tórax, esforço muscular seria necessário para expandir a caixa torácica.

Complacências Torácica e Pulmonar Combinadas

A complacência de todo o sistema pulmonar (dos pulmões e da caixa torácica juntos) é medida

durante a expansão dos pulmões de pessoa totalmente relaxada ou paralisada. Para medir a complacência, o ar é forçado para o interior dos pulmões durante curto intervalo de tempo, enquanto se registram as pressões e volumes pulmonares. Para insuflar esse sistema pulmonar total, é requerida quase duas vezes a mesma quantidade de pressão necessária para insuflar os mesmos pulmões após sua remoção da caixa torácica. Portanto, a complacência do sistema combinado pulmão-tórax é quase a metade da do pulmão isolado — 110 mililitros de volume por centímetro de pressão de água para o sistema combinado comparados a 200 mL/cm para os pulmões isolados. Além disso, quando os pulmões estão expandidos até grandes volumes ou comprimidos até pequenos volumes, as limitações do tórax se tornam extremas. Quando próxima desses limites, a complacência do sistema pulmão-tórax pode ser menos de um quinto que a dos pulmões isolados.

O "Trabalho" da Respiração

Já salientamos que, durante a respiração normal e tranquila, todas as contrações dos músculos respiratórios ocorrem durante a inspiração; a expiração é, quase inteiramente, processo passivo, ocasionado pela retração elástica dos pulmões e da caixa torácica. Assim, sob condições de repouso, os músculos respiratórios normalmente realizam "trabalho" para produzir a inspiração, mas não a expiração.

O trabalho da inspiração pode ser dividido em três frações: (1) a necessária para expandir os pulmões contra as forças elásticas do pulmão e do tórax, chamada *trabalho de complacência* ou *trabalho elástico*; (2) a necessária para sobrepujar a viscosidade pulmonar e das estruturas da parede torácica, chamada *trabalho de resistência tecidual*; e (3) a necessária para sobrepujar a resistência aérea, ao movimento de ar para dentro dos pulmões, chamada *trabalho de resistência das vias aéreas*.

Energia Necessária para a Respiração. Durante a respiração normal e tranquila, apenas 3% a 5% da energia consumida pelo corpo são requeridas pela ventilação pulmonar. Entretanto, durante o exercício pesado, a quantidade de energia requerida pode aumentar por até 50 vezes, especialmente se a pessoa tiver qualquer grau de incremento da resistência das vias aéreas ou complacência pulmonar diminuída. Assim, uma das principais limitações da intensidade do exercício que pode ser realizado é a capacidade da pessoa de fornecer energia muscular suficiente para apenas o processo respiratório isoladamente.

VOLUMES E CAPACIDADES PULMONARES

REGISTRO DAS MUDANÇAS NO VOLUME PULMONAR — ESPIROMETRIA

A ventilação pulmonar pode ser estudada por meio do registro do movimento do volume de ar para dentro e para fora dos pulmões, o método chamado *espirometria*. Um espirômetro básico típico é mostrado na **Figura 38-5**. Consiste em cilindro invertido sobre uma câmara de água, com o cilindro contrabalançado por peso. O interior do cilindro está cheio com gás respiratório, geralmente, ar ou oxigênio; tubo conecta a boca com a câmara de gás. Quando se respira para dentro e para fora da câmara, o cilindro sobe e desce, e o registro apropriado é feito em forma de papel que se move.

A **Figura 38-6** mostra um espirograma, indicando as variações do volume pulmonar, sob diferentes

condições de respiração. Para facilitar a descrição dos eventos da ventilação pulmonar, o ar nos pulmões foi subdividido, neste diagrama, em quatro *volumes* e quatro *capacidades*, que são as médias para um *homem adulto jovem*. A **Tabela 38-1** resume os volumes e capacidades pulmonares médias.

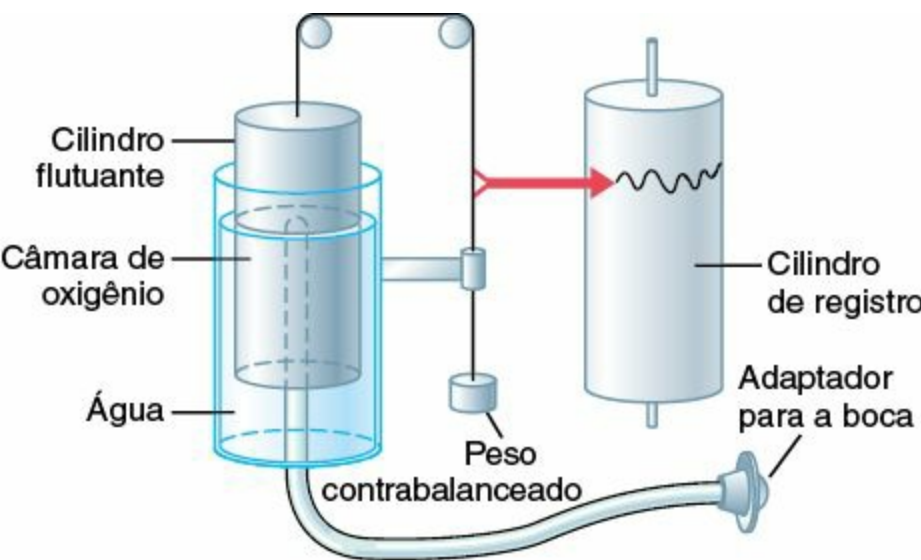



Figura 38-5. Espirômetro.

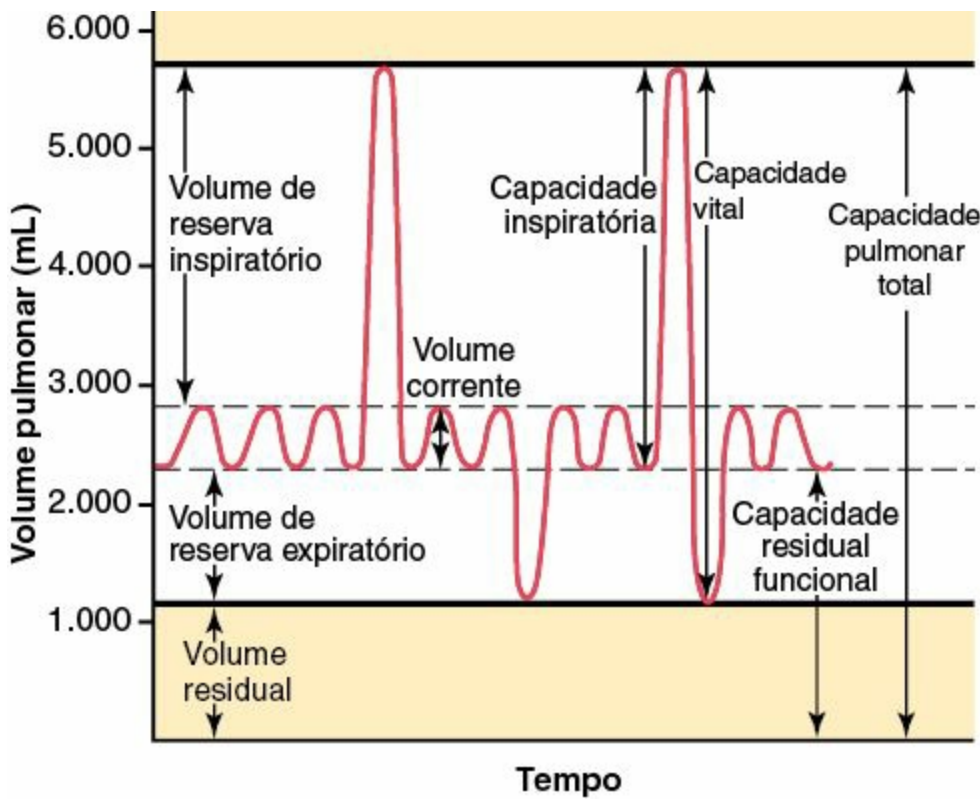



Figura 38-6. Diagrama mostrando as excursões respiratórias durante respiração normal e durante inspiração e expiração máximas.

Tabela 38-1 Valores Médios dos Volumes e Capacidades Pulmonares para um Homem Adulto Jovem e Saudável

Volumes e Capacidades Pulmonares	**Valores Normais (mL)**
Volumes	500

Volume corrente	
Volume de reserva inspiratória	3.000
Volume expiratório	1.100
Volume residual	1.200
Capacidades Capacidade inspiratória	3.500
Capacidade residual funcional	2.300
Capacidade vital	4.600
Capacidade pulmonar total	5.800

Volumes Pulmonares

Na **Figura 38-6**, à esquerda, estão listados quatro volumes pulmonares que, quando somados, são iguais ao volume máximo que os pulmões podem expandir. O significado de cada um desses volumes é o seguinte:

1. O *volume corrente* é o volume de ar inspirado ou expirado, em cada respiração normal; é de cerca de 500 mililitros no homem adulto médio.
2. O *volume de reserva inspiratório* é o volume extra de ar que pode ser inspirado, além do volume corrente normal, quando a pessoa inspira com força total; geralmente, é de cerca de 3.000 mililitros.
3. O *volume de reserva expiratório* é o máximo volume extra de ar que pode ser expirado na expiração forçada, após o final de expiração corrente normal; normalmente, esse volume é de cerca de 1.100 mililitros.
4. O *volume residual* é o volume de ar que fica nos pulmões, após a expiração mais forçada; esse volume é de cerca de 1.200 mililitros.

Capacidades Pulmonares

Ao descrever os eventos no ciclo pulmonar, algumas vezes, é desejável considerar dois ou mais volumes combinados. Tais combinações são chamadas *capacidades pulmonares*. À direita da **Figura 38-6** estão listadas as capacidades pulmonares importantes que podem ser descritas como se segue:

1. A *capacidade inspiratória* é igual ao *volume corrente* mais o *volume de reserva inspiratório*. Essa capacidade é a quantidade de ar (cerca de 3.500 mililitros) que a pessoa pode respirar, começando a partir do nível expiratório normal e distendendo os pulmões até seu máximo.
2. A *capacidade residual funcional* é igual ao *volume de reserva expiratório* mais o *volume residual*. Essa capacidade é a quantidade de ar que permanece nos pulmões, ao final de expiração normal (cerca de 2.300 mililitros).

3. A *capacidade vital* é igual ao *volume de reserva inspiratório* mais o *volume corrente* mais o *volume de reserva expiratório*. Essa capacidade é a quantidade máxima de ar que a pessoa pode expelir dos pulmões, após primeiro enchê-los à sua extensão máxima e, então, expirar, também à sua extensão máxima (em torno de 4.600 mililitros).
4. A *capacidade pulmonar total* é o volume máximo a que os pulmões podem ser expandidos com o maior esforço (cerca de 5.800 mililitros); é igual à *capacidade vital* mais o *volume residual*.

Em geral, todos os volumes e capacidades pulmonares, nas mulheres, são cerca de 20% a 25% menores do que nos homens, e são maiores em pessoas atléticas e com massas corporais maiores do que em pessoas menores e astênicas.

ABREVIAÇÕES E SÍMBOLOS USADOS NOS ESTUDOS DE FUNÇÃO PULMONAR

A espirometria é apenas um de muitos procedimentos de medida que os pneumologistas usam diariamente. Muitos desses procedimentos dependem, profundamente, de cálculos matemáticos. Para simplificar esses cálculos, assim como a apresentação dos dados de função pulmonar, várias abreviações e símbolos foram padronizados. Os mais importantes são mostrados na **Tabela 38-2**. Usando estes símbolos, apresentamos aqui alguns exercícios algébricos simples que mostram algumas inter-relações entre os volumes e capacidades pulmonares; o estudante deve raciocinar e verificar essas inter-relações.

$$CV = VRI + VC + VRE$$

$$CV = CI + VRE$$

$$CPT = CV + VR$$

$$CPT = CI + CRF$$

$$CRF = VRE + VR$$

Tabela 38-2 Abreviações e Símbolos da Função Pulmonar

V_C	Volume corrente
CRF	Capacidade residual funcional
VRE	Volume de reserva expiratório
VR	Volume residual
CI	Capacidade inspiratória
VRI	Volume de reserva inspiratório
CPT	Capacidade pulmonar total
CV	Capacidade vital

Rva	Resistência das vias aéreas ao fluxo de ar para dentro dos pulmões
C	Complacência
V_M	Volume de gás do espaço morto
V_A	Volume de gás alveolar
$\dot{V}_I$	Volume inspirado da ventilação por minuto
$\dot{V}_E$	Volume expirado da ventilação por minuto
$\dot{V}_D$	Fluxo de derivação
$\dot{V}_A$	Ventilação alveolar por minuto
$\dot{V}O_2$	Taxa de captação do oxigênio por minuto
$\dot{V}CO_2$	Quantidade de dióxido de carbono eliminado
$\dot{V}CO$	Taxa de captação do monóxido de carbono por minuto
DPO_2	Capacidade de difusão dos pulmões para o oxigênio
DP_{CO}	Capacidade de difusão dos pulmões para o monóxido de carbono
P_A	Pressão atmosférica
Palv	Pressão alveolar
Ppl	Pressão pleural
PO_2	Pressão parcial de oxigênio
PCO_2	Pressão parcial de dióxido de carbono
PN_2	Pressão parcial de nitrogênio
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
$PaCO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAO_2	Pressão parcial de oxigênio no gás alveolar
$PACO_2$	Pressão parcial de dióxido de carbono no gás alveolar
PAH_2O	Pressão parcial de água no gás alveolar
R	Razão de troca respiratória
$\dot{Q}$	Débito cardíaco
CaO_2	Concentração de oxigênio no sangue arterial
$CV{-}o_2$	Concentração de oxigênio no sangue venoso misto
SO_2	Porcentagem de saturação da hemoglobina com oxigênio por minuto
SaO_2	Porcentagem de saturação da hemoglobina com oxigênio no sangue arterial

DETERMINAÇÃO DA CAPACIDADE RESIDUAL FUNCIONAL, VOLUME RESIDUAL E CAPACIDADE PULMONAR TOTAL — MÉTODO DE DILUIÇÃO DO HÉLIO

A capacidade residual funcional (CRF), que é o volume de ar que permanece nos pulmões ao final de cada expiração normal, é importante para a função pulmonar. Como esse valor varia acentuadamente em alguns tipos de doença pulmonar, é geralmente desejável medir essa capacidade. O espirômetro não pode ser usado de modo direto para medir a CRF, pois o ar no volume residual dos pulmões não pode ser expirado para o interior do espirômetro, e esse volume constitui cerca da metade da CRF. Para medir a CRF, o espirômetro deve ser usado de maneira indireta, geralmente por meio do método da diluição do hélio, como se segue.

Espirômetro de volume conhecido é cheio com ar misturado com hélio, em concentração conhecida. Antes de respirar no espirômetro, a pessoa expira normalmente. No final dessa expiração, o volume remanescente nos pulmões é igual à CRF. Nesse ponto, a pessoa começa imediatamente a respirar no espirômetro e os gases do espirômetro se misturam com os gases pulmonares. Como resultado, o hélio é diluído pelos gases da CRF, e o volume da CRF pode ser calculado, pelo grau de diluição do hélio, usando-se a seguinte fórmula:

$$CRF = \left(\frac{Ci_{He}}{Cf_{He}} - 1\right) Vi_{espir}$$

em que CRF é a capacidade residual funcional, Ci_{He} é a concentração inicial de hélio no espirômetro, Cf_{He} é a concentração final de hélio no espirômetro e Vi_{espir} é o volume inicial do espirômetro.

Uma vez a CRF tenha sido determinada, o volume residual (VR) pode ser medido subtraindo-se o volume de reserva expiratório (VRE), como medido pela espirometria normal, da CRF. A capacidade pulmonar total (CPT) também pode ser aferida, somando-se a capacidade inspiratória (CI) à CRF. Isto é,

$$VR = CRF - VRE$$

e

$$CPT = CRF + CI$$

O VOLUME RESPIRATÓRIO-MINUTO É IGUAL À FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA VEZES O VOLUME CORRENTE

A *ventilação-minuto* é a quantidade total de novo ar levado para o interior das vias aéreas a cada minuto e é igual ao *volume corrente* multiplicado pela *frequência respiratória por minuto*. O volume corrente normal é cerca de 500 mililitros, e a frequência respiratória normal é de aproximadamente 12 respirações por minuto. Portanto, a *ventilação-minuto é, em média, de 6 L/min*. A pessoa pode viver por curto período com ventilação-minuto tão baixa quanto 1,5 L/min e frequência respiratória de apenas 2 a 4 respirações por minuto.

A frequência respiratória, ocasionalmente, aumenta para 40 a 50 por minuto e o volume corrente pode se tornar tão grande quanto a capacidade vital, cerca de 4.600 mililitros no homem adulto jovem. Isso pode dar ventilação-minuto maior que 200 L/min ou mais de 30 vezes o normal. A -maioria das pessoas não pode sustentar mais da metade a dois terços desses valores por mais de 1 minuto.

VENTILAÇÃO ALVEOLAR

A importância fundamental da ventilação pulmonar é a de renovar continuamente o ar nas áreas de trocas gasosas dos pulmões, onde o ar está próximo à circulação sanguínea pulmonar. Essas áreas incluem os alvéolos, sacos alveolares, ductos alveolares e bronquíolos respiratórios. A velocidade/intensidade com que o ar novo alcança essas áreas é chamada *ventilação alveolar*.

"ESPAÇO MORTO" E SEU EFEITO NA VENTILAÇÃO ALVEOLAR

Parte do ar que a pessoa respira nunca alcança as áreas de trocas gasosas, por simplesmente preencher as vias respiratórias onde essas trocas nunca ocorrem, tais como o nariz, a faringe e a traqueia. Esse ar é chamado *ar do espaço morto*, por não ser útil para as trocas gasosas.

Na expiração, o ar do espaço morto é expirado primeiro, antes de qualquer ar dos alvéolos alcançar a atmosfera. Portanto, o espaço morto é muito desvantajoso para remover os gases expiratórios dos pulmões.

Medida do Volume do Espaço Morto. Método simples para medir o volume do espaço morto é demonstrado pelo gráfico na **Figura 38-7**. Ao se fazer essa medida, a pessoa, de modo abrupto, inspira profundamente o O_2 a 100%, que enche, de modo total, o espaço morto com O_2 puro. Parte do oxigênio também se mistura com o ar alveolar, mas não repõe completamente esse ar. Em seguida, a pessoa expira por medidor de nitrogênio de registro rápido. Esse medidor é responsável pelo registro mostrado na figura. A primeira porção do ar expirado vem das regiões do espaço morto das vias aéreas, onde o ar foi completamente substituído pelo O_2. Portanto, na parte inicial do registro, apenas aparece O_2, e a concentração de nitrogênio é zero. Então, quando o ar alveolar começa a chegar ao medidor de nitrogênio, a concentração desse gás aumenta rapidamente porque o ar alveolar, contendo grandes quantidades de nitrogênio, começa a se misturar com o ar do espaço morto. Após mais ar ter sido expirado, todo o ar do espaço morto é lavado das vias aéreas, e apenas o ar alveolar permanece. Portanto, a concentração de nitrogênio registrada atinge seu nível máximo, igual à sua concentração nos alvéolos, como mostrado à direita da figura. Com algum raciocínio, o estudante pode ver que a área cinza representa o ar que não contém nitrogênio; essa área é medida do volume de ar do espaço morto. Para quantificação exata, a seguinte equação é utilizada:

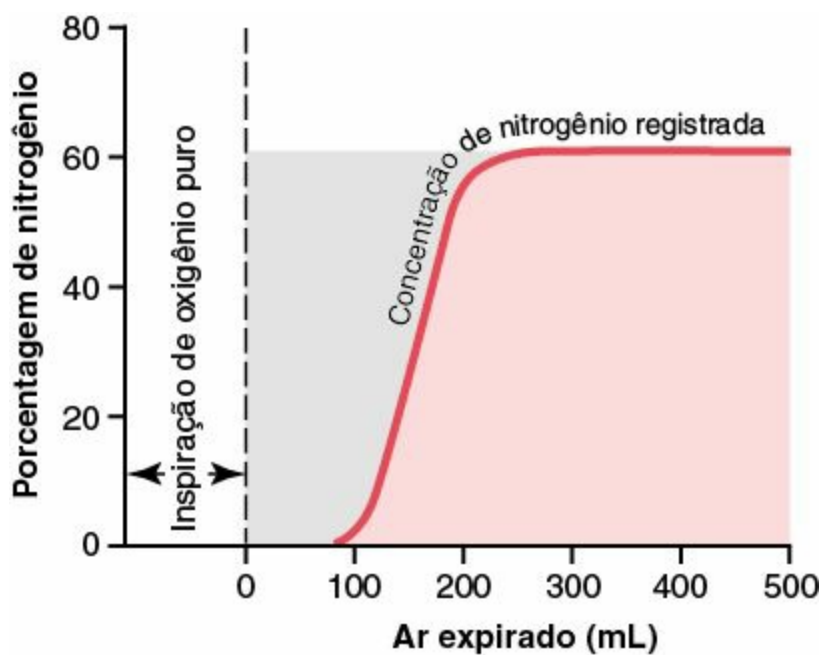



Figura 38-7. Registro das alterações na concentração do nitrogênio no ar expirado após única inspiração prévia de oxigênio puro. Esse registro pode ser usado para calcular o espaço morto, como discutido no texto.

$$V_M = \frac{\text{Área cinza} \times V_E}{\text{Área rosa} + \text{Área cinza}}$$

em que V_M é o volume de ar do espaço morto e V_E é o volume total de ar expirado.

Vamos assumir, por exemplo, que a área cinza no gráfico tenha 30 centímetros quadrados, a área rosa tenha 70 centímetros quadrados e o volume total expirado seja de 500 mililitros. O espaço morto deveria ser de

$$\frac{30}{30+70} \times 500 = 150\,\text{mL}$$

Volume Normal do Espaço Morto. O volume de ar normal do espaço morto, no homem adulto jovem, é cerca de 150 mililitros. O ar do espaço morto aumenta pouco com a idade.

Espaço Morto Anatômico Versus Fisiológico. O método descrito para medida do espaço morto mede o volume de todos os espaços, excetuando-se os alvéolos e outras áreas de trocas gasosas intimamente relacionadas; esse espaço é chamado *espaço morto anatômico*. Ocasionalmente, alguns dos alvéolos podem ser não funcionantes ou parcialmente funcionantes por causa da ausência ou redução do fluxo sanguíneo pelos capilares pulmonares adjacentes. Assim, do ponto de vista funcional, esses alvéolos também devem ser considerados como parte do espaço morto. Quando o espaço morto alveolar é incluído na medida total do espaço morto, ele é chamado *espaço morto fisiológico*, em contraposição ao espaço morto anatômico. Na pessoa normal, os espaços mortos anatômico e fisiológico são quase iguais porque todos os alvéolos são funcionantes no pulmão normal, mas, em pessoa com alvéolos não funcionantes ou parcialmente funcionantes, em algumas partes dos pulmões, o espaço morto fisiológico pode ser até 10 vezes o volume do espaço morto anatômico, ou 1 a 2 litros. Esses problemas são mais discutidos no Capítulo 40, em relação à troca gasosa pulmonar, e no Capítulo 43, no que se refere às doenças pulmonares.

INTENSIDADE DA VENTILAÇÃO ALVEOLAR

A ventilação alveolar por minuto é o volume total de novo ar que entra nos alvéolos e áreas

adjacentes de trocas gasosas a cada minuto. É igual à frequência respiratória vezes a quantidade de ar novo que entra nessas áreas a cada respiração.

$$\dot{V}_A = Freq \times (V_C - V_M)$$

em que $\dot{V}_A$ é o volume de ventilação alveolar por minuto, *Freq* é a frequência da respiração por minuto, V_C é o volume corrente e V_M é o volume de espaço morto fisiológico.

Assim, com volume corrente normal de 500 mililitros, o espaço morto normal de 150 mililitros e na frequência respiratória de 12 respirações por minuto, a ventilação alveolar é igual a 12 × (500 − 150) ou 4.200 mL/min.

A ventilação alveolar é um dos principais fatores determinantes das concentrações de oxigênio e dióxido de carbono nos alvéolos. Portanto, quase todas as discussões sobre trocas gasosas, nos próximos Capítulos sobre o sistema respiratório, enfatizam a ventilação alveolar.

Funções das Vias Respiratórias

Traqueia, Brônquios e Bronquíolos

Na **Figura 38-8** destacam-se as vias aéreas. O ar é distribuído, nos pulmões, pela traqueia, brônquios e bronquíolos.

Um dos mais importantes desafios em todas as vias aéreas é mantê-las abertas e permitir o livre fluxo de ar para os alvéolos e a partir deles. Para evitar o colapso da traqueia, múltiplos anéis cartilaginosos existem por cinco sextos do diâmetro traqueal. Nas paredes brônquicas, placas cartilaginosas encurvadas menos extensas mantêm a rigidez de forma razoável, embora permitam mobilidade suficiente para a expansão e contração dos pulmões. Essas placas ficam progressivamente menos extensas nas últimas gerações de brônquios, e não estão presentes nos bronquíolos que, geralmente, têm diâmetros menores que 1,5 milímetro. Os bronquíolos não estão livres de colapso pela rigidez de suas paredes. Em vez disso, eles são mantidos expandidos pelas mesmas pressões transpulmonares que expandem os alvéolos. Isto é, conforme os alvéolos aumentam, os bronquíolos também aumentam, mas não na mesma intensidade.

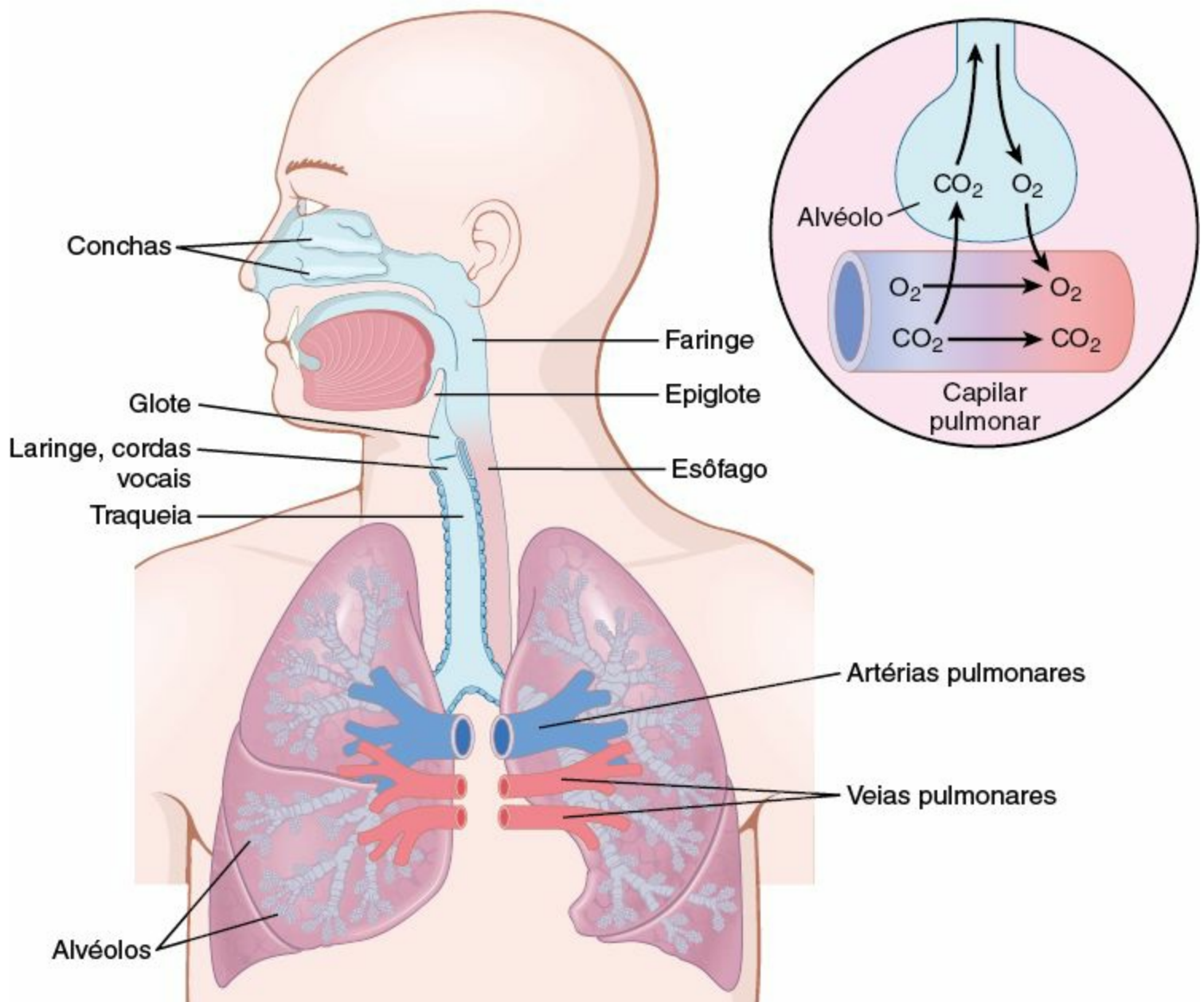



Figura 38-8. Vias aéreas.

Parede Muscular dos Brônquios e Bronquíolos e seus Controles. Em todas as áreas da *traqueia* e *brônquios* não ocupadas por placas cartilaginosas as paredes são compostas, principalmente, por músculo liso. As paredes dos *bronquíolos* também são quase de modo completo formadas por músculo liso, com a exceção do bronquíolo mais terminal, denominado *bronquíolo respiratório*, que é constituído, em sua maior parte, de epitélio pulmonar e tecido fibroso subjacente, mais algumas fibras musculares lisas. Muitas doenças pulmonares obstrutivas do pulmão resultam do estreitamento dos brônquios menores e dos maiores bronquíolos, frequentemente por causa da contração excessiva da musculatura lisa.

Resistência ao Fluxo Aéreo na Árvore Brônquica. Sob *condições respiratórias normais*, o ar transita pelas vias aéreas tão facilmente que um gradiente de menos de 1 centímetro de pressão da água dos alvéolos, com relação à atmosfera, é suficiente para causar fluxo de ar para respiração tranquila. A maior quantidade de resistência ao fluxo aéreo ocorre não nas pequenas passagens de ar dos bronquíolos terminais, mas em alguns bronquíolos maiores e brônquios adjacentes à traqueia. A razão para essa alta resistência é que existem, relativamente, poucos desses brônquios maiores em comparação a cerca de 65.000 bronquíolos terminais paralelos, por onde uma quantidade mínima de ar deve passar.

Em algumas condições patológicas, os bronquíolos menores têm papel muito maior na determinação da resistência ao fluxo aéreo, por causa de seu pequeno diâmetro e por serem facilmente ocluídos por (1) contração

muscular de suas paredes; (2) edema que ocorre em suas paredes; ou (3) acúmulo de muco no lúmen dos bronquíolos.

Controle Neural e Local da Musculatura Bronquiolar — Dilatação "Simpática" dos Bronquíolos. O controle direto dos bronquíolos pelas fibras nervosas simpáticas é relativamente fraco porque poucas dessas fibras penetram nas porções centrais do pulmão. Entretanto, a árvore brônquica é muito mais exposta à *norepinefrina* e à *epinefrina*, liberadas na corrente sanguínea pela estimulação simpática da medula da glândula adrenal. Ambos os hormônios, especialmente a epinefrina, por causa de sua maior estimulação dos *receptores betadrenérgicos*, causam dilatação da árvore brônquica.

Constrição Parassimpática dos Bronquíolos. Poucas fibras parassimpáticas, derivadas do nervo vago, penetram no parênquima pulmonar. Esses nervos secretam *acetilcolina* e, quando ativados, provocam constrição leve a moderada dos bronquíolos. Quando uma doença, como a asma, já causou alguma constrição bronquiolar, a estimulação nervosa parassimpática sobreposta, com frequência, piora essa condição. Quando ocorre essa situação, a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos da acetilcolina, como a *atropina*, pode, algumas vezes, relaxar as vias aéreas o suficiente para melhorar a obstrução.

Algumas vezes, os nervos parassimpáticos também são ativados por reflexos que se originam nos pulmões. A maioria desses reflexos começa com a irritação da membrana epitelial das próprias vias aéreas, iniciada por gases nocivos, poeira, fumaça de cigarro ou infecção brônquica. Reflexo constritor bronquiolar também ocorre muitas vezes quando microêmbolos ocluem algumas artérias pulmonares.

Fatores Secretores Locais Podem Causar Constrição Bronquiolar. Diversas substâncias, formadas nos próprios pulmões, são geralmente muito ativas em produzir a constrição bronquiolar. Duas das mais importantes dessas são a *histamina* e a *substância de reação lenta da anafilaxia*. Ambas são liberadas pelos *mastócitos* dos tecidos pulmonares, durante reações alérgicas, especialmente as causadas pelo pólen no ar. Portanto, elas têm papel fundamental na origem da obstrução das vias aéreas que ocorre na asma alérgica; isto é especialmente verdadeiro para a substância de reação lenta da anafilaxia.

As mesmas substâncias irritantes que causam reflexos constritores parassimpáticos das vias aéreas — cigarro, poeira, dióxido de enxofre e alguns elementos ácidos na poluição — podem atuar diretamente nos tecidos pulmonares, iniciando reações locais não neurais que ocasionam constrição das vias aéreas.

Revestimento Mucoso das Vias Aéreas e Ação dos Cílios na Limpeza dessas Vias

Todas as vias aéreas, do nariz aos bronquíolos terminais, são mantidas úmidas por camada de muco que recobre toda a superfície. O muco é secretado, em parte, por células mucosas caliciformes individuais do revestimento epitelial das vias aéreas e, em parte, por pequenas glândulas submucosas. Além de manter as superfícies úmidas, o muco aprisiona pequenas partículas do ar inspirado e evita que a maior parte dessas partículas alcance os alvéolos. O muco é removido das vias aéreas da seguinte maneira.

Toda a superfície das vias aéreas, tanto no nariz quanto nas vias inferiores tão distantes quanto os bronquíolos terminais, é revestida com epitélio ciliado, com cerca de 200 cílios em cada célula epitelial. Esses cílios vibram continuamente na frequência de 10 a 20 vezes por segundo, pelo mecanismo explicado no Capítulo 2, e a direção desse "movimento ciliar de força" é sempre para a faringe. Isto é, os cílios pulmonares vibram em direção superior, enquanto os no nariz vibram em direção inferior. Essa vibração contínua faz com que a cobertura de muco flua, lentamente, com velocidade de alguns poucos milímetros por minuto, em direção à faringe. Então, o muco e suas partículas capturadas são engolidos ou tossidos para o exterior.

Reflexo da Tosse

Os brônquios e a traqueia são tão sensíveis a leve toque que quantidades mínimas de material estranho ou outras causas de irritação iniciam o reflexo da tosse. A laringe e a carina (isto é, o ponto onde a traqueia se divide nos brônquios) são especialmente sensíveis, e os bronquíolos terminais e mesmo os alvéolos também são sensíveis a estímulos químicos corrosivos, tais como o gás dióxido de enxofre ou cloro gasoso. Impulsos neurais

aferentes passam das vias respiratórias, principalmente pelo nervo vago, até o bulbo, onde sequência automática de eventos é desencadeada por circuitos neuronais locais, causando o seguinte efeito.

Primeiro, até 2,5 litros de ar são rapidamente inspirados. Segundo, a epiglote se fecha eas cordas vocais são fechadas com firmeza para aprisionar o ar no interior dos pulmões. Terceiro, os músculos abdominais se contraem com força, empurrando o diafragma, enquanto outros músculos expiratórios, tais como os intercostais internos, também se contraem com força. Consequentemente, a pressão nos pulmões aumenta rapidamente até 100 mmHg ou mais. Quarto, as cordas vocais e a epiglote subitamente se abrem de forma ampla, e o ar sob alta pressão nos pulmões *explode* em direção ao exterior. De fato, algumas vezes o ar é expelido a velocidades que variam entre 75 e 100 milhas por hora (120,7 e 160,93 quilômetros por hora). Fundamentalmente, a forte compressão dos pulmões colapsa os brônquios e a traqueia, ao fazer com que as partes não cartilaginosas se invaginem, de modo que o ar explosivo, na realidade, passe pelas *fendas brônquica e traqueal*. O ar que se move rapidamente, carrega consigo, em geral, qualquer material estranho que esteja presente nos brônquios e na traqueia.

Reflexo do Espirro

O reflexo do espirro é muito parecido com o reflexo da tosse, exceto pelo fato de se aplicar às vias nasais, em vez das vias aéreas inferiores. O estímulo que inicia o reflexo do espirro é a irritação das vias nasais; impulsos aferentes passam pelo quinto par craniano para o bulbo, onde o reflexo é desencadeado. Série de reações semelhantes às do reflexo da tosse acontece, mas a úvula é deprimida, de modo que grandes quantidades de ar passam rapidamente pelo nariz, ajudando assim a limpar as vias nasais do material estranho.

Funções Respiratórias Normais do Nariz

Conforme o ar passa pelo nariz, três funções respiratórias distintas são realizadas pelas cavidades nasais: (1) o ar é *aquecido* nas extensas superfícies das conchas e septo, com área total de cerca de 160 centímetros quadrados (**Figura 38-8**); (2) o ar é *quase completamente umidificado*, até mesmo antes de ultrapassar por completo as cavidades nasais; e (3) o ar é *parcialmente filtrado*. Essas funções em conjunto são chamadas *função de condicionamento do ar* das vias aéreas superiores. Geralmente, a temperatura do ar inspirado se eleva por até 1°F (0,5°C) a mais que a temperatura corporal e entre 2% a 3% da saturação total com vapor d'água, antes de alcançar a traqueia. Quando a pessoa respira o ar por tubo diretamente para o interior da traqueia (como na traqueostomia), o resfriamento, e sobretudo o efeito de ressecamento, na porção inferior do pulmão, podem levar à criação de crostas e à infecção.

Função de Filtração do Nariz. Os pelos, na entrada das narinas, são importantes para a filtração de grandes partículas. Muito mais importante, entretanto, é a remoção de partículas por *precipitação turbulenta*. Isto é, o ar, passando pelas vias nasais, choca-se com anteparos obstrutivos: as *conchas*, o septo e a parede da faringe. Sempre que o ar se choca com uma dessas estruturas obstrutivas, ele deve mudar a direção de seu movimento. As partículas em suspensão, que têm muito mais massa e momento que o ar, não podem mudar de direção tão rapidamente quanto o ar. Portanto, elas continuam em frente, chocando-se com as superfícies das estruturas obstrutivas, e são capturadas no revestimento mucoso e transportadas pelos cílios à faringe para serem engolidas.

Tamanho das Partículas Capturadas nas Vias Aéreas. O mecanismo de turbulência nasal para remoção das partículas do ar é tão efetivo que quase nenhuma partícula maior que 6 micrômetros de diâmetro entra no pulmão pelo nariz. Esse tamanho é menor que o de uma hemácia.

Das partículas remanescentes, muitas que estão entre 1 e 5 micrômetros *se fixam* nos bronquíolos menores como resultado da *precipitação gravitacional*. A doença bronquiolar terminal, por exemplo, é comum em mineradores de carvão por causa da fixação de partículas de poeira. Algumas das partículas ainda menores (menores que 1 micrômetro de diâmetro) *se difundem* contra as paredes alveolares e aderem ao líquido alveolar. Entretanto, muitas partículas menores que 0,5 micrômetro de diâmetro permanecem suspensas no ar alveolar e são expelidas pela expiração. As partículas da fumaça de cigarro, por exemplo, têm cerca de 0,3 micrômetro.

Quase nenhuma dessas partículas é precipitada nas vias aéreas, antes de alcançarem os alvéolos. Infelizmente até um terço delas realmente se precipita nos alvéolos pelo processo de difusão, com o restante suspensa e expelida no ar expirado.

Muitas das partículas que foram aprisionadas nos alvéolos são removidas pelos *macrófagos alveolares*, como explicado no Capítulo 34, e outras são carreadas para longe dos pulmões pelo sistema linfático. Excesso de partículas pode causar crescimento de tecido fibroso, no septo alveolar, levando à debilidade permanente.

Vocalização

A fala envolve não apenas o sistema respiratório, mas também (1) centros específicos de controle da fala no córtex cerebral, discutidos noCapítulo 58; (2) centros de controle respiratórios no cérebro; e (3) estruturas de articulação e ressonância da boca e cavidades nasais. A fala é composta de duas funções mecânicas: (1) *fonação*, que é realizada pela laringe; e (2) *articulação*, que é obtida pelas estruturas da boca.

Fonação. A laringe, mostrada na **Figura 38-9A**, é especificamente adaptada para agircomo vibrador. Os elementos vibradores são as *pregas vocais*, comumente chamadas *cordas vocais*. As cordas vocais protraem-se das paredes laterais da laringe em direção ao centro da glote; elas são estiradas e posicionadas por diversos músculos específicos da própria laringe.

A **Figura 38-9B** mostra as cordas vocais como são vistas quando se olha para dentro da glote com laringoscópio. Durante a respiração normal, as cordas estão muito abertas para facilitar a passagem de ar. Durante a fonação, as cordas se movem juntas, de modo que a passagem de ar entre elas cause vibração. O tom da vibração é determinado principalmente pelo grau de estiramento das cordas vocais, mas também pela proximidade entre as cordas vocais e pela massa de suas bordas.

A **Figura 38-9A** mostra vista das cordas vocais dissecadas após a remoção do revestimento epitelial mucoso. Imediatamente no interior de cada corda vocal está um ligamento elástico forte, chamado *ligamento vocal*. Ele é conectado anteriormente à *cartilagem tireóidea*, que é a cartilagem que se projeta para frente a partir da superfície anterior do pescoço e é chamada “pomo de adão”. Na parte posterior, o ligamento vocal é conectado aos *processos vocais* das duas *cartilagens aritenóideas*. As cartilagens tireóidea e aritenóideas se articulam inferiormente com outra cartilagem, não mostrada na **Figura 38-9A**, a *cartilagem cricóidea*.

As cordas vocais podem ser estiradas, tanto por rotação anterior da cartilagem tireóidea quanto por rotação posterior das cartilagens aritenóideas, ativadas pelos músculos de estiramento da cartilagem tireóidea e das cartilagens aritenóideas para a cartilagem cricóidea. Os músculos localizados no interior das cordas vocais, lateralmente aos ligamentos vocais, os músculos tireoaritenóideos, podem puxar as cartilagens aritenóideas em direção à cartilagem tireóidea e, portanto, afrouxar as cordas vocais. O deslizamento desses músculos *no interior* das cordas vocais também pode mudar o *formato e a massa das bordas das cordas vocais*, afilando-as para emitir tons agudos e abaulando-as para sons mais graves.

Diversos outros grupos de pequenos músculos laríngeos estão situados entre as cartilagens aritenóideas e a cartilagem cricóidea, e podem girar essas cartilagens para dentro ou para fora, ou ainda puxar suas bases juntas ou separadamente para dar as várias configurações das cordas vocais mostradas na **Figura 38-9B**.

Articulação e Ressonância. Os três principais órgãos da articulação são os *lábios*, a *língua* e o *palato mole*. Eles não necessitam ser discutidos em detalhes porque estamos familiarizados com seus movimentos, durante a fala e outras vocalizações.

Os ressonadores incluem a *boca*, o *nariz* e os *seios paranasais associados*, a *faringe* e, até mesmo, a *cavidade torácica*. Novamente, estamos familiarizados com as qualidades de ressonância dessas estruturas. A função dos ressonadores nasais, por exemplo, é demonstrada pela mudança qualitativa da voz quando a pessoa tem resfriado grave que bloqueia a passagem de ar para esses ressonadores.

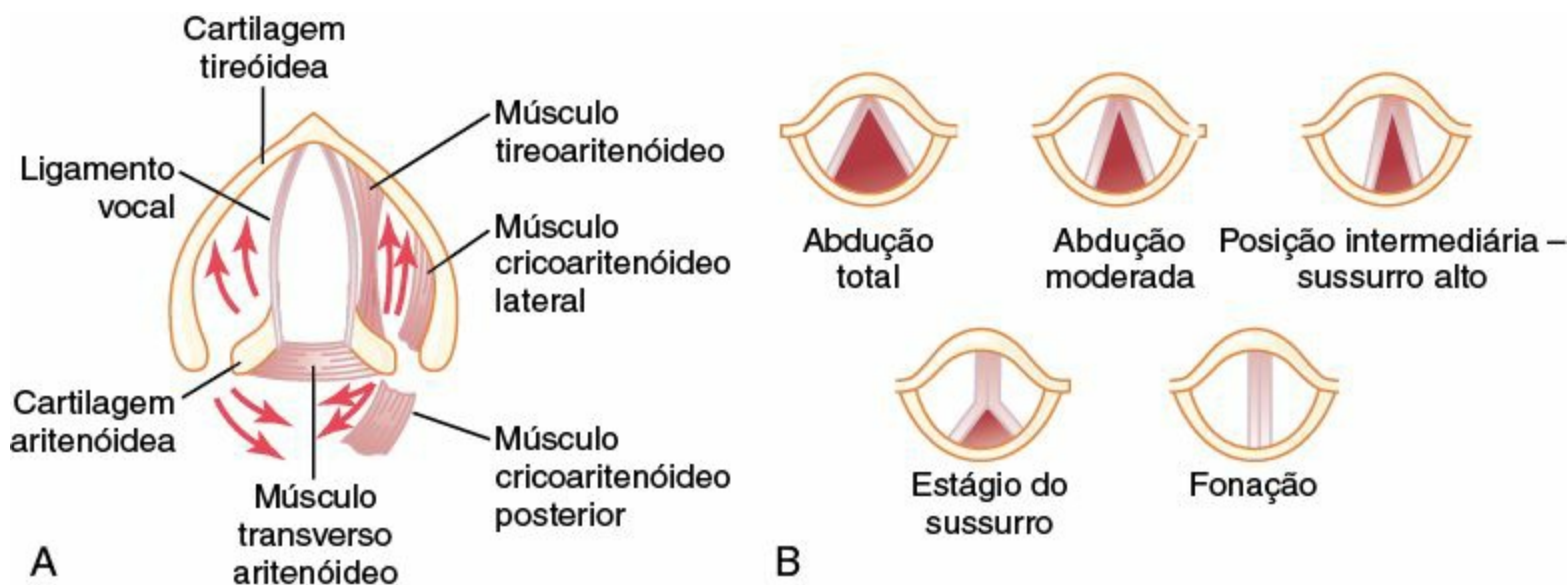



Figura 38-9. A, Anatomia da laringe. **B,** Função laríngea na fonação, mostrando as posições das cordas vocais durante diferentes tipos de fonação. (*Modificada de Greene MC: The Voice and Its Disorders, 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1980.)*

Bibliografia

Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. News Physiol Sci 18:151, 2003.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Lalley PM: The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. Respir Physiol Neurobiol 187:199, 2013.

Lopez-Rodriguez E, Pérez-Gil J: Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. Biochim Biophys Acta 1838:1568, 2014.

Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. News Physiol Sci 19:55, 2004.

Strohl KP, Butler JP, Malhotra A: Mechanical properties of the upper airway. Compr Physiol 2:1853, 2012.

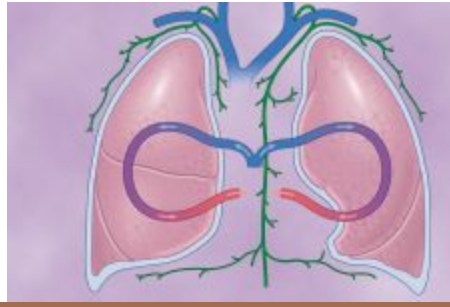
Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum. Chest 135:505, 2009.

West JB: Why doesn’t the elephant have a pleural space? News Physiol Sci 17:47, 2002.

Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. J Appl Physiol 101:628, 2006.

Widdicombe J: Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. Respir Physiol Neurobiol 167:2, 2009.

Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. J Clin Invest 111:1453, 2003.

CAPÍTULO 39

Circulação Pulmonar, Edema Pulmonar, Líquido Pleural

O pulmão tem duas circulações, uma *circulação de baixo fluxo e alta pressão* e uma *circulação de alto fluxo e baixa pressão*. A *circulação de alta pressão e fluxo baixo* supre a traqueia, a árvore brônquica, incluindo os bronquíolos terminais, os tecidos de sustentação do pulmão e as camadas externas (adventícia) dos vasos sanguíneos, artérias e veias, com sangue arterial sistêmico. As *artérias brônquicas*, ramos da aorta torácica, suprem a maior parte de sangue arterial sistêmico, com pressão que é apenas ligeiramente inferior à pressão aórtica. A *circulação de baixa pressão e fluxo elevado*, que leva sangue venoso de todas as partes do corpo para os capilares alveolares, onde ganha oxigênio (O_2) e perde dióxido de carbono (CO_2). A *artéria pulmonar*, que recebe sangue do ventrículo direito, e seus ramos arteriais levam sangue para os capilares alveolares, onde ocorrem as trocas gasosas, e então, as veias pulmonares devolvem o sangue para o átrio esquerdo, para ser bombeado pelo ventrículo esquerdo para toda a circulação sistêmica.

Neste Capítulo, discutiremos os aspectos particulares da circulação pulmonar que são importantes para as trocas gasosas no pulmão.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DO SISTEMA CIRCULATÓRIO PULMONAR

Vasos Pulmonares. A artéria pulmonar só se estende por 5 centímetros além do ápice do ventrículo direito, dividindo-se nos ramos principais direito e esquerdo, que suprem os dois respectivos pulmões.

A artéria pulmonar tem uma espessura de parede igual a um terço da aorta. Os ramos da artéria pulmonar são curtos, e todas as artérias do pulmão, mesmo as menores artérias e arteríolas, têm diâmetros maiores do que suas correspondentes na circulação sistêmica. Esse aspecto, combinado ao fato de que os vasos são finos e distensíveis, dá à árvore pulmonar *grande complacência*, chegando até aproximadamente a 7 mL/mmHg, que é similar ao valor de toda a árvore arterial sistêmica. Essa grande complacência permite que as artérias pulmonares acomodem o volume sistólico do ventrículo direito.

As veias pulmonares, como as artérias pulmonares, também são curtas. Elas drenam imediatamente seu sangue efluente no átrio esquerdo, sangue este que é bombeado pelo lado esquerdo do coração para toda a circulação sistêmica.

Vasos Brônquicos. O sangue também flui para os pulmões pelas pequenas artérias brônquicas originárias na circulação sistêmica, sendo responsável por 1% a 2% do débito cardíaco total. Esse sangue da artéria brônquica é sangue *oxigenado*, em contraste com o sangue parcialmente desoxigenado encontrado nas artérias pulmonares. Ele supre os tecidos de suporte dos pulmões, incluindo o tecido conjuntivo, os septos e os grandes e pequenos brônquios. Depois que esse sangue brônquico e arterial passa pelos tecidos de suporte, ele é drenado para as veias pulmonares e *entra no átrio esquerdo*, em vez de voltar para o átrio direito. Portanto, o fluxo para o átrio esquerdo e o débito do ventrículo esquerdo são cerca de 1% a 2% maiores do que o débito do ventrículo direito.

Vasos Linfáticos. Os vasos linfáticos estão em todo o tecido de suporte do pulmão, começando nos espaços de tecido conjuntivo que circundam os bronquíolos terminais, cursando para o hilo do pulmão e, desse ponto, principalmente para o *ducto linfático torácico direito*. Partículas que chegam aos alvéolos são parcialmente removidas por meio desses canais, e a proteína plasmática, que escapa dos capilares pulmonares, também é removida dos tecidos pulmonares, ajudando a prevenir um edema pulmonar.

PRESSÕES NO SISTEMA PULMONAR

Pressões no Ventrículo Direito. As curvas de pressão de pulso do ventrículo direito e da artéria pulmonar são mostradas na parte inferior da **Figura 39-1**. Essas curvas contrastam com a curva da pressão aórtica muito mais alta, apresentada na parte superior da figura. A pressão sistólica do ventrículo direito de ser humano normal, é em média, de 25 mmHg; e a pressão diastólica é cerca de 0 a 1 mmHg, valores que são apenas um quinto dos medidos para o ventrículo esquerdo.

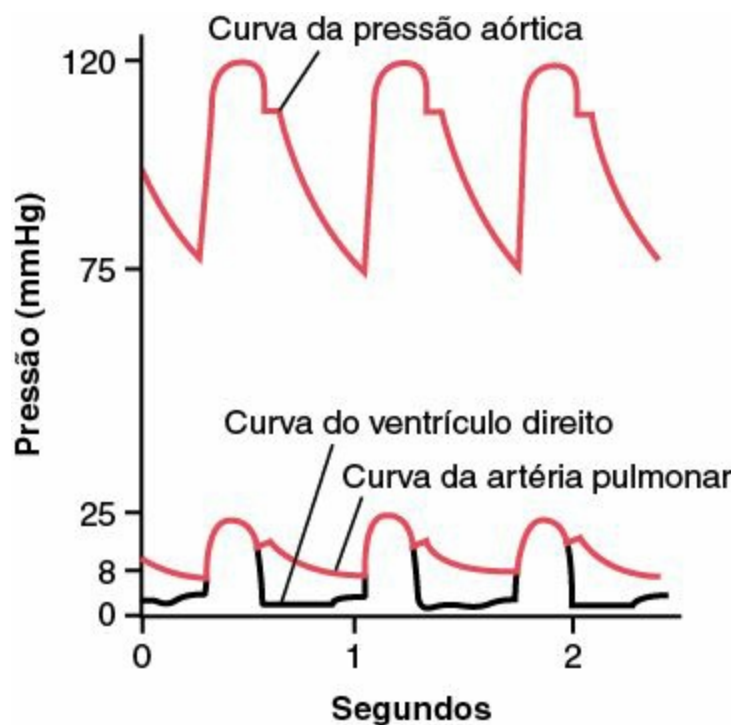



Figura 39-1. Traçados da pressão de pulso no ventrículo direito, artéria pulmonar e aorta.

Pressões na Artéria Pulmonar. Durante a *sístole*, a pressão na artéria pulmonar é, essencialmente, igual à pressão no ventrículo direito, como também é mostrado na **Figura 39-1**. Entretanto, depois que a válvula pulmonar se fecha, ao final da sístole, a pressão ventricular cai vertiginosamente, enquanto a pressão arterial pulmonar cai mais lentamente à medida que o sangue flui pelos capilares dos pulmões.

Como mostrado na **Figura 39-2**, a *pressão arterial pulmonar sistólica* situa-se normalmente, em média, nos 25 mmHg no ser humano, a *pressão arterial pulmonar diastólica* é de aproximadamente 8 mmHg, e a *pressão arterial pulmonar média* é de 15 mmHg.

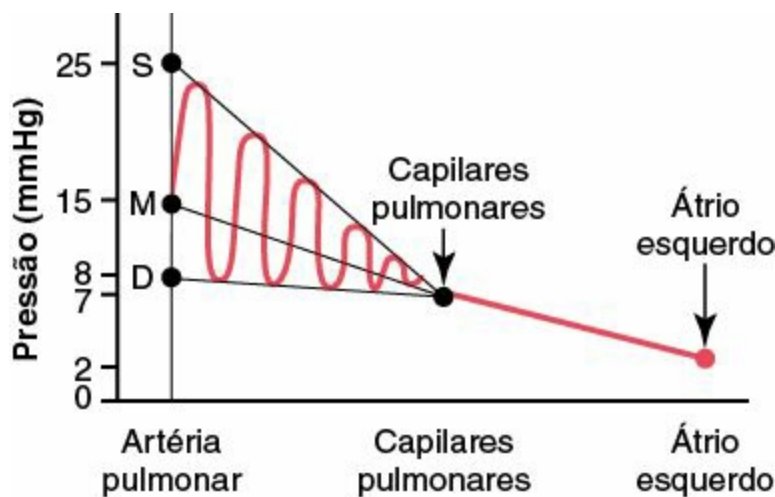



Figura 39-2. Pressões nos diferentes vasos dos pulmões. A curva vermelha representa as pulsações arteriais; D, diastólica; M, média; S, sistólica.

Pressão Capilar Pulmonar. A pressão capilar pulmonar média, como mostrado na **Figura 39-2**, é

em torno de 7 mmHg. A importância dessa baixa pressão capilar é discutida em detalhes adiante neste Capítulo, na seção sobre funções de troca de líquidos dos capilares pulmonares.

Pressão Atrial Esquerda e Pressões Venosas Pulmonares. A pressão média no átrio esquerdo e nas principais veias pulmonares é cerca de 2 mmHg no ser humano em decúbito, variando de 1 mmHg a 5 mmHg. Em geral, não é possível medir a pressão do átrio esquerdo do ser humano usando-se equipamento de medida direta, pois é difícil passar o cateter através das câmaras cardíacas, chegando ao átrio esquerdo. Entretanto, a pressão atrial esquerda muitas vezes pode ser estimada com moderada precisão, pela também chamada *pressão de encunhadura (em cunha) pulmonar*. Essa medição é conseguida pela inserção de cateter em veia periférica até o átrio direito, passando, a seguir, ao lado direito do coração e através da artéria pulmonar até chegar aos pequenos ramos da artéria pulmonar e, por fim, empurrando o cateter até que ele fique *encunhado firmemente neste pequeno ramo*.

A pressão medida pelo cateter, chamada "pressão em cunha", é de aproximadamente 5 mmHg. Como todo o fluxo sanguíneo foi interrompido na pequena artéria encunhada, e como os vasos que se estendem além dessa artéria fazem conexão direta com os capilares pulmonares, essa pressão encunhada é geralmente apenas 2 a 3 mmHg maior do que a pressão no átrio esquerdo. Quando a pressão no átrio esquerdo se eleva a valores altos, a pressão de encunhadura pulmonar também aumenta. Portanto, as medidas da pressão encunhada podem ser utilizadas para estudar as alterações da pressão capilar pulmonar e da pressão atrial esquerda em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

VOLUME SANGUÍNEO DOS PULMÕES

O volume sanguíneo dos pulmões é cerca de 450 mililitros, por volta de 9% do volume total de sangue em todo o sistema circulatório. Aproximadamente 70 mililitros desse volume sanguíneo ficam localizados nos capilares pulmonares, e o restante é dividido, igualmente, entre as artérias e veias - pulmonares.

Os Pulmões Servem como Reservatório de Sangue. Sob várias condições fisiológicas e patológicas, a quantidade de sangue nos pulmões pode variar desde a metade do normal até duas vezes o volume normal. Por exemplo, quando a pessoa sopra o ar com força, aumentando a pressão dentro dos pulmões — como durante o sopro de trompete —, em torno de 250 mililitros de sangue podem ser expelidos do sistema circulatório pulmonar em direção da circulação sistêmica. Além disso, a perda de sangue, pela circulação sistêmica, por hemorragia pode ser parcialmente compensada pelo desvio automático do sangue dos pulmões para os vasos sistêmicos.

A Patologia Cardíaca Pode Desviar o Sangue da Circulação Sistêmica para a Circulação Pulmonar. A insuficiência do lado esquerdo do coração ou aumento da resistência ao fluxo sanguíneo pela válvula mitral, resultante de estenose ou regurgitação mitral, faz com que o sangue se acumule na circulação pulmonar, algumas vezes aumentando o volume pulmonar por até 100% e causando grandes elevações nas pressões vasculares pulmonares. Como o volume da circulação sistêmica é aproximadamente nove vezes o da circulação pulmonar, o desvio de sangue de um sistema para o outro afeta enormemente o sistema pulmonar, mas costuma ter apenas leves efeitos na circulação sistêmica.

O FLUXO DE SANGUE PELOS PULMÕES E SUA DISTRIBUIÇÃO

O fluxo de sangue pelos pulmões é, essencialmente, igual ao débito cardíaco. Por conseguinte, os fatores que controlam o débito cardíaco — sobretudo os fatores periféricos, já discutidos no Capítulo 20 — também controlam o fluxo pulmonar. Na maioria das condições, os vasos pulmonares atuam como tubos distensíveis que se dilatam com o aumento da pressão e se estreitam com a diminuição da pressão. Para que ocorra a aeração adequada do sangue, ele deve ser distribuído para os segmentos pulmonares onde os alvéolos estão melhor oxigenados. Essa distribuição é produzida por meio do seguinte mecanismo.

A Diminuição do Oxigênio Alveolar Reduz o Fluxo Sanguíneo Alveolar Local e Regula a Distribuição do Fluxo Sanguíneo Pulmonar. Quando a concentração de O_2 no ar dos alvéolos cai abaixo do normal — em especial, quando cai abaixo de 70% do normal (isto é, abaixo da Po_2 de 73 mmHg) —, os vasos sanguíneos adjacentes se contraem, com a resistência vascular aumentando por mais de cinco vezes nos níveis de O_2 extremamente baixos. Esse efeito é o *oposto ao efeito observado nos vasos sistêmicos*, que se dilatam, em vez de se contrair, em resposta a concentrações baixas de O_2. Embora os mecanismos que promovem a vasoconstrição pulmonar durante a hipoxia não sejam conhecidos em profundidade, a baixa concentração de O_2 pode estimular a liberação de substâncias vasoconstritoras ou reduzir a liberação de um vasodilatador, como o óxido nítrico, do tecido pulmonar.

Alguns estudos sugerem que a hipoxia pode induzir diretamente a vasoconstrição por inibição dos canais de íons potássio sensíveis ao oxigênio nas membranas celulares do músculo liso vascular pulmonar. Com baixas concentrações parciais de O_2, esses canais são bloqueados, o que conduz a uma despolarização das membranas celulares e a ativação dos canais de cálcio, provocando a entrada de íons cálcio. A elevação da concentração de cálcio provoca, desse modo, uma constrição das pequenas artérias e arteríolas.

O aumento na resistência vascular pulmonar, como consequência de uma baixa concentração de O_2,

tem uma função importante de distribuição do fluxo sanguíneo para onde ele for mais eficiente. Ou seja, se alguns alvéolos estão mal ventilados e apresentem baixas concentrações de O_2, os vasos locais se contraem. Essa contração faz com que o sangue flua para outras áreas dos pulmões que estejam mais bem aeradas, gerando sistema automático de controle para a distribuição do fluxo de sangue para as áreas pulmonares em proporção às suas pressões de oxigênio alveolar.

EFEITO DOS GRADIENTES DE PRESSÃO HIDROSTÁTICA NOS PULMÕES SOBRE O FLUXO SANGUÍNEO REGIONAL PULMONAR

No Capítulo 15, destacou-se que a pressão arterial nos pés de uma pessoa na posição ereta pode chegar a 90 mmHg ou mais do que a pressão no nível do coração. Essa diferença é causada pela *pressão hidrostática* — ou seja, pelo peso do corpo propriamente dito sobre os vasos sanguíneos. O mesmo efeito, mas, em menor grau, ocorre nos pulmões. No adulto, na posição ereta, o ponto mais baixo nos pulmões fica normalmente a uns 30 cm do ponto mais alto, o que representa diferença de pressão de cerca de 23 mmHg, com 15 mmHg acima do coração e 8 mmHg abaixo. Ou seja, a pressão arterial pulmonar na porção mais superior do pulmão da pessoa em pé é aproximadamente 15 mmHg menor do que a pressão da artéria pulmonar no nível do coração, e a pressão na porção mais inferior dos pulmões é em torno de 8 mmHg maior.

Tais diferenças de pressão têm efeitos profundos sobre o fluxo de sangue, pelas diferentes áreas dos pulmões. Esse efeito é demonstrado pela curva inferior na **Figura 39-3**, que exibe o fluxo de sangue por unidade de tecido pulmonar em diferentes níveis do pulmão na pessoa em pé. Observe que, na posição ereta em repouso, existe pouco fluxo no topo do pulmão, mas um fluxo aproximadamente cinco vezes maior na porção inferior. Para ajudar a explicar essas diferenças, em geral se descreve o pulmão dividido em três zonas, como mostrado na **Figura 39-4**. Em cada zona, os padrões de fluxo de sangue são bastante diferentes.

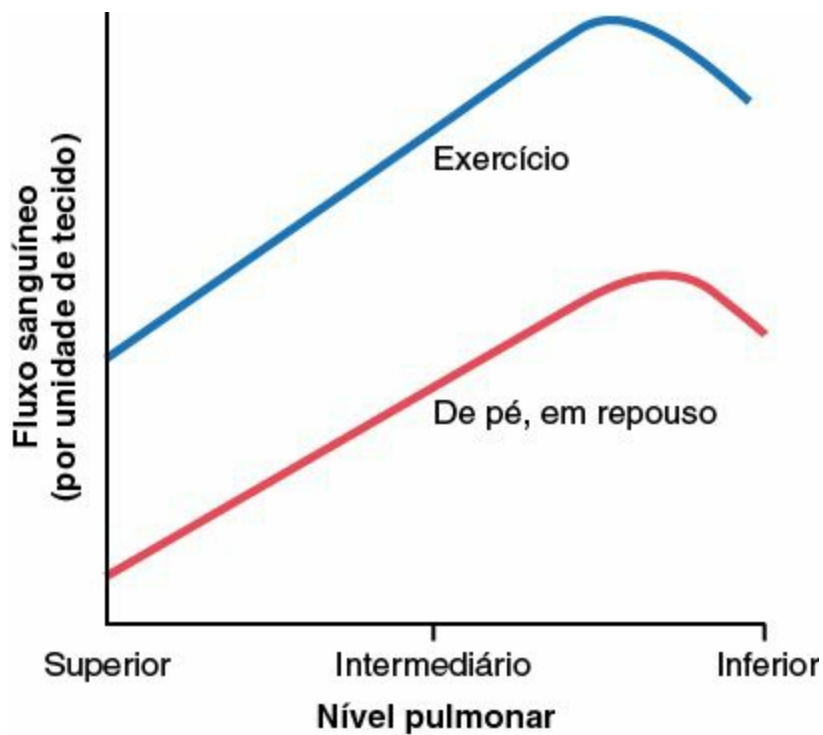



Figura 39-3. Fluxo sanguíneo em diferentes níveis do pulmão de uma pessoa em pé *em repouso* e *durante o exercício*. Observe que, quando a pessoa está em repouso, o fluxo sanguíneo é muito baixo na parte superior dos pulmões; a maior parte do fluxo ocorre na parte inferior dos pulmões.

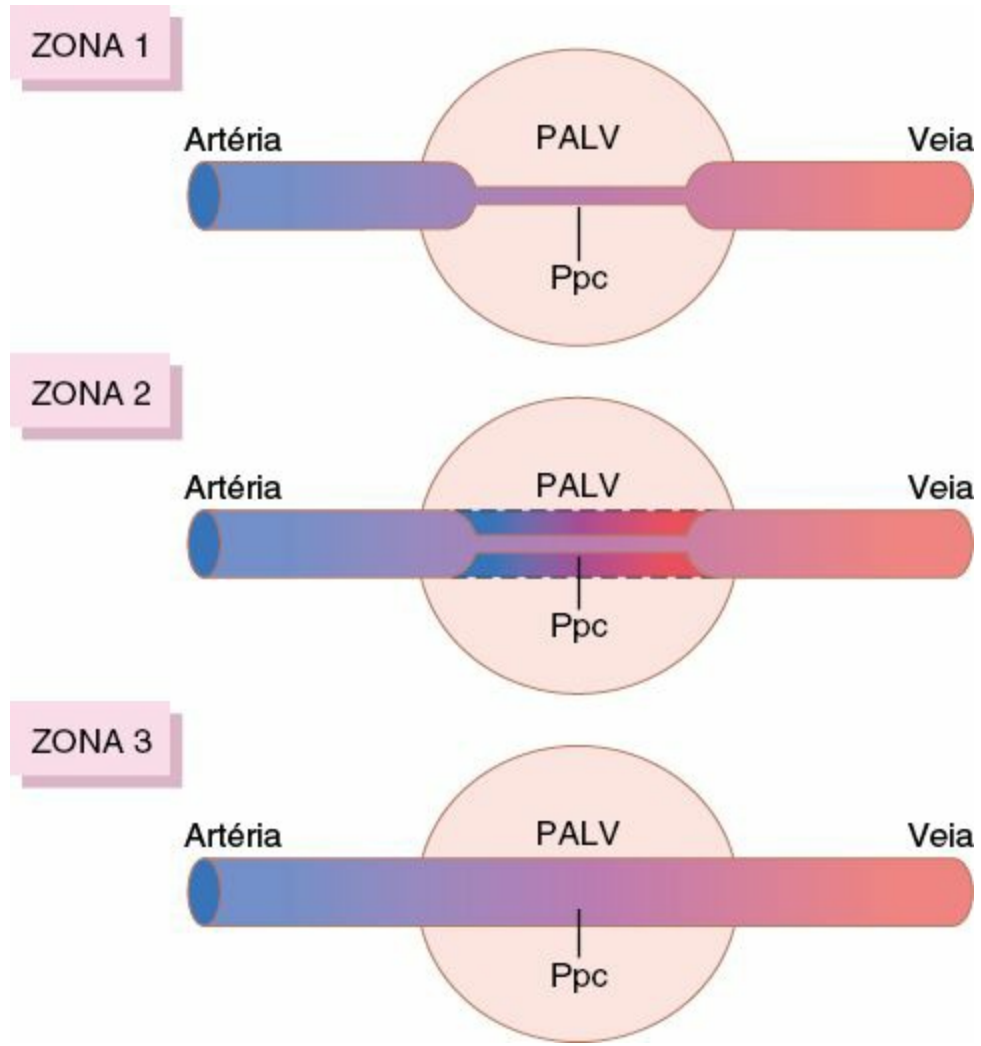



Figura 39-4. Mecânica do fluxo de sangue nas três zonas de fluxo sanguíneo dos pulmões: *zona 1, sem fluxo* — a pressão alveolar (*PALV*) do ar é maior do que a pressão arterial; *zona 2, fluxo intermitente* — a pressão arterial sistólica se eleva a

níveis mais altos do que a pressão do ar alveolar, mas a pressão arterial diastólica cai abaixo da pressão do ar alveolar; e *zona 3, fluxo contínuo* — a pressão arterial e a pressão capilar pulmonar (*Ppc*) permanecem maiores do que a pressão do ar alveolar durante todo o tempo.

ZONAS 1, 2 E 3 DE FLUXO SANGUÍNEO

Os capilares, nas paredes alveolares, são distendidos pela pressão arterial em seu interior, mas, simultaneamente, são comprimidos pela pressão do ar alveolar sobre suas paredes externas. Portanto, toda vez que a pressão do ar, no alvéolo pulmonar, for maior do que a pressão capilar pulmonar, os capilares se fecham, e o fluxo sanguíneo é interrompido. Sob diferentes condições pulmonares, patológicas e normais, pode ser encontrada qualquer uma das três possíveis zonas (padrões) de fluxo pulmonar:

Zona 1: *Ausência de fluxo sanguíneo, durante todas as partes do ciclo cardíaco*, porque a pressão capilar alveolar local, nessa área do pulmão, nunca se eleva acima da pressão do ar alveolar, em nenhuma parte do ciclo cardíaco.

Zona 2: *Fluxo sanguíneo intermitente*, somente durante os picos da pressão arterial pulmonar, porque a pressão sistólica é superior à pressão do ar alveolar, mas a pressão diastólica é inferior à pressão do ar alveolar.

Zona 3: *Fluxo sanguíneo contínuo*, porque a pressão capilar alveolar permanece mais alta que a pressão do ar alveolar, durante todo o ciclo cardíaco.

Normalmente, os pulmões só têm as zonas de fluxo sanguíneo 2 e 3 — zona 2 (fluxo intermediário), nos ápices e zona 3 (fluxo contínuo), em todas as áreas inferiores. Por exemplo, quando a pessoa está na posição ereta, a pressão arterial pulmonar, no ápice do pulmão, é, aproximadamente, 15 mmHg menor do que a pressão no nível do coração. Portanto, a pressão sistólica apical é de apenas 10 mmHg (25 mmHg, no nível cardíaco menos 15 mmHg de diferença da pressão hidrostática). Essa pressão sanguínea apical de 10 mmHg é superior à pressão alveolar zero, de modo que o sangue flui, pelos capilares pulmonares apicais, durante a sístole cardíaca. Inversamente, durante a diástole, a pressão diastólica de 8 mmHg no nível do coração não é suficiente para empurrar o sangue pelos 15 mmHg do gradiente de pressão hidrostática, necessários para causar fluxo capilar diastólico. Portanto, o fluxo sanguíneo pela parte apical dos pulmões é intermitente, com fluxo durante a sístole, mas com sua interrupção durante a diástole; essa é chamada *zona 2 de fluxo sanguíneo*. A zona 2 do fluxo sanguíneo começa, em pulmões normais, a cerca de 10 cm acima do nível médio do coração e se estende desse ponto até a região superior dos pulmões.

Nas regiões inferiores dos pulmões, aproximadamente desde 10 cm acima do nível do coração até a parte inferior dos pulmões, a pressão arterial pulmonar durante a sístole e a diástole permanece superior à pressão do ar alveolar zero. Porém, existe um fluxo contínuo pelos capilares alveolares, ou zona 3 do fluxo sanguíneo. Além disso, quando a pessoa está deitada, nenhuma parte do pulmão

está a mais de alguns centímetros acima do nível do coração. Nesse caso, o fluxo sanguíneo na pessoa normal é totalmente zona 3, incluindo os ápices pulmonares.

A Zona 1 de Fluxo Sanguíneo Ocorre Somente sob Condições Anormais. A zona 1 de fluxo sanguíneo, que representa a ausência de fluxo durante todo o ciclo cardíaco, ocorre quando a pressão arterial sistólica pulmonar é muito baixa ou quando a pressão alveolar é muito alta para -permitir o fluxo. Por exemplo, se a pessoa em pé está respirando contra pressão de ar positiva de modo que a pressão do ar intra-alveolar seja pelo menos 10 mmHg acima do normal, mas a pressão sistólica do sangue pulmonar é normal, pode-se esperar uma zona 1 de fluxo sanguíneo — ausência de fluxo sanguíneo — nos ápices pulmonares. Outro exemplo, no qual a zona 1 de fluxo sanguíneo ocorre, é a pessoa na posição ereta, cuja pressão sistólica arterial pulmonar seja extremamente baixa, como pode acontecer após grave perda sanguínea.

O Exercício Aumenta o Fluxo Sanguíneo por Todas as Partes dos Pulmões. Novamente com referência à **Figura 39-3**, observa-se que o fluxo sanguíneo, em todas as partes dos pulmões, eleva durante o exercício. Uma razão importante do aumento no fluxo sanguíneo é que as pressões vasculares pulmonares se elevam, suficientemente, durante o exercício, para converter os ápices pulmonares de padrão zona 2 para padrão de fluxo zona 3.

DÉBITO CARDÍACO AUMENTADO DURANTE EXERCÍCIO INTENSO É NORMALMENTE ACOMODADO PELA CIRCULAÇÃO PULMONAR SEM GRANDES ACRÉSCIMOS NA PRESSÃO ARTERIAL PULMONAR

Durante o exercício intenso, o fluxo sanguíneo pelos pulmões pode aumentar de 4 a 7 vezes. Esse fluxo extra é acomodado, nos pulmões, por três maneiras: (1) aumentando o número de capilares abertos, podendo chegar a até três vezes; (2) pela distensão de todos os capilares e pela elevação da velocidade de fluxo, por cada capilar por mais de duas vezes; e (3) aumentando a pressão arterial pulmonar. Normalmente, as duas primeiras alterações diminuem a resistência vascular pulmonar de modo que a pressão arterial pulmonar se eleva muito pouco, mesmo durante exercício intenso. Esse efeito está demonstrado na **Figura 39-5**.

A capacidade dos pulmões de acomodarem fluxo sanguíneo muito aumentado durante o exercício, sem elevar a pressão arterial pulmonar, conserva a energia do lado direito do coração. Essa capacidade também previne contra elevação significativa da pressão capilar pulmonar e o desenvolvimento de edema pulmonar.

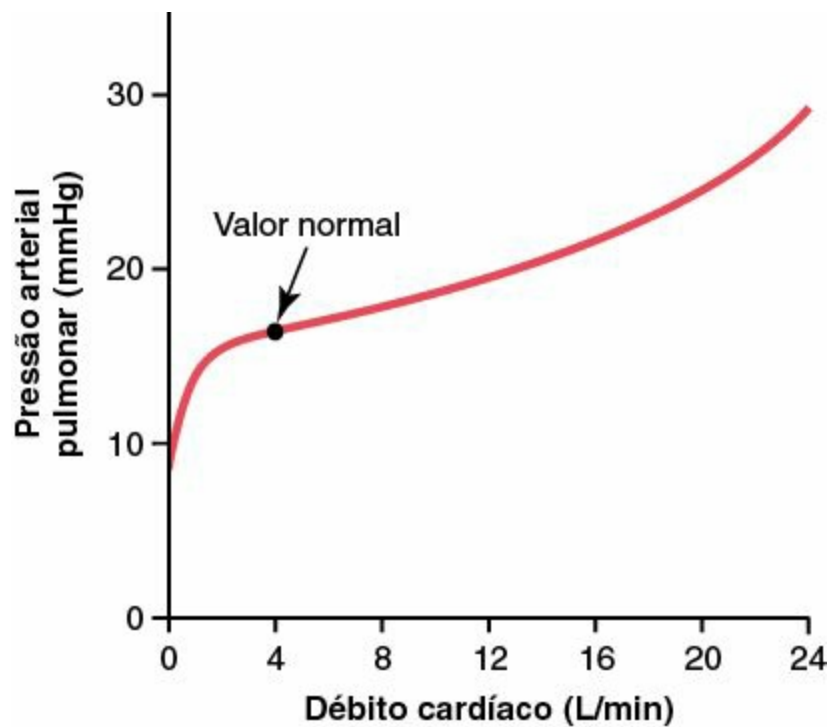



Figura 39-5. Efeito sobre a pressão arterial pulmonar média, causado pela elevação do débito cardíaco durante o exercício.

FUNÇÃO DA CIRCULAÇÃO PULMONAR QUANDO A PRESSÃO ATRIAL ESQUERDA SE ELEVA COMO RESULTADO DE INSUFICIÊNCIA CARDÍACA ESQUERDA

A pressão atrial esquerda, na pessoa saudável, quase nunca se eleva acima dos $^{+}$6 mmHg, mesmo durante o exercício mais vigoroso. Essas pequenas alterações da pressão atrial esquerda não têm efeito significativo sobre a circulação pulmonar, pois isso meramente expande as vênulas pulmonares e abre mais capilares, de modo que o sangue continua a fluir com facilidade quase igual à encontrada nas artérias pulmonares.

Entretanto, quando o lado esquerdo do coração falha, o sangue começa a se acumular no átrio esquerdo. Consequentemente, a pressão do átrio esquerdo pode se elevar de seu valor normal, entre 1 e 5 mmHg, até valores de 40 a 50 mmHg. A elevação inicial da pressão atrial até cerca de 7 mmHg tem pouco efeito sobre a circulação pulmonar. Contudo, quando a pressão atrial esquerda se eleva acima de 7 ou 8 mmHg, maiores elevações da pressão do átrio esquerdo ocasionam elevações igualmente grandes na pressão arterial pulmonar, resultando em aumento concomitante da carga sobre o lado direito do coração. Qualquer elevação da pressão atrial esquerda acima de 7 ou 8 mmHg aumenta a pressão capilar na mesma proporção. Quando a pressão atrial esquerda aumenta acima de 30 mmHg, acarretando elevações similares na pressão capilar, existe grande probabilidade de se desenvolver edema pulmonar, como discutiremos adiante, neste Capítulo.

DINÂMICA CAPILAR PULMONAR

A troca de gases entre o ar alveolar e o sangue no capilar pulmonar será discutida no próximo Capítulo. No entanto, é importante observarmos, neste Capítulo, que as paredes alveolares são revestidas com tantos capilares que, na maioria dos locais, os capilares quase se tocam lado a lado. Portanto, frequentemente é dito que o sangue capilar flui nas paredes alveolares como uma "lâmina de fluxo", em vez de fluir por capilares individuais.

Pressão Capilar Pulmonar. Nunca foram feitas medidas diretas da pressão capilar pulmonar. Entretanto, a medida "isogravimétrica" da pressão capilar pulmonar, utilizando a técnica descrita no Capítulo 16, gerou valor de 7 mmHg. Essa medida, provavelmente, é quase correta, pois a pressão média do átrio esquerdo é de cerca de 2 mmHg, e a pressão arterial pulmonar média é de somente 15 mmHg, de modo que a pressão capilar pulmonar média deve se situar em algum ponto entre esses dois valores.

Tempo de Permanência do Sangue nos Capilares Pulmonares. A partir do estudo histológico da área transversa total de todos os capilares pulmonares, pode-se calcular que, quando o débito cardíaco é normal, o sangue passa pelos capilares pulmonares em aproximadamente 0,8 segundo. Quando o débito cardíaco aumenta, esse tempo pode diminuir para 0,3 segundo. A diminuição deveria ser muito maior, mas, como capilares adicionais normalmente colapsados se abrem, eles acomodam o fluxo do sangue. Assim, em somente fração de segundo, o sangue que passa pelos capilares alveolares é oxigenado, perdendo seu excesso de dióxido de carbono.

TROCA DE líquidos NOS CAPILARES PULMONARES E DINÂMICA DOS líquidos NO INTERSTÍCIO PULMONAR

A dinâmica da troca de líquidos, através das membranas dos capilares pulmonares, é *qualitativamente* a mesma encontrada nos tecidos periféricos. Entretanto, *quantitativamente*, existem importantes diferenças:

1. A pressão do capilar pulmonar é baixa, de aproximadamente 7 mmHg, em comparação à pressão capilar funcional consideravelmente mais elevada nos tecidos periféricos, de cerca de 17 mmHg.
2. A pressão do líquido intersticial no pulmão é pouco mais negativa do que a encontrada no tecido subcutâneo periférico. (Essa pressão foi medida de duas formas: pela inserção de micropipeta no interstício pulmonar, gerando valor aproximado de −5 mmHg, e pela medida da pressão de absorção de líquido oriundo do alvéolo, que gerou valor de −8 mmHg.)
3. A pressão coloidosmótica do líquido intersticial pulmonar é em torno de 14 mmHg, em comparação a menos da metade desse valor nos tecidos periféricos.
4. As paredes alveolares são relativamente finas, e o epitélio alveolar que recobre as superfícies alveolares é tão frágil que elas podem romper-se por qualquer pressão positiva superior à

pressão do ar alveolar nos espaços intersticiais (> 0 mmHg), o que permite o acúmulo de líquido oriundo do espaço intersticial nos alvéolos.

Inter-relações entre a Pressão do Líquido Intersticial e Outras Pressões no Pulmão. A **Figura 39-6** mostra um capilar pulmonar, alvéolo pulmonar e capilar linfático, drenando o espaço intersticial entre o capilar sanguíneo e o alvéolo. Observe o equilíbrio das forças na membrana capilar:

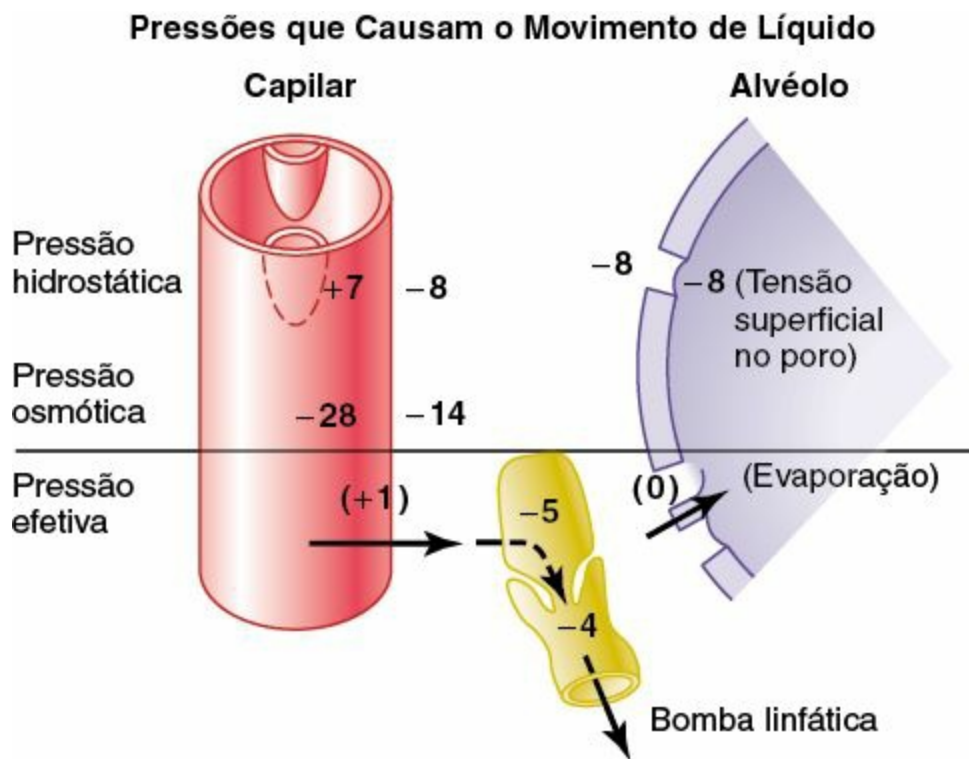



Figura 39-6. Forças hidrostática e osmótica no capilar (*à esquerda*) e na membrana alveolar (*à direita*) dos pulmões. Também é mostrada a extremidade de vaso linfático (*centro*), que bombeia o líquido oriundo dos espaços intersticiais pulmonares.

	mmHg
Forças que tendem a causar influxo de líquido oriundo dos capilares e na direção do interstício pulmonar:	
Pressão capilar	7
Pressão coloidosmótica do líquido intersticial	14
Pressão negativa do líquido intersticial	8
TOTAL DA FORÇA PARA FORA	29
Forças que tendem a causar a absorção de líquido pelos capilares:	
Pressão coloidosmótica do plasma	28
TOTAL DA FORÇA PARA DENTRO	28

Assim, as forças normais, direcionadas para fora, são ligeiramente maiores do que as forças direcionadas para dentro, gerando *pressão de filtração média* na membrana do capilar pulmonar, que

pode ser calculada da seguinte maneira:

	mmHg
Total da força direcionada para fora	+29
Total da força direcionada para dentro	−28
PRESSÃO DE FILTRAÇÃO MÉDIA	+1

Essa pressão de filtração causa leve fluxo contínuo de líquido dos capilares pulmonares para os espaços intersticiais, e, exceto por pequena quantidade que se evapora nos alvéolos, esse líquido é bombeado de volta para a circulação pelo sistema linfático pulmonar.

Pressão Intersticial Pulmonar Negativa e o Mecanismo para a Manutenção dos Alvéolos "Secos". O que impede os alvéolos de se encherem com líquido, nas condições normais? Deve ser lembrado que os capilares pulmonares e o sistema linfático pulmonar normalmente mantêm ligeira *pressão negativa* nos espaços intersticiais, ficando claro que sempre que quantidade extra de líquido aparecer nos alvéolos ela será simplesmente, sugada por processo mecânico para o interstício pulmonar pelas pequenas aberturas entre as células epiteliais alveolares. A seguir, o excesso de líquido é removido pelos linfáticos pulmonares. Assim, sob condições normais os alvéolos se mantêm "secos", exceto por pequena quantidade de líquido que vaza do epitélio para as superfícies de revestimento dos alvéolos para mantê-los úmidos.

Edema Pulmonar

O edema pulmonar ocorre da mesma forma que os edemas de outros locais do organismo. Qualquer fator que aumente a filtração de líquidos para fora dos capilares pulmonares ou que impeça o funcionamento dos linfáticos pulmonares, provocando o aumento da pressão do líquido intersticial pulmonar, que passe da faixa negativa para a positiva, causará o rápido enchimento dos espaços intersticiais pulmonares e dos alvéolos, com grande quantidade de líquido livre.

As causas mais comuns de edema pulmonar são as seguintes:

1. Insuficiência cardíaca esquerda ou doença da válvula mitral, com grandes elevações da pressão venosa pulmonar e alagamento dos espaços intersticiais e dos alvéolos.
2. Lesão das membranas dos capilares pulmonares, ocasionadas por infecções, como a pneumonia, ou pela inalação de substâncias tóxicas, como o cloro gasoso ou o gás dióxido de enxofre. Cada um desses mecanismos causa rápido vazamento tanto de proteínas plasmáticas quanto de líquido dos capilares para os espaços intersticiais dos pulmões e para os alvéolos.

"Fator de Segurança do Edema Pulmonar". Experiências em animais demonstraram que a pressão capilar pulmonar normalmente deve se elevar até valor pelo menos igual à pressão coloidosmótica do plasma nos capilares, antes de haver edema pulmonar significativo. Por exemplo, a **Figura 39-7** demonstra como os diferentes níveis de elevação da pressão atrial esquerda aumentam o índice de formação de edema pulmonar em cães. Lembre-se de que cada vez que a pressão do átrio esquerdo aumenta a valores muito altos, a pressão capilar pulmonar se eleva em nível entre 1 e 2 mmHg mais alto do que a pressão do átrio esquerdo. Nesses

experimentos, no momento em que a pressão do átrio esquerdo atingiu 23 mmHg (fazendo com que a pressão capilar pulmonar subisse para 25 mmHg), líquido começou a se acumular nos pulmões. Esse acúmulo de líquido aumentou ainda mais rapidamente com a elevação adicional da pressão capilar. A pressão coloidosmótica do plasma durante esses experimentos, foi igual a esse nível crítico de pressão de 25 mmHg. Portanto, no ser humano, cuja pressão coloidosmótica do plasma normal é de 28 mmHg, pode-se prever que a pressão capilar pulmonar deverá se elevar do nível normal de 7 mmHg para mais de 28 mmHg para causar edema pulmonar, o que gera um *fator de segurança agudo contra o edema pulmonar* de 21 mmHg.

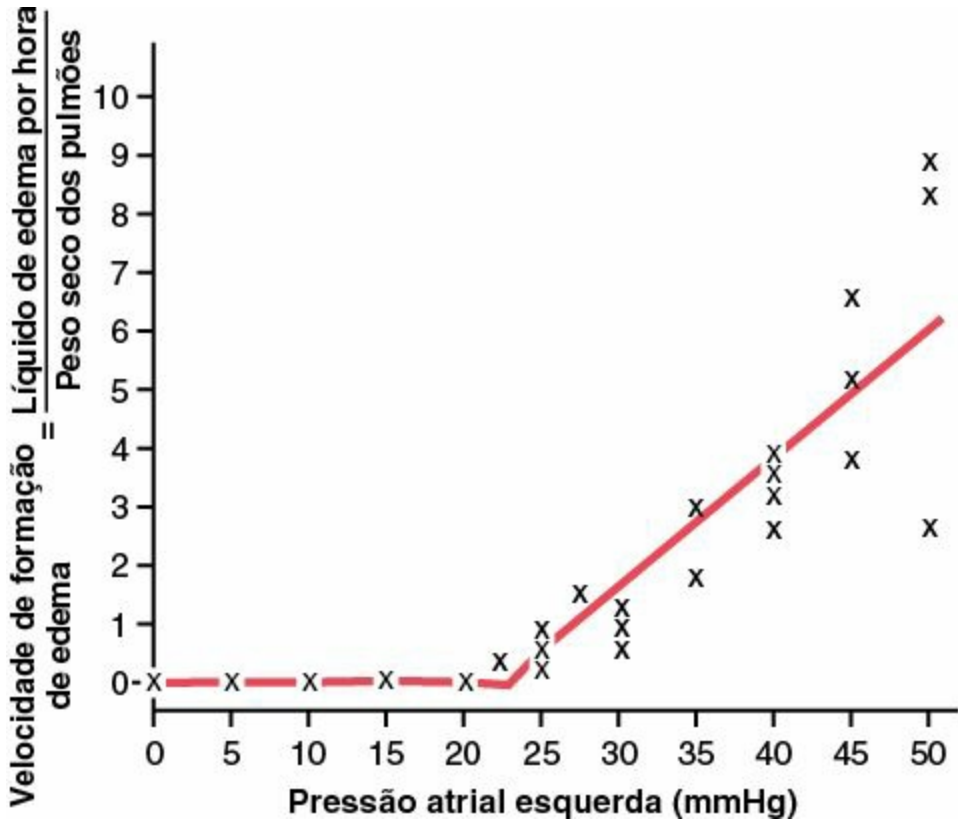



Figura 39-7. Velocidade da perda de líquido para os tecidos pulmonares quando a pressão atrial esquerda (e a pressão capilar pulmonar) está elevada. *(De Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.)*

Fator de Segurança em Condições Crônicas. Quando a pressão capilar pulmonar permanece cronicamente elevada (por, pelo menos, 2 semanas), os pulmões ficam ainda mais resistentes contra o edema pulmonar, porque os vasos linfáticos se expandem bastante, aumentando sua capacidade de carrear o líquido para fora dos espaços intersticiais, capacidade que pode aumentar por até 10 vezes. Portanto, em pacientes com estenose mitral crônica, pressões capilares pulmonares entre 40 e 45 mmHg foram encontradas sem o desenvolvimento de edema pulmonar letal.

Rapidez da Morte em Pessoas com Edema Pulmonar Agudo. Quando a pressão capilar pulmonar se eleva, mesmo que levemente, acima do nível do fator de segurança, edema pulmonar letal pode ocorrer em questão de horas, ou mesmo em períodos de 20 a 30 minutos, se a pressão capilar se elevar entre 25 e 30 mmHg acima do nível do fator de segurança. Assim, na insuficiência cardíaca esquerda, na qual a pressão capilar pulmonar ocasionalmente pode se elevar até 50 mmHg, a morte, em geral, pode ocorrer em menos de 30 minutos após edema pulmonar agudo.

LÍQUIDO NA CAVIDADE PLEURAL

Quando os pulmões se expandem e se contraem, durante a respiração normal, eles deslizam para frente e para trás, dentro da cavidade pleural. Para facilitar esse deslizamento, existe uma fina camada de líquido mucoide entre as pleuras parietal e visceral.

A **Figura 39-8** demonstra a dinâmica da troca de líquidos no espaço pleural. A membrana pleural é membrana serosa, porosa e mesenquimal, da qual transudam, continuamente, pequenas quantidades de líquido intersticial para o espaço pleural. Esses líquidos carreiam proteínas teciduais, dando ao líquido pleural sua aparência mucoide, que é o fator que permite o fácil deslizamento dos pulmões em movimento.

A quantidade total de líquido em cada cavidade pleural normalmente é pequena, de somente alguns mililitros. Sempre que essa quantidade de líquido aumenta e começa a fluir para a cavidade pleural, o excesso de líquido é bombeado para fora pelos vasos linfáticos que se abrem diretamente da cavidade pleural para (1) o mediastino; (2) a superfície superior do diafragma; e (3) as superfícies laterais da pleura parietal. Portanto, o *espaço pleural* — o espaço entre as pleuras parietal e visceral — é considerado *espaço potencial*, porque normalmente é tão estreito que de modo óbvio não é um espaço físico.

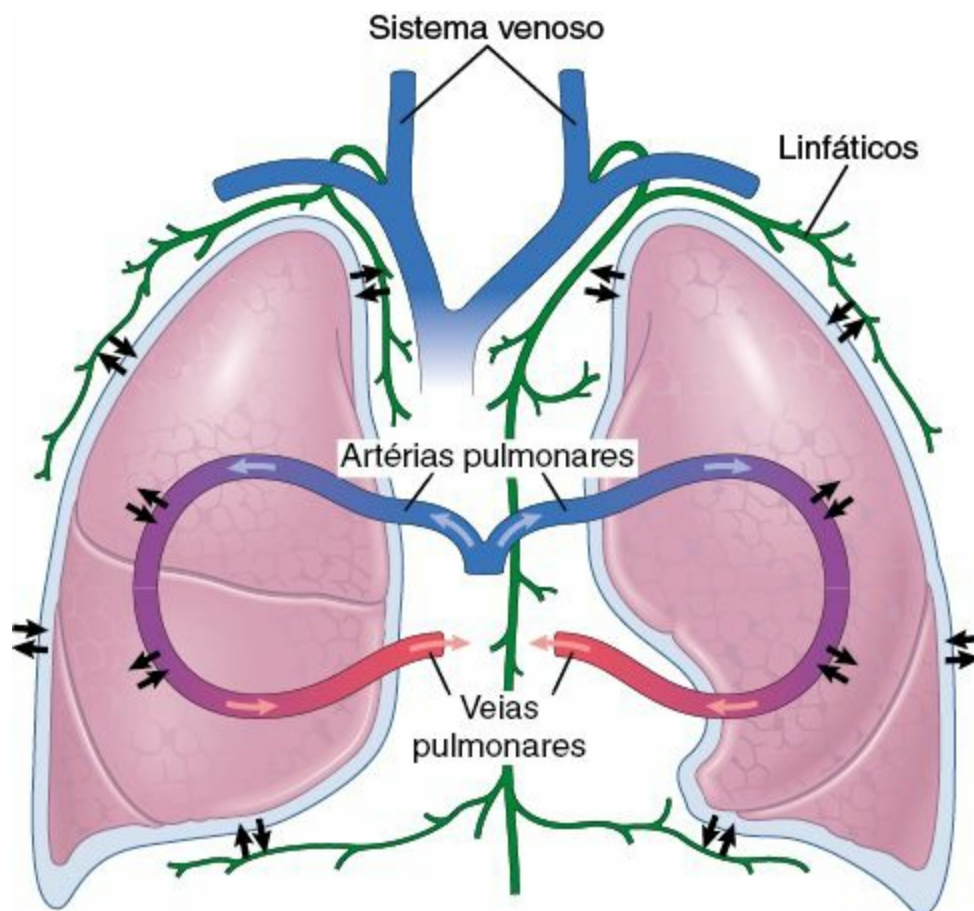



Figura 39-8. Dinâmica da troca de líquidos no espaço intrapleural.

"Pressão Negativa" no Líquido Pleural. Força negativa, gerada fora dos pulmões, sempre é necessária para mantê-los expandidos. Essa força é gerada pela pressão negativa no espaço pleural

normal. A causa básica dessa pressão negativa é o bombeamento de líquido do espaço pelos vasos linfáticos (que também é base da pressão negativa encontrada na maioria dos espaços teciduais do corpo). Como a tendência normal de colapso dos pulmões é de aproximadamente −4 mmHg, a pressão do líquido pleural deve ser, no mínimo, de −4 mmHg, para manter os pulmões expandidos. Medidas reais demonstraram que essa pressão, em geral, é de −7 mmHg, o que significa alguns milímetros de mercúrio mais negativos do que a pressão de colapso dos pulmões. Assim, a negatividade da pressão do líquido pleural mantém os pulmões tracionados contra a pleura parietal da cavidade torácica, exceto por camada extremamente fina de líquido mucoide que atua como lubrificante.

Derrame Pleural — Coleção de Grandes Quantidades de Líquido Livre no Espaço Pleural. O derrame é análogo ao líquido do edema nos tecidos, e pode ser chamado "edema da cavidade pleural". As causas do derrame são as mesmas causas do edema em outros tecidos (discutidas no Capítulo 25), incluindo (1) bloqueio da drenagem linfática da cavidade pleural; (2) insuficiência cardíaca, que causa pressões capilares periférica e pulmonar muito altas, levando à excessiva transudação de líquidos para a cavidade pulmonar; (3) diminuição acentuada da pressão coloidosmótica do plasma, permitindo a transudação excessiva de líquidos; e (4) infecção ou qualquer outra causa de inflamação nas superfícies da cavidade pleural, que aumenta a permeabilidade das membranas capilares e permite o rápido acúmulo de proteínas plasmáticas e de líquido na cavidade.

Bibliografia

Bärtsch P, Swenson ER: Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. N Engl J Med. 368:2294, 2013.

Bogaard HJ, Abe K, Vonk Noordegraaf A, Voelkel NF: The right ventricle under pressure: cellular and molecular mechanisms of right-heart failure in pulmonary hypertension. Chest 135:794, 2009.

Effros RM, Parker JC: Pulmonary vascular heterogeneity and the Starling hypothesis. Microvasc Res 78:71, 2009.

Guyton AC, Lindsey AW: Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. Circ Res 7:649, 1959.

Herold S, Gabrielli NM, Vadász I: Novel concepts of acute lung injury and alveolar-capillary barrier dysfunction. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 305:L665, 2013.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hoschele S, Mairbaurl H: Alveolar flooding at high altitude: failure of reabsorption? News Physiol Sci 18:55, 2003.

Hughes M, West JB: Gravity is the major factor determining the distribution of blood flow in the human lung. J Appl Physiol 104:1531, 2008.

Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. Physiol Rev 84:385, 2004.

Michelakis ED, Wilkins MR, Rabinovitch M: Emerging concepts and translational priorities in pulmonary arterial hypertension. Circulation 118:1486, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. Am J Physiol

Lung Cell Mol Physiol 292:L378, 2007.

Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP: Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiol Rev 92:367, 2012.

Townsley MI: Structure and composition of pulmonary arteries, capillaries, and veins. Compr Physiol 2:675, 2012.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.

CAPÍTULO 40

Princípios Físicos da Troca Gasosa; Difusão de Oxigênio e Dióxido de Carbono Através da Membrana Respiratória

Depois que os alvéolos são ventilados com ar atmosférico, a próxima etapa da respiração é a *difusão* do oxigênio (O_2) dos alvéolos para o sangue pulmonar e a difusão do dióxido de carbono (CO_2) na direção oposta, do sangue para os alvéolos. O processo de difusão é simplesmente o movimento aleatório de moléculas em todas as direções, através da membrana respiratória e dos líquidos adjacentes. Entretanto, na fisiologia respiratória, enfoca-se não só o mecanismo básico pelo qual a difusão ocorre, mas também a *intensidade* em que ocorre, que é problema bem mais complexo e que requer compreensão mais profunda da física da difusão e da troca gasosa.

Física da Difusão Gasosa e das Pressões Parciais dos Gases

Base Molecular da Difusão Gasosa

Todos os gases envolvidos na fisiologia respiratória são moléculas simples, livres para se moverem entre si por "difusão". Isso é verdadeiro também para os gases dissolvidos nos líquidos e tecidos do corpo.

Para que ocorra difusão, é preciso haver fonte de energia. Essa fonte de energia é provida pelo movimento cinético das próprias moléculas. Exceto na temperatura do zero absoluto, todas as moléculas de toda a matéria estão continuamente em movimento. No caso de moléculas livres, que não estão fisicamente conectadas a outras, isso significa movimento linear em alta velocidade até que elas colidam em outras moléculas. Então, elas saltam em novas direções e continuam em movimento até bater, de novo, em outras moléculas. Dessa forma, as moléculas se movimentam rápida e aleatoriamente entre si.

Difusão Efetiva de Gás em uma Direção — O Efeito do Gradiente de Concentração. Se câmara gasosa ou solução tem concentração elevada de determinado gás, em extremidade da câmara e concentração baixa em outra extremidade, como ilustrado na **Figura 40-1**, a difusão efetiva do gás ocorrerá da área de alta concentração para a área de baixa concentração. A razão é óbvia: existem muito mais moléculas no lado A da câmara para se difundir em direção ao lado B do que existem na direção oposta. Portanto, as intensidades de difusão em cada uma das duas direções são proporcionalmente diferentes, como mostrado pelos comprimentos das setas na figura.

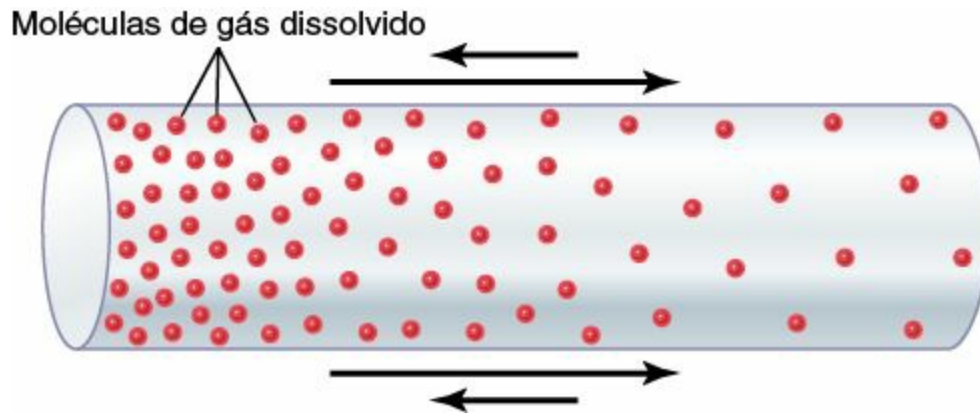



Figura 40-1. Difusão de oxigênio de extremidade de uma câmara para a outra. A diferença entre os comprimentos das setas representa a *difusão efetiva*.

Pressões Gasosas em uma Mistura de Gases — "Pressões Parciais" de Gases Individuais

A pressão é causada por múltiplos impactos de moléculas em movimento contra uma superfície. Portanto, a pressão do gás nas superfícies das vias respiratórias e dos alvéolos é proporcional à soma das forças de impacto de todas as moléculas daquele gás que atingem a superfície em determinado instante. Isso significa que *a pressão é diretamente proporcional à concentração das moléculas de gás*.

Na fisiologia respiratória, lidamos com misturas de gases, principalmente *oxigênio, nitrogênio* e *dióxido de carbono*. A intensidade da difusão de cada um desses gases é diretamente proporcional à pressão causada por apenas esse gás, que é denominada *pressão parcial* do gás. O conceito de pressão parcial pode ser assim explicado.

Considere o ar com composição aproximada de 79% de nitrogênio e 21% de oxigênio. A pressão total dessa mistura a nível do mar é, em média, de 760 mmHg. Fica claro, a partir da descrição anterior da base molecular da pressão, que cada gás contribui para a pressão total, na proporção direta da sua concentração. Portanto, 79% de 760 mmHg são causados pelo nitrogênio (600 mmHg) e 21% pelo O_2 (160 mmHg). Desse modo, a "pressão parcial" do nitrogênio, na mistura, é de 600 mmHg, e a "pressão parcial" do O_2 é de 160 mmHg; a pressão total é de 760 mmHg, a soma das pressões parciais individuais. As pressões parciais de gases individuais em mistura são designadas pelos símbolos Po_2, Pco_2, Pn_2, Phe, e assim por diante.

Pressão dos Gases Dissolvidos na Água e nos Tecidos

Os gases dissolvidos na água ou nos tecidos corporais também exercem pressão porque as moléculas do gás dissolvido se movem aleatoriamente e têm energia cinética. Além disso, quando o gás dissolvido no líquido encontra superfície, tal como a membrana celular, ele exerce pressão parcial da mesma maneira que o gás na fase gasosa. As pressões parciais de cada gás dissolvido são designadas da mesma maneira que as pressões parciais no estado gasoso, ou seja, Po_2, Pco_2, Pn_2, Phe, e assim por diante.

Fatores que Determinam a Pressão Parcial de Gás Dissolvido em Líquido. A pressão parcial de gás em solução é determinada não só por sua concentração como também pelo seu *coeficiente de solubilidade*. Ou seja,

alguns tipos de moléculas, em especial a do CO_2, são física ou quimicamente atraídas pelas moléculas de água, enquanto outros tipos de moléculas são repelidas. Quando as moléculas são atraídas, muito mais delas podem ser dissolvidas sem gerar excesso de pressão parcial dentro da solução. Por outro lado, no caso das moléculas que são repelidas, a pressão parcial elevada se desenvolverá com menos moléculas dissolvidas. Essas relações são expressas pela seguinte fórmula — a *lei de Henry*:

$$\text{Pressão parcial} = \frac{\text{Concentração de gás dissolvido}}{\text{Coeficiente de solubilidade}}$$

Quando a pressão parcial é expressa em atmosferas (1 atmosfera de pressão é igual a 760 mmHg) e a concentração é expressa em volume de gás dissolvido em cada volume de água, os coeficientes de solubilidade dos importantes gases respiratórios, na temperatura corporal, são os seguintes:

Oxigênio	0,024
Dióxido de carbono	0,57
Monóxido de carbono	0,018
Nitrogênio	0,012
Hélio	0,008

Por esta tabela, é possível ver que o CO_2 é por 20 vezes mais solúvel que o oxigênio. Portanto, a pressão parcial do CO_2 (em determinada concentração) é menos de um vinte avos da exercida pelo O_2.

Difusão de Gases entre a Fase Gasosa nos Alvéolos e a Fase Dissolvida no Sangue Pulmonar. A pressão parcial de cada gás na mistura dos gases respiratórios alveolares tende a forçar as moléculas do gás para a solução no sangue dos capilares alveolares. Por outro lado, as moléculas do mesmo gás que já estão dissolvidas no sangue se movem aleatoriamente no líquido do sangue, e algumas dessas moléculas em movimento escapam de volta aos alvéolos. A intensidade em que elas escapam é diretamente proporcional à sua pressão parcial no sangue.

Mas em qual direção ocorrerá a *difusão efetiva* do gás? A resposta é que a difusão efetiva é determinada pela diferença entre as duas pressões parciais. Se a pressão parcial for maior na fase gasosa nos alvéolos, como normalmente é verdadeiro no caso do oxigênio, então mais moléculas se difundirão para o sangue do que na outra direção. Por outro lado, se a pressão parcial do gás for maior no estado dissolvido no sangue, o que costuma ser no caso do CO_2, então a difusão efetiva ocorrerá para a fase gasosa nos alvéolos.

Pressão de Vapor da Água

Quando ar não umidificado é inspirado para as vias aéreas, água imediatamente se evapora das superfícies dessas vias e umidifica o ar. Isso resulta do fato de que as moléculas de água, assim como as diferentes moléculas dos gases dissolvidos, estão continuamente escapando da superfície da água para a fase gasosa. A pressão parcial exercida pelas moléculas de água para escapar da superfície é denominada *pressão de vapor* da água. À temperatura corporal normal, 37°C, essa pressão de vapor é de 47 mmHg. Portanto, quando a mistura de gases fica totalmente umidificada — ou seja, quando está em "equilíbrio" com a água — a pressão parcial do vapor de água na mistura de gases é de 47 mmHg. Essa pressão parcial, assim como as outras pressões parciais, é denominada Ph_2o.

A pressão de vapor da água depende inteiramente da temperatura da água. Quanto maior a temperatura, maior a atividade cinética das moléculas e, portanto, maior a probabilidade de as moléculas de água escaparem da superfície da água para a fase gasosa. Por exemplo, a pressão de vapor da água a 0°C é de 5 mmHg e a 100°C é

de 760 mmHg. O valor mais importante a ser lembrado é a *pressão de vapor na temperatura corporal, 47 mmHg*. Esse valor aparecerá em muitas das nossas discussões subsequentes.

A DIFERENÇA DE PRESSÃO CAUSA DIFUSÃO EFETIVA DE GASES ATRAVÉS DOS LÍQUIDOS

Agora voltaremos ao problema da difusão. A partir da discussão precedente, fica claro que, quando a pressão parcial do gás é maior em uma área do que em outra, haverá difusão efetiva da área de alta pressão para a área de baixa pressão. Por exemplo, voltando à **Figura 40-1**, é possível ver prontamente que as moléculas da área de alta pressão, por serem mais numerosas, têm a probabilidade estatisticamente maior de se moverem aleatoriamente para a área de baixa pressão do que as moléculas que tentam ir na direção oposta. Entretanto, algumas moléculas se agitam aleatoriamente da área de baixa pressão para a área de alta pressão. Portanto, a *difusão efetiva* do gás da área de alta pressão para a área de baixa pressão é igual ao número de moléculas que se move nessa direção *menos* o número de moléculas que se move na direção oposta, que é proporcional à diferença da pressão parcial do gás entre as duas áreas, denominada, simplesmente, *diferença de pressão que causa difusão*.

Quantificando a Intensidade Efetiva de Difusão nos Líquidos. Além da diferença de pressão, diversos outros fatores afetam a difusão gasosa em líquido, como (1) a solubilidade do gás no líquido, (2) a área de corte transversal do líquido; (3) a distância pela qual o gás precisa se difundir; (4) o peso molecular do gás; e (5) a temperatura do líquido. No corpo, a temperatura permanece razoavelmente constante e, nas condições normais, não precisa ser considerada.

Quanto maior a solubilidade do gás, maior o número de moléculas disponíveis para se difundir em determinada diferença de pressão parcial. Quanto maior a área de corte transversal da via de difusão, maior o número total de moléculas que se difundem. Por outro lado, quanto maior a distância necessária para as moléculas se difundirem, mais tempo levará para que elas se difundam por toda a distância. Por fim, quanto maior a velocidade do movimento cinético das moléculas, que é inversamente proporcional à raiz quadrada do peso molecular, maior a difusão do gás. Todos esses fatores podem ser expressos em uma única fórmula:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{PM}}$$

na qual *D* é a taxa de difusão, D*P* é a diferença de pressão parcial entre as duas extremidades da via de difusão, *A* é a área de corte transversal da via de difusão, *S* é a solubilidade do gás, *d* é a distância de difusão e *PM* é o peso molecular do gás.

Fica claro, a partir dessa fórmula, que as características do próprio gás determinam dois fatores da fórmula: solubilidade e peso molecular. Juntos, esses dois fatores determinam o *coeficiente de difusão do gás*, que é proporcional a $S/\sqrt{PM}$, isto é, as intensidades relativas em que diferentes gases, na mesma pressão parcial, se difundirão são proporcionais a seus coeficientes de difusão. Assumindo que o coeficiente de difusão do O_2 seja 1, os coeficientes de difusão *relativa* de diferentes gases, com importância respiratória, nos líquidos corporais são:

Oxigênio	1,0

Dióxido de carbono	20,3
Monóxido de carbono	0,81
Nitrogênio	0,53
Hélio	0,95

Difusão dos Gases através dos Tecidos

Os gases de importância respiratória são todos muito solúveis nos lipídeos e, em consequência, são altamente solúveis nas membranas celulares. Por conseguinte, a principal limitação ao movimento dos gases nos tecidos é a intensidade com que os gases conseguem se difundir pela água tecidual, em vez de através das membranas celulares. Portanto, a difusão dos gases pelos tecidos, incluindo a membrana respiratória, é quase igual à difusão dos gases na água, como mostrado antes na lista.

AS COMPOSIÇÕES dos ares ALVEOLAR E ATMOSFÉRICO SÃO DIFERENTES

O ar alveolar não tem, de forma alguma, as mesmas concentrações dos gases no ar atmosférico (**Tabela 40-1**). Existem várias razões para essas diferenças. Primeira, o ar alveolar é substituído apenas parcialmente pelo ar atmosférico a cada respiração. Segunda, o O_2 é constantemente absorvido pelo sangue pulmonar do ar alveolar. Terceira, o CO_2 se difunde constantemente do ar pulmonar para os alvéolos. E quarta, o ar atmosférico seco que entra nas vias respiratórias é umidificado até mesmo, antes de atingir os alvéolos.

Tabela 40-1 Pressões Parciais dos Gases Respiratórios (em mmHg) quando Entram e Saem dos Pulmões (ao Nível do Mar)

	Ar Atmosférico		Ar Umidificado		Ar Alveolar		Ar Expirado	
N_2	597	(78,62%)	563,4	(74,09%)	569	(74,9%)	566	(74,5%)
O_2	159	(20,84%)	149,3	(19,67%)	104	(13,6%)	120	(15,7%)
CO_2	0,3	(0,04%)	0,3	(0,04%)	40	(5,3%)	27	(3,6%)
H_2O	3,7	(0,5%)	47	(6,2%)	47	(6,2%)	47	(6,2%)
Total	760	(100%)	760	(100%)	760	(100%)	760	(100%)

UMIDIFICAÇÃO DO AR NAS VIAS RESPIRATÓRIAS

A **Tabela 40-1** mostra que o ar atmosférico é composto, quase inteiramente, por nitrogênio e oxigênio, não contendo, em geral, CO_2 e apenas pouco vapor de água. Entretanto, tão logo o ar atmosférico entra nas vias aéreas, ele é exposto a líquidos que recobrem as superfícies respiratórias. Mesmo antes de o ar entrar nos alvéolos, ele fica totalmente umidificado.

A pressão parcial do vapor de água, na temperatura corporal normal de 37°C, é de 47 mmHg, que é,

portanto, a pressão parcial do vapor de água no ar alveolar. Na medida em que a pressão total nos alvéolos não consegue ultrapassar a pressão atmosférica (760 mmHg, a nível do mar), esse vapor de água simplesmente *dilui* todos os outros gases no ar inspirado. A **Tabela 40-1** também mostra que a umidificação do ar dilui a pressão parcial do oxigênio, a nível do mar, de média de 159 mmHg, no ar atmosférico, para 149 mmHg, no ar umidificado, e dilui a pressão parcial do nitrogênio de 597 para 563 mmHg.

O AR ALVEOLAR É RENOVADO LENTAMENTE PELO AR ATMOSFÉRICO

No Capítulo 38, apontamos que a *capacidade funcional residual* média dos pulmões de pessoas do sexo masculino (o volume de ar remanescente nos pulmões, ao final da expiração normal) mede cerca de 2.300 mililitros. Contudo, apenas 350 mililitros de ar novo chegam aos alvéolos a cada inspiração normal, e essa mesma quantidade de ar alveolar usado é expirada. Portanto, o volume do ar alveolar substituído por ar atmosférico novo a cada respiração é de apenas um sétimo do total, de maneira que são necessárias múltiplas respirações para ocorrer a troca da maior parte do ar alveolar. A **Figura 40-2** mostra essa lenta intensidade da renovação do ar alveolar. No primeiro alvéolo da figura, uma quantidade excessiva de gás está presente nos alvéolos, mas observe que, mesmo ao final de 16 respirações, o excesso de gás ainda não foi totalmente renovado dos alvéolos.

A **Figura 40-3** demonstra, graficamente, a intensidade com que o excesso de gás nos alvéolos é normalmente removido, mostrando que com a ventilação alveolar normal cerca de metade do gás é removida em 17 segundos. Quando a intensidade da ventilação alveolar da pessoa corresponde apenas à metade do normal, a metade do gás é removida em 34 segundos, e quando a ventilação é o dobro da normal, metade é removida em cerca de 8 segundos.

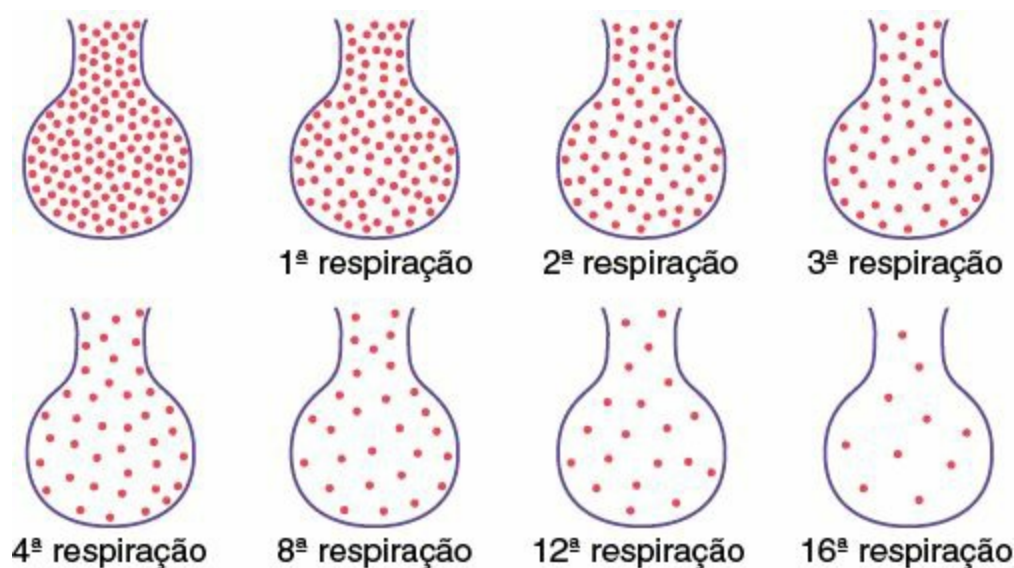



Figura 40-2. Expiração de gás de alvéolo, com sucessivas respirações.

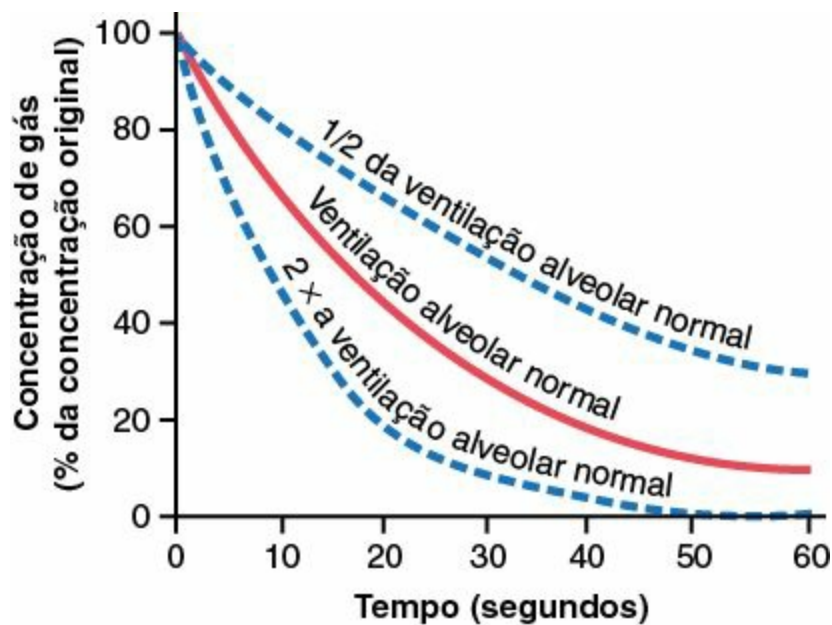



Figura 40-3. Intensidade de remoção do excesso de gás dos alvéolos.

Importância da Substituição Lenta do Ar Alveolar. A lenta substituição do ar alveolar é de particular importância para evitar mudanças repentinas nas concentrações de gases no sangue. Isso torna o mecanismo do controle respiratório muito mais estável do que seria de outra forma, e ajuda a evitar aumentos e quedas excessivos da oxigenação tecidual, da concentração tecidual de CO_2, e do pH tecidual, quando a respiração é interrompida temporariamente.

CONCENTRAÇÃO DE OXIGÊNIO E PRESSÃO PARCIAL NOS ALVÉOLOS

O oxigênio é continuamente absorvido dos alvéolos pelo sangue pulmonar e novo O_2 é, também, de forma contínua, respirado pelos alvéolos, vindo da atmosfera. Quanto mais rápido o O_2 for absorvido, menor sua concentração nos alvéolos; por outro lado, quanto mais rápido o O_2 é respirado pelos alvéolos, vindo da atmosfera, maior fica a sua concentração. Portanto, a concentração de O_2 nos alvéolos e também sua pressão parcial são controladas (1) pela intensidade de absorção de O_2 pelo sangue; e (2) pela intensidade de entrada de novo O_2 nos pulmões pelo processo ventilatório.

A **Figura 40-4** mostra o efeito tanto da ventilação alveolar quanto da intensidade de absorção de O_2 no sangue sobre a pressão parcial alveolar do oxigênio (Po_2). Uma das curvas representa a absorção de O_2 na intensidade de 250 mL/min, e a outra curva representa a intensidade de 1.000 mL/min. Na intensidade ventilatória normal de 4,2 L/min e com consumo de oxigênio de 250 mL/min, o ponto operacional normal, na **Figura 40-4**, é o ponto A. A figura mostra ainda que quando 1.000 mililitros de O_2 estão sendo absorvidos por minuto, como ocorre durante o exercício moderado, a intensidade de ventilação alveolar precisa aumentar por quatro vezes para manter a Po_2 alveolar no valor normal de 104 mmHg.

Outro efeito mostrado na **Figura 40-4** é que um aumento extremamente acentuado na ventilação alveolar nunca consegue elevar a Po_2 alveolar acima de 149 mmHg, desde que a pessoa esteja respirando ar atmosférico normal no nível da pressão do mar, pois trata-se da Po_2 máxima no ar umidificado com essa pressão. Se a pessoa respirar gases que contenham pressões parciais de O_2 acima de 149 mmHg, a Po_2 alveolar pode aproximar-se dessas pressões mais altas com intensidades elevadas de ventilação.

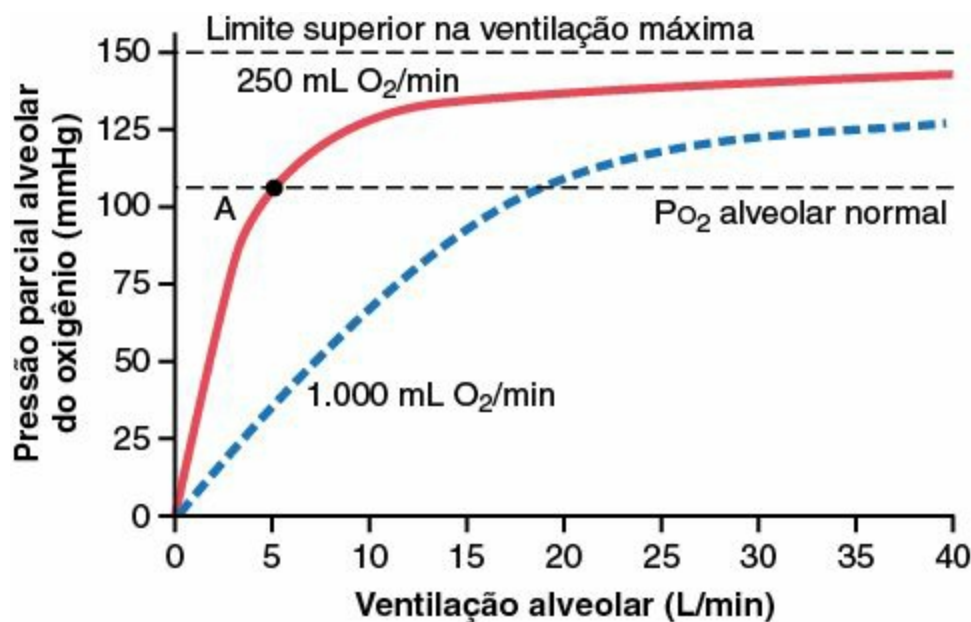



Figura 40-4. Efeito da ventilação alveolar sobre a pressão parcial de oxigênio (*Po2*) alveolar, em duas intensidades de absorção de oxigênio dos alvéolos — 250 mL/min e 1.000 mL/min. O *ponto A* é o ponto operacional normal.

CONCENTRAÇÃO E PRESSÃO PARCIAL DE CO2 NOS ALVÉOLOS

O dióxido de carbono é continuamente formado no corpo e então transportado no sangue para os alvéolos, sendo, de modo contínuo, removido dos alvéolos pela ventilação. A **Figura 40-5** mostra os efeitos na pressão parcial alveolar de CO_2 (Pco_2), tanto da ventilação alveolar quanto das duas intensidades de excreção de CO_2, 200 e 800 mL/min. Uma curva representa a intensidade normal de excreção de CO_2 de 200 mL/min. Na intensidade normal de ventilação alveolar de 4,2 L/min, o ponto operacional da Pco_2 alveolar é o ponto A na **Figura 40-5** (isto é, 40 mmHg).

Dois outros fatos também ficam evidentes na **Figura 40-5**: primeiro, *a Pco_2 alveolar eleva diretamente na proporção da excreção de CO_2,* como representado pelo aumento por quatro vezes da curva (quando 800 mililitros de CO_2 são excretados por minuto). Em segundo lugar, *a Pco_2 alveolar diminui na proporção inversa da ventilação alveolar*. Portanto, as concentrações e as pressões parciais, tanto do O_2 quanto do CO_2, nos alvéolos são determinadas pelas intensidades de absorção ou excreção dos dois gases e pelo valor da ventilação alveolar.

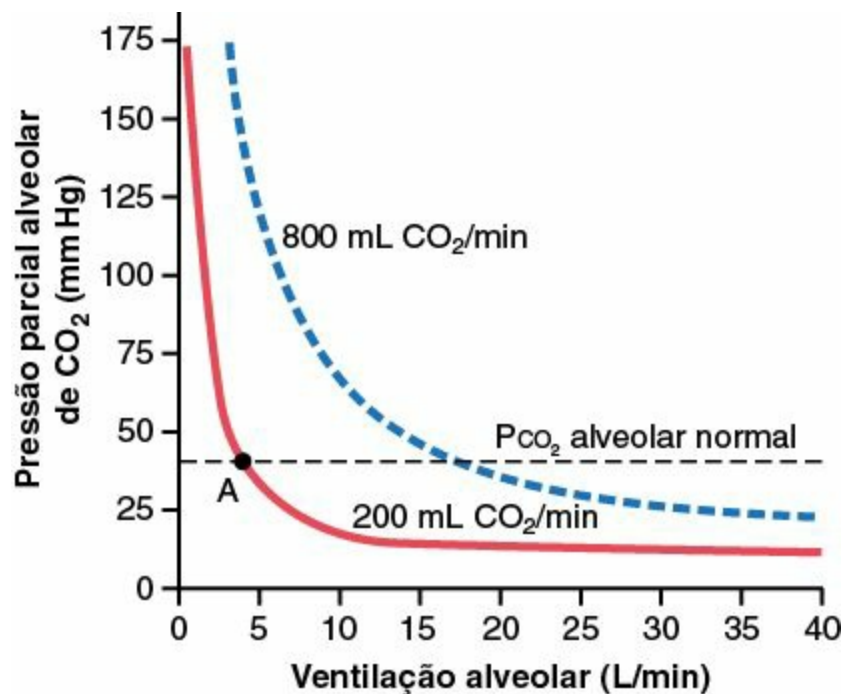



Figura 40-5. Efeito da ventilação sobre a pressão parcial de dióxido de carbono (*Pco2*) alveolar em duas intensidades de excreção de dióxido de carbono do sangue — 800 mL/min e 200 mL/min. O *ponto A* é o ponto operacional normal.

Ar Expirado É a Combinação de Ar do Espaço Morto e do Ar Alveolar

A composição geral do ar expirado é determinada (1) pela quantidade de ar expirado do espaço morto; e (2) pela quantidade de ar alveolar. A **Figura 40-6** mostra as variações progressivas das pressões parciais de O_2 e CO_2, no ar expirado, durante o curso da respiração. A primeira porção desse ar, o ar do espaço morto nas vias respiratórias é geralmente ar umidificado, como mostrado na **Tabela 40-1**. Então, progressivamente mais e mais ar alveolar se mistura com o ar do espaço morto, até que todo o ar do espaço morto tenha sido, por fim, eliminado e nada além de ar alveolar seja expirado ao final da expiração. Portanto, o método para coletar ar alveolar para estudo é simplesmente coletar amostra da última porção do ar expirado, depois que a expiração forçada tiver removido todo o ar do espaço morto.

O ar expirado normal, contendo tanto ar do espaço morto quanto ar alveolar, tem concentrações gasosas e pressões parciais como ilustradas na **Tabela 40-1** (isto é, concentrações entre as do ar alveolar e as do ar atmosférico umidificado).

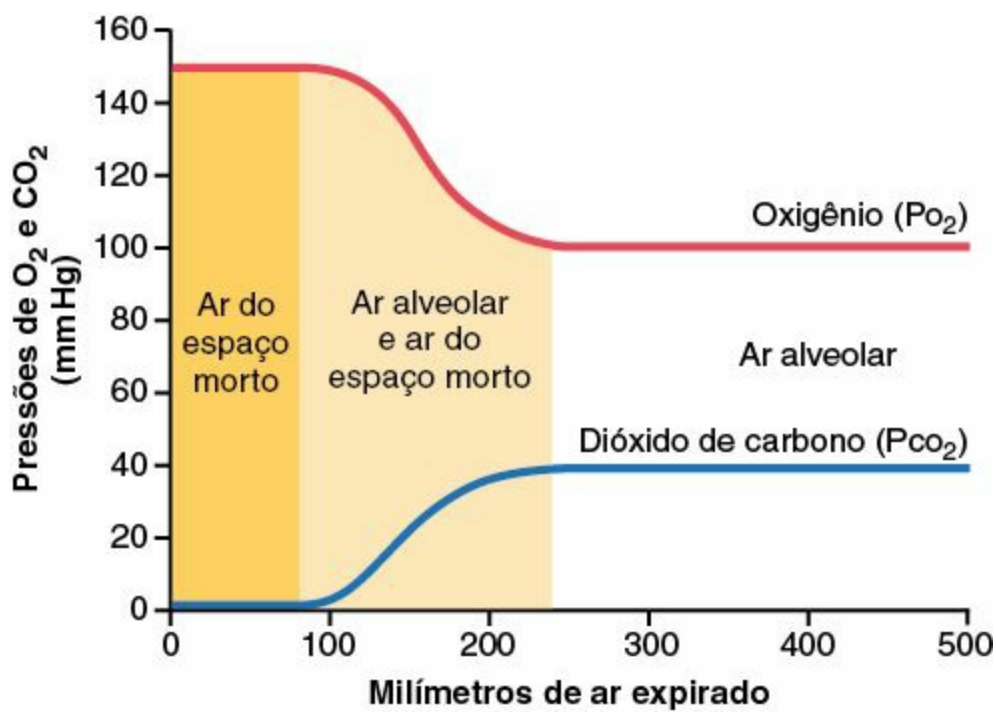



Figura 40-6. Pressões parciais de oxigênio e dióxido de carbono (*Po2* e *Pco2*), nas diversas porções do ar expirado normal.

DIFUSÃO DE GASES ATRAVÉS DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA

Unidade Respiratória. A **Figura 40-7** mostra a *unidade respiratória* (também denominada “lóbulo respiratório”), composta do *bronquíolo respiratório, ductos alveolares, átrios* e *alvéolos*. Existem cerca de 300 milhões de alvéolos nos dois pulmões, e cada alvéolo tem diâmetro médio em torno de 0,2 milímetro. As paredes alveolares são extremamente finas e, entre os alvéolos, existe malha quase sólida de capilares interconectados, mostrados na **Figura 40-8**. Na verdade, devido à extensão do plexo capilar, o fluxo de sangue na parede alveolar é descrito como “lâmina” de fluxo sanguíneo. Assim, é óbvio que os gases alveolares estão bastante próximos do sangue dos capilares pulmonares. Além disso, a troca gasosa entre o ar alveolar e o sangue pulmonar se dá através das membranas de todas as porções terminais dos pulmões, e não apenas nos alvéolos. Todas essas membranas são conhecidas coletivamente como *membrana respiratória*, também denominada *membrana pulmonar*.

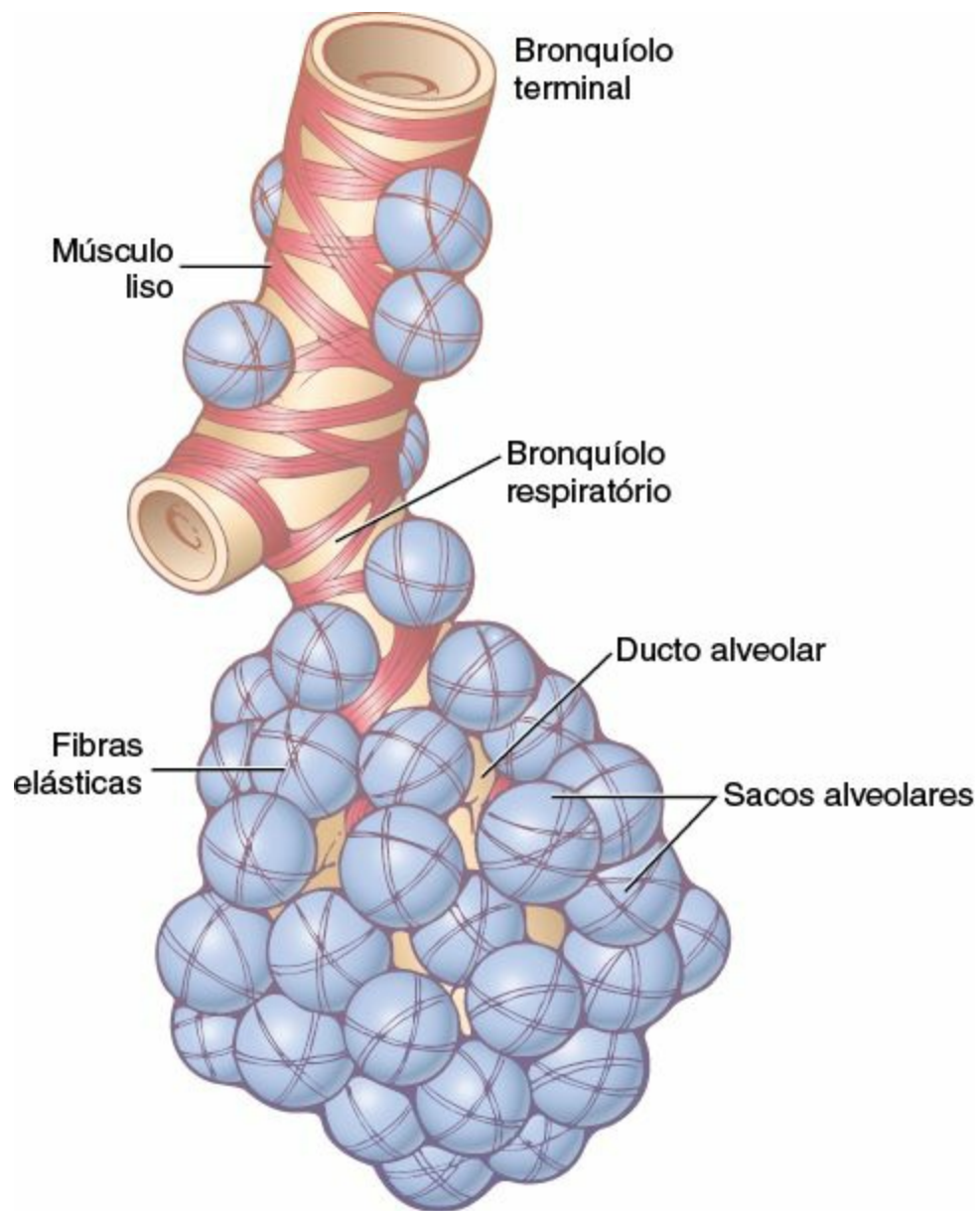



Figura 40-7. Unidade respiratória.

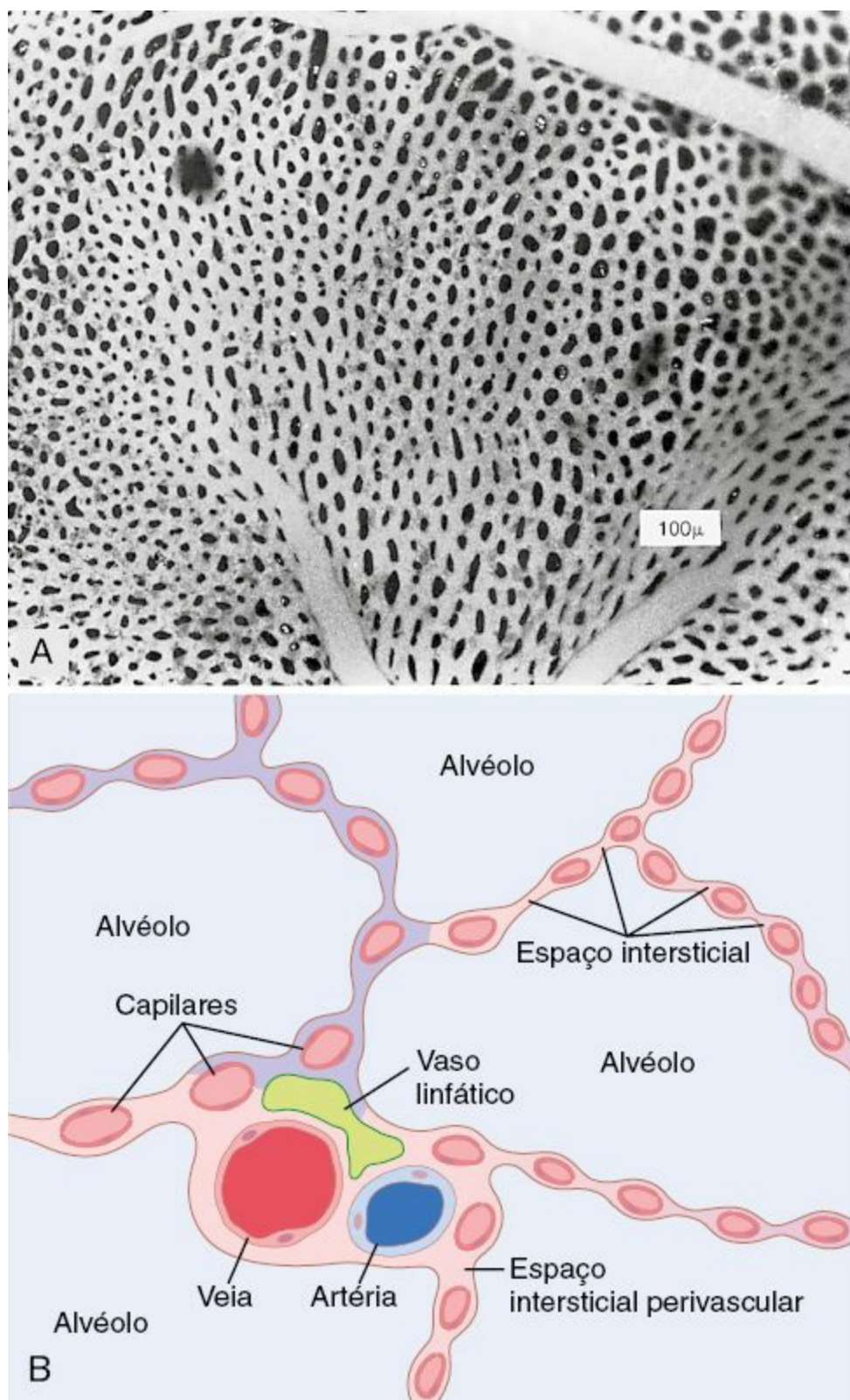



Figura 40-8. A, Visão da superfície dos capilares na parede alveolar. **B,** Visão de corte transversal das paredes alveolares e seu suprimento vascular. (**A,** *De Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. Respir Physiol 7:150, 1969. Reproduzida com permissão de ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division.)*

Membrana Respiratória. A Figura 40-9 mostra a ultraestrutura da membrana respiratória, desenhada em corte transversal à esquerda e hemácia à direita. A figura mostra, ainda, a difusão de oxigênio dos alvéolos para a hemácia e a difusão de CO_2 na direção oposta. Observe as diferentes camadas da membrana respiratória:

1. Camada de líquido contendo surfactante que reveste o alvéolo e reduz a tensão superficial do líquido alveolar.
2. Epitélio alveolar, composto por células epiteliais finas.
3. Membrana basal epitelial.
4. Espaço intersticial delgado entre o epitélio alveolar e a membrana capilar.
5. Membrana basal capilar que, em muitos locais, se funde com a membrana basal do epitélio alveolar.
6. Membrana endotelial capilar.

A despeito do grande número de camadas, a espessura total da membrana respiratória em algumas áreas é tão pequena quanto 0,2 micrômetro e, em média, tem 0,6 micrômetro, exceto onde ocorrem núcleos celulares. A partir de estudos histológicos, estima-se que a área superficial total da membrana respiratória seja aproximadamente de 70 metros quadrados no adulto saudável do sexo masculino, o que equivale à área de um cômodo de 7,6 por 9 metros. A quantidade total de sangue nos capilares dos pulmões a qualquer momento é de 60 a 140 milímetros. Agora imagine essa pequena quantidade de sangue espalhada sobre toda a superfície de um cômodo de 7,6 por 9 metros, e fica fácil entender a rapidez da troca respiratória do O_2 e do CO_2.

O diâmetro médio dos capilares pulmonares é de apenas 5 micrômetros, o que significa que as hemácias precisam se espremer ao passar por eles. A membrana das hemácias em geral, toca a parede capilar, de maneira que não é preciso que o O_2 e o CO_2 atravessem quantidades significativas de plasma enquanto se difundem entre o alvéolo e a hemácia, o que também aumenta a rapidez da difusão.

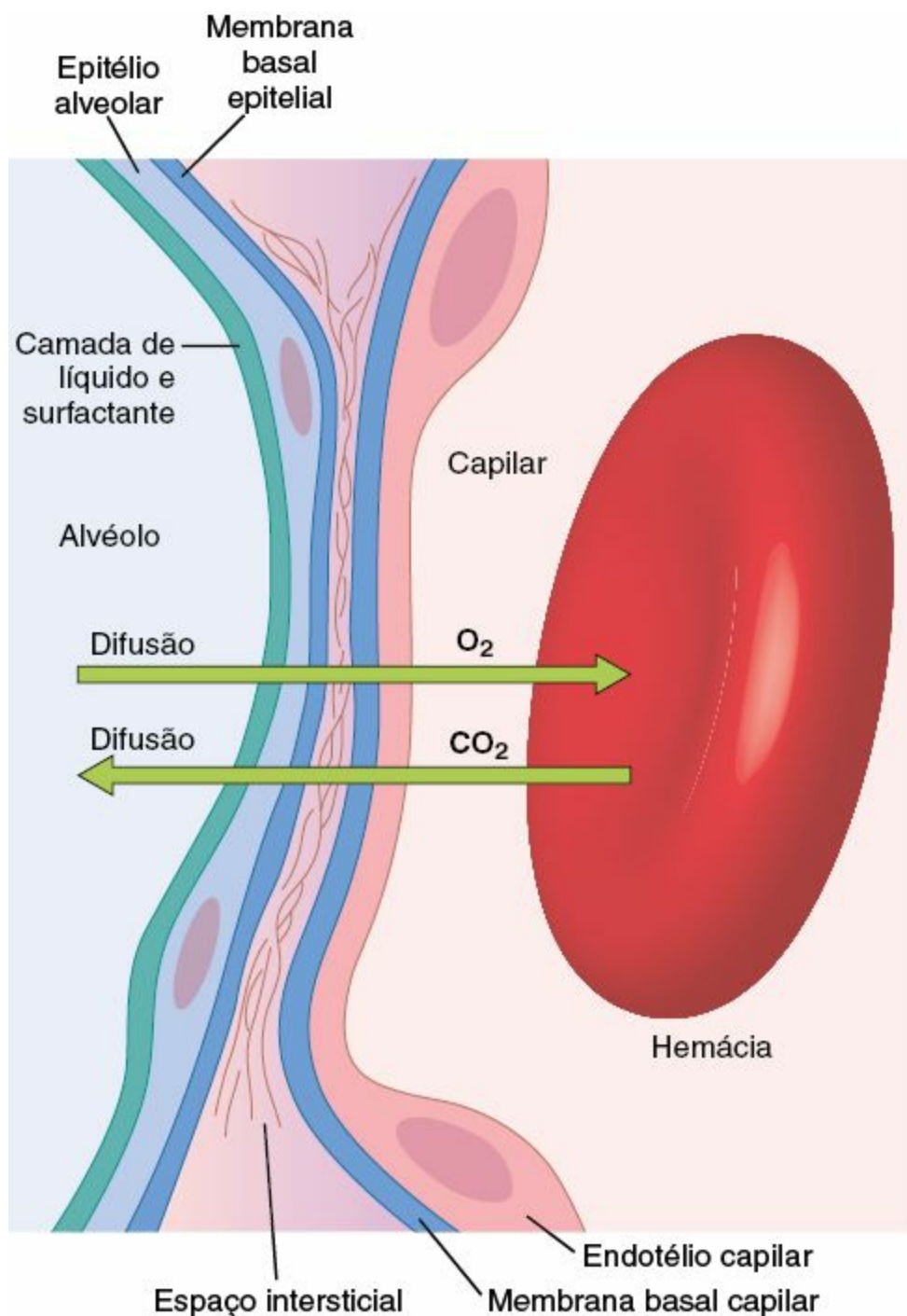



Figura 40-9. Ultraestrutura da membrana respiratória alveolar, mostrada em corte transversal.

FATORES QUE AFETAM A INTENSIDADE DA DIFUSÃO GASOSA ATRAVÉS DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA

Voltando à discussão anterior da difusão de gases na água, é possível aplicarmos os mesmos princípios à difusão dos gases, através da membrana respiratória. Assim, os fatores que determinam a rapidez com que um gás atravessará a membrana são (1) a *espessura da membrana*; (2) a *área superficial da membrana;* (3) o *coeficiente de difusão* do gás na substância da membrana; e (4) a *diferença de pressão parcial* do gás entre os dois lados da membrana.

A *espessura da membrana respiratória*, ocasionalmente, aumenta — por exemplo, em decorrência de líquido de edema no espaço intersticial da membrana, e nos alvéolos — de maneira que os gases

respiratórios precisam, então, se difundir não só através da membrana, mas também através desse líquido. Além disso, algumas doenças pulmonares causam fibrose dos pulmões, o que pode aumentar a espessura de algumas porções da membrana respiratória. Na medida em que a difusão através da membrana é inversamente proporcional à espessura da membrana, qualquer fator que aumente a espessura por mais de 2 a 3 vezes da normal pode interferir, significativamente, na troca respiratória normal de gases.

A *área da superfície da membrana respiratória* pode ser bastante reduzida em decorrência de diversas condições. Por exemplo, a remoção total de um pulmão diminui a área da superfície total à metade do normal. Além disso, no *enfisema*, muitos dos alvéolos coalescem, com dissolução de muitas paredes alveolares; portanto, as novas câmaras alveolares são muito maiores do que os alvéolos originais, mas a área da superfície total da membrana respiratória em geral diminui por até cinco vezes devido à perda das paredes alveolares. Quando a área da superfície total diminui até cerca de um terço a um quarto da normal, a troca gasosa através da membrana fica substancialmente comprometida, *até mesmo sob condições de repouso*, e durante esportes de competição e outros exercícios vigorosos, até mesmo ligeira redução da área da superfície dos pulmões pode representar sério comprometimento da troca respiratória dos gases.

O *coeficiente de difusão* da transferência de cada gás, através da membrana respiratória, depende da *solubilidade* do gás na membrana e, inversamente, da *raiz quadrada* do *peso molecular* do gás. A difusão pela membrana respiratória é quase exatamente a mesma da água, por razões já explicadas. Portanto, em determinada diferença de pressão, o CO_2 se difunde por cerca de 20 vezes mais rápido que o O_2. O oxigênio se difunde cerca de duas vezes mais rápido que o nitrogênio.

A *diferença de pressão* através da membrana respiratória é a diferença entre a pressão parcial do gás nos alvéolos e a pressão parcial do gás no sangue dos capilares pulmonares. A pressão parcial representa medida do número total de moléculas de determinado gás que atinge determinada área da superfície alveolar da membrana em determinado momento, e a pressão do gás no sangue representa o número de moléculas que tentam escapar do sangue na direção oposta. Portanto, a diferença entre essas duas pressões é medida da *tendência efetiva* das moléculas do gás em se moverem através da membrana.

Quando a pressão parcial do gás nos alvéolos é maior do que a pressão do gás no sangue, como é o caso do O_2, ocorre difusão efetiva dos alvéolos para o sangue; quando a pressão do gás no sangue é maior do que a pressão parcial nos alvéolos, como é o caso do CO_2, ocorre difusão efetiva do sangue para os alvéolos.

CAPACIDADE DE DIFUSÃO DA MEMBRANA RESPIRATÓRIA

A capacidade da membrana respiratória de trocar um gás entre os alvéolos e o sangue pulmonar é

expressa em termos quantitativos pela *capacidade de difusão da membrana respiratória*, que é definida como o *volume de gás que se difundirá através da membrana a cada minuto, para a diferença de pressão parcial de 1 mmHg*. Todos os fatores discutidos anteriormente, que afetam a difusão através da membrana respiratória, podem afetar essa capacidade de difusão.

Capacidade de Difusão do Oxigênio. No homem jovem mediano, a *capacidade de difusão do* O_2 sob condições de repouso é em média de *21 mL/min/mmHg*. O que isso significa em termos funcionais? A diferença de pressão média do O_2, através da membrana respiratória, durante respiração tranquila e normal, é cerca de 11 mmHg. Multiplicando-se essa pressão pela capacidade de difusão (11 × 21), temos total de cerca de 230 mililitros de difusão do oxigênio, através da membrana respiratória, a cada minuto, que é igual à intensidade de utilização de O_2 do corpo em repouso.

Aumento na Capacidade de Difusão de Oxigênio durante o Exercício. Durante exercício vigoroso ou em outras condições que aumentem muito o fluxo de sangue pulmonar e a ventilação alveolar, a capacidade de difusão do O_2 aumenta no homem jovem até o máximo em torno de 65 mL/min/mmHg, que é o triplo da capacidade de difusão sob condições de repouso. Esse aumento é causado por diversos fatores, como (1) abertura de muitos capilares pulmonares, até então adormecidos, ou dilatação extra dos capilares já abertos, elevando, assim, a área da superfície do sangue para o qual o O_2 pode se difundir; e (2) melhor equiparação entre a ventilação dos alvéolos e a perfusão dos capilares alveolares com sangue, denominada *proporção ventilação-perfusão*, que será explicada, adiante neste Capítulo. Portanto, durante o exercício, a oxigenação do sangue aumenta, não só pela maior ventilação alveolar como também pela maior capacidade difusora da membrana respiratória, para transportar O_2 para o sangue.

Capacidade de Difusão do Dióxido de Carbono. A capacidade de difusão do CO_2 nunca foi medida porque o CO_2 se difunde através da membrana respiratória tão rapidamente que a Pco_2 média no sangue pulmonar não difere muito da Pco_2 nos alvéolos (diferença média inferior a 1 mmHg). Com as técnicas disponíveis atualmente essa diferença é muito pequena para ser medida.

Contudo, medidas da difusão de outros gases mostram que a capacidade de difusão varia diretamente com o coeficiente de difusão de determinado gás. Na medida em que o coeficiente de difusão do CO_2 é pouco mais do que 20 vezes a do O_2, seria esperada capacidade de difusão do CO_2, sob condições de repouso, entre 400 e 450 mL/min/mmHg, e, durante o exercício, entre 1.200 e 1.300 mL/min/mmHg. A **Figura 40-10** compara as capacidades de difusão, medidas ou calculadas, do monóxido de carbono, do O_2 e do CO_2, em repouso e durante o exercício, mostrando a extrema capacidade de difusão do CO_2 e o efeito do exercício na capacidade de difusão de cada um desses

gases.

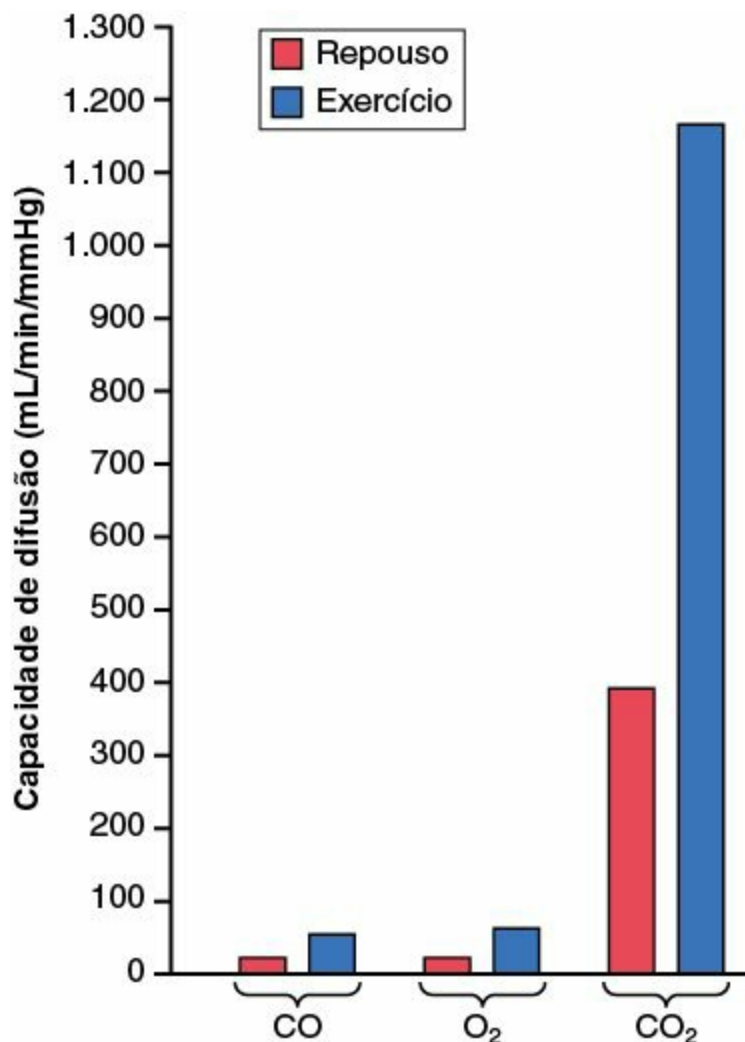



Figura 40-10. *Capacidades de difusão* do monóxido de carbono, do oxigênio e do dióxido de carbono, nos pulmões normais, sob condições de repouso e durante o exercício.

Medida da Capacidade de Difusão — O Método do Monóxido de Carbono. A capacidade de difusão do oxigênio pode ser calculada a partir de medidas (1) da Po_2 alveolar; (2) da Po_2, no sangue capilar pulmonar; e (3) da intensidade de captação do O_2 pelo sangue. Entretanto, medir a Po_2 no sangue capilar pulmonar é tão difícil e tão impreciso que não é prático medir a capacidade de difusão do O_2 por procedimento direto, exceto em bases experimentais.

Para concretizar as dificuldades encontradas no medir-se diretamente a capacidade de difusão do oxigênio, os fisiologistas geralmente medem a capacidade de difusão do monóxido de carbono (CO) e então calculam a capacidade de difusão do oxigênio a partir daí. O princípio do método do CO é o seguinte: pequena quantidade de CO é respirada pelos alvéolos e a pressão parcial do CO é medida em amostras apropriadas de ar alveolar. A pressão do CO no sangue é essencialmente zero porque a hemoglobina se combina com esse gás tão rapidamente que sua pressão nunca tem tempo de se estabelecer. Portanto, a diferença de pressão do CO pela membrana respiratória é igual à sua pressão parcial na amostra de ar alveolar. Então, ao medir-se o volume de CO o absorvido durante breve período e dividindo-se esse valor pela pressão parcial do CO alveolar, é possível determinar precisamente a capacidade de difusão do CO.

Para converter a capacidade de difusão do CO à capacidade de difusão do oxigênio, o valor é multiplicado pelo fator de 1,23 porque o coeficiente de difusão do oxigênio é 1,23 vez a do CO. Assim, a capacidade média de difusão do CO, no homem jovem em repouso, é de 17 mL/min/mmHg, e a capacidade de difusão do O_2 é 1,23

vez isto, ou seja, 21 mL/min/mmHg.

Efeito da Proporção Ventilação-Perfusão na Concentração de Gás Alveolar

Anteriormente neste Capítulo, aprendemos que dois fatores determinam a Po_2 e a Pco_2 nos alvéolos: (1) a intensidade da ventilação alveolar e (2) a intensidade da transferência de O_2 e CO_2, através da membrana respiratória. Essas discussões pressupunham que os alvéolos são ventilados igualmente e que o fluxo de sangue dos capilares alveolares é o mesmo em cada alvéolo. Entretanto, mesmo nas condições normais, até certo ponto e especialmente em muitas doenças pulmonares, algumas áreas dos pulmões são bem ventiladas, mas não recebem quase nenhum fluxo sanguíneo, enquanto outras áreas contam com excelente fluxo sanguíneo, mas pouca ou nenhuma ventilação. Em qualquer uma dessas condições, a troca gasosa através da membrana respiratória fica seriamente comprometida, e a pessoa pode sofrer angústia respiratória grave, a despeito tanto de ventilação *total* e um fluxo sanguíneo pulmonar *total* normais, mas com a ventilação e o fluxo sanguíneo indo para diferentes partes dos pulmões. Portanto, conceito altamente quantitativo foi desenvolvido para nos ajudar a entender a troca respiratória quando não existe balanceamento entre a ventilação alveolar e o fluxo sanguíneo - alveolar. Esse conceito é denominado *proporção ventilação-perfusão*.

Em termos quantitativos, a proporção ventilação-perfusão é expressa como V·a/Q·. Quando a V·a (ventilação alveolar) é Q· normal, em determinado alvéolo, e (fluxo sanguíneo) também está normal, no mesmo alvéolo, diz-se que a proporção ventilação/perfusão (V·a/Q·) está normal. Quando a ventilação (V·a) é zero, porém ainda existindo perfusão (Q·) do alvéolo, a V·a/Q· é zero. Ou, no outro extremo, quando existe ventilação adequada (V·a), mas perfusão zero (Q·), a proporção V·a/Q· é infinita. Na proporção zero ou infinita, não ocorre troca gasosa através da membrana respiratória do alvéolo afetado, o que explica a importância desse conceito. Portanto, explicaremos as consequências respiratórias desses dois extremos.

Pressões Parciais Alveolares do Oxigênio e do Dióxido de Carbono Quando V·a/Q· É Igual a Zero. Quando V·a/Q· é igual a zero — ou seja, sem qualquer ventilação alveolar — o ar nos alvéolos entra em equilíbrio com o O_2 e o CO_2 no sangue porque esses gases se difundem entre o sangue e o ar alveolar. À medida que o sangue que circula nos capilares é sangue venoso que retorna aos pulmões, proveniente da circulação sistêmica, é com os gases nesse sangue que os gases alveolares entram em equilíbrio. No Capítulo 41, aprenderemos que o sangue venoso normal (v−) tem Po_2 de 40 mmHg e Pco_2 de 45 mmHg. Portanto, existem também pressões parciais normais desses dois gases nos alvéolos que contam com fluxo sanguíneo, mas nenhuma ventilação.

Pressões Parciais Alveolares do Oxigênio e do Dióxido de Carbono Quando V·a/Q· É Igual a Infinito. O efeito, nas pressões parciais gasosas alveolares, quando V·a/Q· é igual a infinito, é totalmente diferente do efeito quando V·a/Q· é igual a zero porque agora não ocorre fluxo sanguíneo capilar para transportar O_2 para fora e trazer CO_2 para os alvéolos. Portanto, em vez de os gases alveolares entrarem em equilíbrio com o sangue venoso, o ar alveolar fica quase igual ao ar inspirado umidificado. Ou seja, o ar inspirado não perde O_2 para o sangue e não ganha CO_2 do sangue. E, na medida em que o ar umidificado e inspirado normal tem Po_2 de 149 mmHg e Pco_2 de 0 mmHg, essas serão as pressões parciais desses dois gases no alvéolo.

Troca Gasosa e Pressões Parciais Alveolares Quando V·a/Q· É Normal. Quando existe tanto ventilação alveolar normal quanto fluxo sanguíneo na capilaridade alveolar normal (perfusão alveolar normal), a troca de O_2 e CO_2 através da membrana respiratória é quase ideal, e a Po_2 alveolar fica normalmente no nível de 104 mmHg, que se situa entre o valor do ar inspirado (149 mmHg) e o do sangue venoso (40 mmHg). Da mesma maneira, a Pco_2 alveolar fica entre os dois extremos; normalmente é de 40 mmHg, em contraste com 45 mmHg no sangue venoso, e 0 mmHg no ar inspirado. Assim, sob condições normais, a Po_2 do ar alveolar é de 104 mmHg em média, e a Pco_2 de 40 mmHg em média.

Diagrama de V·a/Q·, Po2-Pco2

Os conceitos apresentados nas seções anteriores podem ser ilustrados, graficamente, conforme mostrado na **Figura 40-11**, denominada diagrama V̇a/Q̇ Po_2-Pco_2. A curva no diagrama representa todas as combinações possíveis de Po_2 e Pco_2 entre os limites de V̇a/Q̇ iguais a zero e a infinito, quando as pressões gasosas no sangue venoso estão normais e a pessoa está respirando ar à pressão do nível do mar. Assim, o ponto v− é a plotagem de Po_2 e Pco_2 quando V̇a/Q̇ é igual a zero. Neste ponto, a Po_2 é igual a 40 mmHg e a Pco_2 é igual a 45 mmHg, que são os valores no sangue venoso normal.

Na outra ponta da curva, quando V̇a/Q̇ é igual a infinito, o ponto I representa o ar inspirado, mostrando que a Po_2 é 149 mmHg, enquanto a Pco_2 é zero. Também marcado na curva, vemos o ponto que representa o ar alveolar normal quando V̇a/Q̇ está normal. Nesse ponto, a Po_2 é 104 mmHg e a Pco_2 é 40 mmHg.

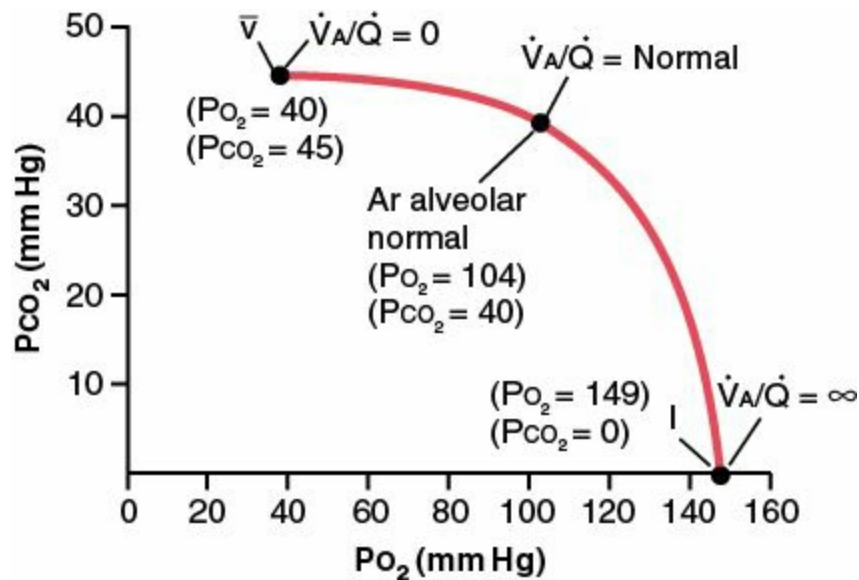



Figura 40-11. Diagrama normal do quociente ventilação-perfusão (V̇a/Q̇) de pressão parcial de oxigênio *(Po2)*-pressão parcial de dióxido de carbono *(Pco2)* (Po_2-Pco_2, V̇a/Q̇).

Conceito de "Derivação Fisiológica" (Quando V̇a/Q̇ Está Abaixo do Normal)

Sempre que V̇a/Q̇ estiver abaixo do normal, ocorre ventilação inadequada para prover o oxigênio necessário para oxigenar completamente o sangue que flui pelos capilares alveolares. Portanto, determinada fração do sangue venoso que passa pelos capilares pulmonares não é oxigenada. Essa fração é denominada *sangue derivado*. Além disso, alguma quantidade de sangue adicional flui pelos vasos brônquicos, em vez de pelos capilares alveolares, normalmente cerca de 2% do débito cardíaco; esse sangue é também sangue derivado, não oxigenado.

O montante quantitativo total de sangue derivado por minuto é denominado *derivação fisiológica*. Essa derivação fisiológica é medida em laboratórios clínicos de função pulmonar analisando-se a concentração de O_2 no sangue venoso e no sangue arterial misturados, em conjunto com a medida simultânea do débito cardíaco. A partir desses valores, a derivação fisiológica pode ser calculada pela seguinte equação:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{Ci_{O_2} - Ca_{O_2}}{Ci_{O_2} - C\overline{v}_{O_2}}$$

em que Q̇ps é o sangue da derivação fisiológica por minuto, Q̇t é o débito cardíaco por minuto, Ci_{O2} é a concentração de oxigênio no sangue arterial, se existir proporção ventilação-perfusão "ideal", Ca_{O2} é a concentração de oxigênio no sangue arterial, e $C\overline{v}_{O2}$ é a concentração medida de oxigênio no sangue venoso misto.

Quanto maior a derivação fisiológica, maior a *quantidade de sangue que não consegue ser oxigenada*, enquanto atravessa os pulmões.

Conceito do "Espaço Morto Fisiológico" (Quando V·a/Q· Estiver Acima do Normal)

Quando a ventilação de alguns alvéolos for grande, mas o fluxo de sangue alveolar for baixo, existe muito mais oxigênio disponível nos alvéolos do que pode ser transportado para fora dos alvéolos pelo sangue circulante. Assim, diz-se que a ventilação desses alvéolos é *desperdiçada*. A ventilação das áreas de espaço morto anatômico das vias respiratórias também é desperdiçada. A soma desses dois tipos de ventilação desperdiçada é denominada *espaço morto fisiológico*. Esse espaço é medido nos laboratórios clínicos de função pulmonar, obtendo-se medidas apropriadas dos gases sanguíneos e respiratórios e empregando-se a seguinte equação, denominada equação de Bohr:

$$\frac{\dot{V}_{Dfis}}{\dot{V}_T} = \frac{Pa_{CO_2} - P\bar{e}_{CO_2}}{Pa_{CO_2}}$$

em que *V·dfis* é o espaço morto fisiológico, *V·t* é o volume corrente, *PaCO2* é a pressão parcial do CO_2, no sangue arterial, e *PēCO2* é a pressão parcial média do CO_2, em todo o ar expirado.

Quando o espaço morto fisiológico é extenso, grande parte do *trabalho da ventilação* é esforço desperdiçado porque muito do ar ventilado nunca chega ao sangue.

Anormalidades da Proporção Ventilação-Perfusão

V·a/Q· **Anormal nas Partes Superior e Inferior do Pulmão Normal.** Na pessoa normal, em posição ereta, tanto o fluxo sanguíneo da capilaridade pulmonar quanto a ventilação alveolar são, consideravelmente, menores na parte superior do pulmão do que na parte inferior; entretanto, a diminuição no fluxo de sangue é consideravelmente maior que a diminuição na ventilação. Portanto, na parte superior do pulmão, V·a/Q· é até 2,5 vezes maior do que o valor ideal, o que causa grau moderado de *espaço morto fisiológico* nessa área do pulmão.

No outro extremo, na parte inferior do pulmão, existe pouco menos de ventilação com relação ao fluxo sanguíneo, e V·a/Q· é 0,6 vez menor do que o valor ideal. Nessa área, pequena fração do sangue não consegue ser normalmente oxigenada, o que representa *derivação fisiológica*.

Em ambos os extremos as desigualdades da ventilação e da perfusão diminuem por pouco a efetividade dos pulmões nas trocas de O_2 e CO_2. Entretanto, durante o exercício o fluxo sanguíneo para a parte superior do pulmão aumenta de forma acentuada, de modo que ocorre bem menos espaço morto fisiológico, e a efetividade da troca gasosa então se aproxima da ideal.

V·a/Q· Anormal na Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. A maioria das pessoas que fumam durante muitos anos desenvolve graus variados de obstrução brônquica; em grande parte dessas pessoas, essa condição acaba ficando tão grave que desenvolvem sério aprisionamento de ar alveolar, com consequente *enfisema*. O enfisema, por sua vez, faz com que muitas das paredes alveolares sejam destruídas. Assim, duas anormalidades ocorrem nos fumantes, causando V·a/Q· anormal. Primeira, na medida em que muitos dos pequenos bronquíolos são obstruídos, os alvéolos, além das obstruções, não são ventilados, causando V·a/Q· que se aproxima de zero. Segunda, nas áreas do pulmão onde as paredes alveolares foram destruídas, mas ainda resta ventilação alveolar, grande parte da ventilação é desperdiçada por causa do fluxo sanguíneo inadequado para transportar os gases sanguíneos.

Assim, na doença pulmonar obstrutiva crônica, algumas áreas do pulmão exibem *derivação fisiológica séria*, e outras áreas exibem *espaço morto fisiológico sério*. Ambas essas condições diminuem imensamente a efetividade dos pulmões como órgãos trocadores de gases, às vezes reduzindo sua efetividade para até um décimo da normal. Na verdade, trata-se da causa mais prevalente de incapacidade pulmonar hoje.

Bibliografia

Glenny RW, Robertson HT: Spatial distribution of ventilation and perfusion: mechanisms and regulation. Compr Physiol 1:375, 2011.

Guazzi M: Alveolar-capillary membrane dysfunction in heart failure: evidence of a pathophysiologic role. Chest 124:1090, 2003.

Hopkins SR, Wielpütz MO, Kauczor HU: Imaging lung perfusion. J Appl Physiol 113:328, 2012.

Hughes JM, Pride NB: Examination of the carbon monoxide diffusing capacity (DL(CO)) in relation to its KCO and VA components. Am J Respir Crit Care Med 186:132, 2012.

MacIntyre NR: Mechanisms of functional loss in patients with chronic lung disease. Respir Care 53:1177, 2008.

Naeije R, Chesler N: Pulmonary circulation at exercise. Compr Physiol 2:711, 2012.

O'Donnell DE, Laveneziana P, Webb K, Neder JA: Chronic obstructive pulmonary disease: clinical integrative physiology. Clin Chest Med 35:51, 2014.

Otis AB: Quantitative relationships in steady-state gas exchange. In: Fenn WQ, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 681.

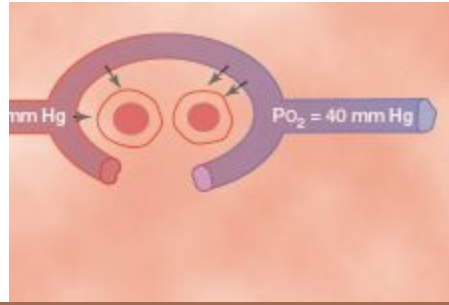
Rahn H, Farhi EE: Ventilation, perfusion, and gas exchange—the Va/Q concept. In: Fenn WO, Rahn H (eds): Handbook of Physiology. Sec 3, Vol 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1964, p 125.

Robertson HT, Buxton RB: Imaging for lung physiology: what do we wish we could measure? J Appl Physiol 113:317, 2012.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.

Wagner PD: Assessment of gas exchange in lung disease: balancing accuracy against feasibility. Crit Care 11:182, 2007.

Wagner PD: The multiple inert gas elimination technique (MIGET). Intensive Care Med 34:994, 2008.

West JB: Role of the fragility of the pulmonary blood-gas barrier in the evolution of the pulmonary circulation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 304:R171, 2013.

CAPÍTULO 41

Transporte de Oxigênio e Dióxido de Carbono no Sangue e nos Líquidos Teciduais

Quando o *oxigênio (O_2)* se difunde dos alvéolos para o sangue pulmonar, ele é transportado para os capilares dos tecidos, quase totalmente em combinação com a hemoglobina. A presença de hemoglobina nas hemácias permite que o sangue transporte 30 a 100 vezes mais O_2 do que seria transportado na forma de O_2 dissolvido na água do sangue.

Nas células dos tecidos corporais, o O_2 reage com diversos nutrientes, formando grande quantidade de *dióxido de carbono (CO_2)*. Esse CO_2 penetra nos capilares dos tecidos e é transportado de volta aos pulmões. O CO_2, assim como o O_2, também se combina com substâncias químicas no sangue, que aumentam o transporte do CO_2 por 15 a 20 vezes.

Este Capítulo apresenta, tanto qualitativa quanto quantitativamente, os princípios físicos e químicos do transporte de O_2 e do CO_2 no sangue e nos líquidos dos tecidos.

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO DOS PULMÕES PARA OS TECIDOS CORPORAIS

No Capítulo 40, apontamos que os gases podem se mover de um ponto para outro por difusão e que a causa desse movimento sempre é uma diferença de pressão parcial do primeiro ponto para o outro. Assim, o O_2 se difunde dos alvéolos para o sangue dos capilares pulmonares porque a pressão parcial do O_2 (Po_2) nos alvéolos é maior do que a Po_2 no sangue capilar pulmonar. Nos outros

tecidos do corpo, a Po_2 maior no sangue capilar do que nos tecidos faz com que o O_2 se difunda para as células adjacentes.

Por outro lado, quando o O_2 é metabolizado pelas células formando CO_2, a pressão intracelular do CO_2 (Pco_2) aumenta para valor elevado, o que faz com que o CO_2 se difunda para os capilares teciduais. Depois que o sangue flui para os pulmões, o CO_2 se difunde para fora do sangue até os alvéolos porque a Pco_2, no sangue capilar pulmonar, é maior do que nos alvéolos. Assim, o transporte de O_2 e CO_2 pelo sangue depende tanto da difusão quanto do fluxo de sangue. Consideraremos agora, quantitativamente, os fatores responsáveis por esses efeitos.

DIFUSÃO DO OXIGÊNIO DOS ALVÉOLOS PARA O SANGUE CAPILAR PULMONAR

A parte superior da Figura 41-1 mostra alvéolo pulmonar adjacente a capilar pulmonar, demonstrando a difusão de O_2 entre o ar alveolar e o sangue pulmonar. A Po_2 do O_2 gasoso no alvéolo é em média, de 104 mmHg, enquanto a Po_2 do sangue venoso que entra nos capilares pulmonares, em sua porção arterial, está em torno de apenas 40 mmHg porque grande quantidade de O_2 foi removida desse sangue enquanto ele passava através dos tecidos periféricos. Portanto, a diferença de pressão *inicial* que faz com que o O_2 se difunda para os capilares pulmonares é 104 − 40, ou 64 mmHg. No gráfico, na parte inferior da figura, a curva mostra o rápido aumento da Po_2 sanguínea, enquanto o sangue passa pelos capilares; a Po_2 do sangue aumenta até o nível da Po_2 do ar alveolar, quando o sangue já percorreu um terço de seu percurso pelos capilares, passando a ser quase 104 mmHg.

Captação de Oxigênio pelo Sangue Pulmonar durante o Exercício. Ao longo do exercício intenso, o corpo da pessoa pode precisar de até 20 vezes mais da quantidade normal de O_2. Além disso, devido ao maior débito cardíaco durante o exercício, o tempo que o sangue permanece nos capilares pulmonares pode ser reduzido a menos da metade do normal. Contudo, devido ao grande *fator de segurança* da difusão de O_2 através da membrana pulmonar, o sangue ainda fica *quase saturado* com O_2 quando deixa os capilares pulmonares, o que pode ser explicado da seguinte forma.

Primeiro, apontamos no Capítulo 40 que a capacidade de difusão do O_2 praticamente triplica durante o exercício, o que resulta basicamente do aumento da área da superfície dos capilares que participam da difusão e também de proporção ventilação-perfusão mais próxima da ideal na parte superior dos pulmões.

Em segundo lugar, observe na curva da Figura 41-1, que, sob condições de não exercício, o sangue

fica quase saturado com O_2 quando já percorreu cerca de um terço do capilar pulmonar, e pouco O_2 adicional entra no sangue durante os últimos dois terços de seu percurso. Ou seja, o sangue normalmente permanece nos capilares pulmonares cerca de três vezes mais tempo que o necessário para causar a oxigenação total. Portanto, durante o exercício, mesmo com tempo de exposição menor nos capilares, o sangue, ainda assim, fica oxigenado quase totalmente.

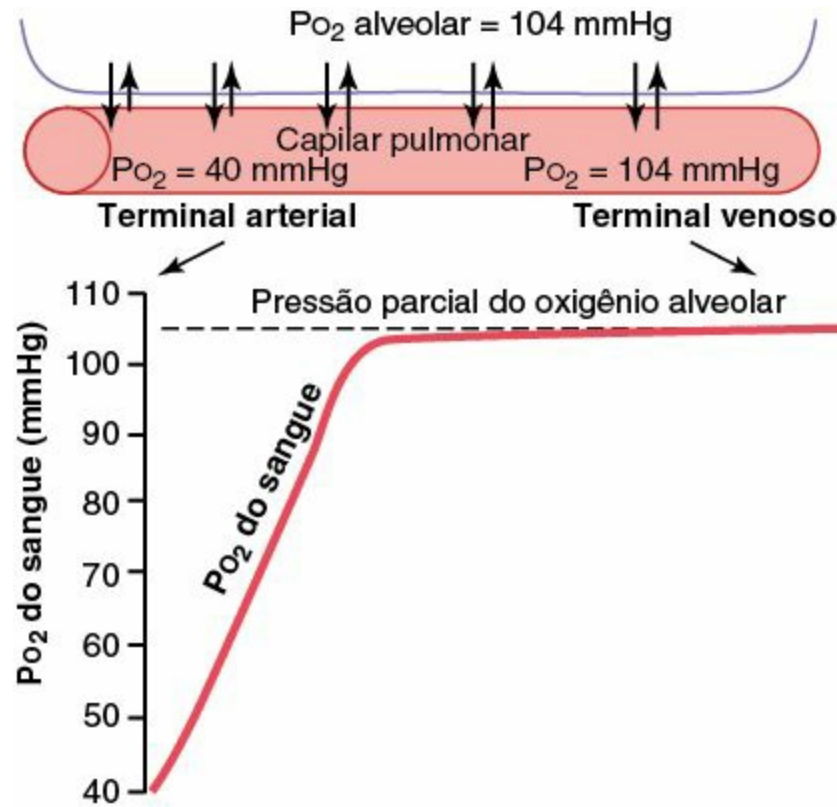



Figura 41-1. Captação de oxigênio pelo sangue capilar pulmonar. *(Dados de Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)*

TRANSPORTE DE OXIGÊNIO NO SANGUE ARTERIAL

Cerca de 98% do sangue que entra no átrio esquerdo, proveniente dos pulmões, acabaram de passar pelos capilares alveolares e foi oxigenado até Po_2 em torno de 104 mmHg. Outros 2% do sangue vêm da aorta, pela circulação brônquica que supre basicamente os tecidos profundos dos pulmões e não é exposta ao ar pulmonar. Esse fluxo de sangue é denominado "fluxo da derivação", significando que o sangue é desviado para fora das áreas de trocas gasosas. Ao deixar os pulmões, a Po_2 do sangue da derivação fica em torno da Po_2 do sangue venoso sistêmico normal, aproximadamente, 40 mmHg. Quando esse sangue se combina nas veias pulmonares, com o sangue oxigenado dos capilares alveolares, essa chamada *mistura venosa de sangue* faz com que a Po_2 do sangue que chega ao coração esquerdo e é bombeado para a aorta diminua para cerca de 95 mmHg. Essas variações da Po_2 do sangue em diferentes pontos do sistema circulatório são mostradas na Figura 41-2.

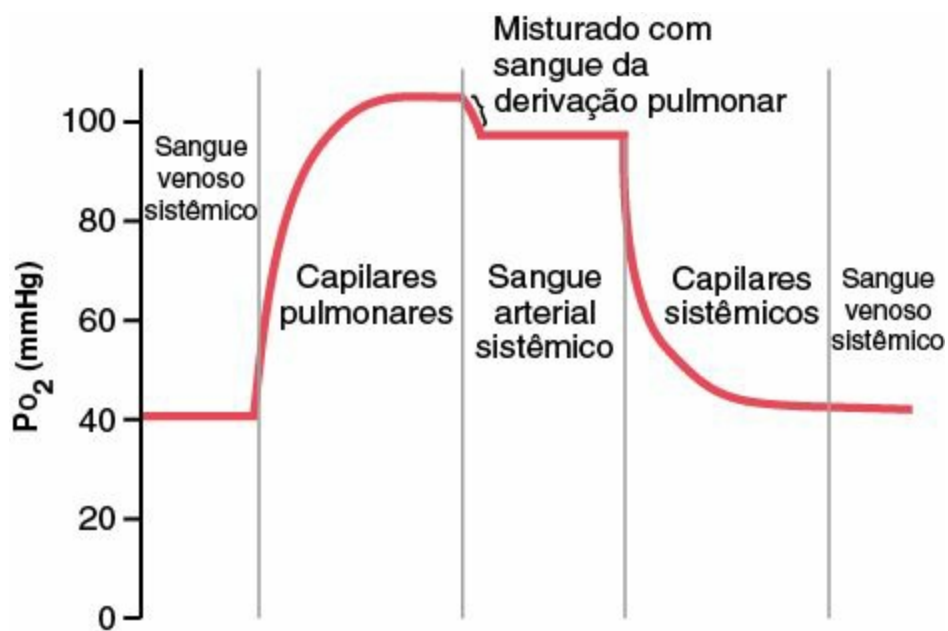



Figura 41-2. Mudanças da Po_2 do sangue capilar pulmonar, do sangue arterial sistêmico e do sangue capilar sistêmico, demonstrando o efeito da mistura venosa.

DIFUSÃO DE OXIGÊNIO DOS CAPILARES PERIFÉRICOS PARA O LÍQUIDO TECIDUAL

Quando o sangue arterial chega aos tecidos periféricos, sua Po_2 nos capilares ainda é 95 mmHg. Contudo, como mostrado na Figura 41-3, a Po_2 no *líquido intersticial*, que banha as células teciduais, é, em média, de apenas 40 mmHg. Assim, existe enorme diferença da pressão inicial que faz com que o O_2 se difunda, com rapidez, do sangue capilar para os tecidos — tão rapidamente que a Po_2 capilar diminui, quase se igualando à pressão de 40 mmHg, no interstício. Portanto, a Po_2 do sangue que deixa os capilares dos tecidos e entra nas veias sistêmicas é também de aproximadamente, 40 mmHg.

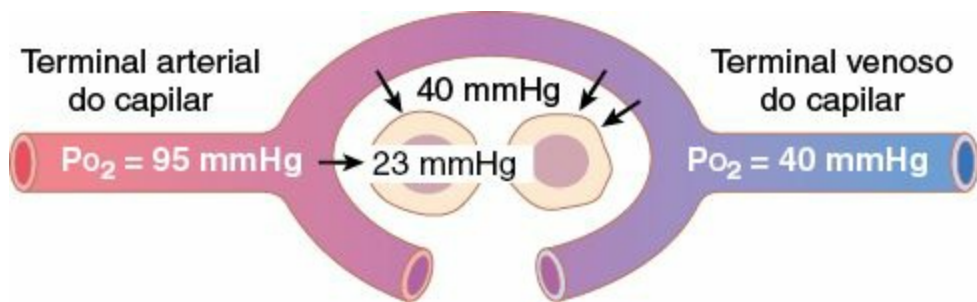



Figura 41-3. Difusão do oxigênio do capilar tecidual para as células. (Po_2 no líquido intersticial = 40 mmHg e nas células dos tecidos = 23 mmHg.)

O Aumento do Fluxo Sanguíneo Eleva o Po2 do Líquido Intersticial. Se o fluxo de sangue por determinado tecido aumentar, maior quantidade de O_2 é transportada para os tecidos, e a Po_2 tecidual fica correspondentemente, maior. Esse efeito é mostrado na Figura 41-4. Observe que a

elevação do fluxo para 400% acima do normal aumenta a Po_2 de 40 mmHg (no ponto A na figura) para 66 mmHg (no ponto B). Entretanto, o limite superior a que a Po_2 pode atingir mesmo com fluxo sanguíneo máximo é 95 mmHg, porque essa é a pressão do O_2 no sangue arterial. Por outro lado, se o fluxo de sangue pelo tecido diminuir, a Po_2 tecidual também diminui, como mostrado pelo ponto C.

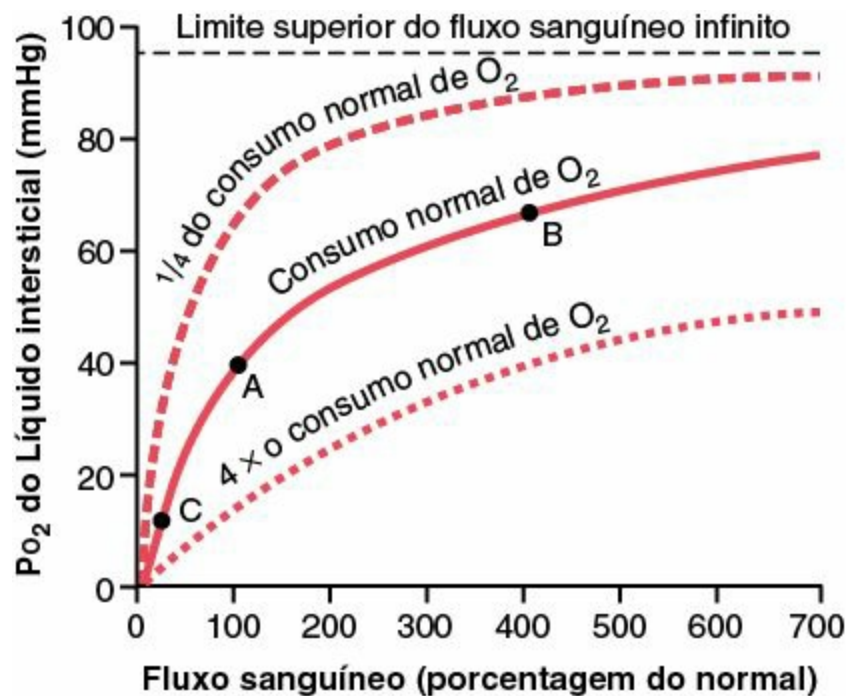



Figura 41-4. Efeito do fluxo sanguíneo e intensidade do consumo de oxigênio na *Po2* tecidual.

O Aumento do Metabolismo Tecidual Diminui a Po2 do Líquido Intersticial. Se as células usarem mais O_2 para seu metabolismo do que o normal, ocorrerá redução da Po_2 do líquido intersticial. A Figura 41-4 também mostra esse efeito com a Po_2 do líquido intersticial reduzida, quando o consumo de O_2 celular aumenta, e com a Po_2 elevada, quando o consumo diminui.

Em suma, a Po_2 tecidual é determinada pelo balanço entre (1) a intensidade do transporte de O_2 para os tecidos no sangue; e (2) a intensidade da utilização do O_2 pelos tecidos.

DIFUSÃO DE OXIGÊNIO DOS CAPILARES PERIFÉRICOS PARA AS CÉLULAS TECIDUAIS

O O_2 está sempre sendo utilizado pelas células. Portanto, a Po_2 intracelular nos tecidos periféricos, permanece menor do que a Po_2 nos capilares periféricos. Além disso, em muitos casos existe a distância física considerável entre os capilares e as células. Portanto, a Po_2 intracelular normal varia de tão baixa quanto 5 mmHg a tão alta quanto 40 mmHg, tendo, em média (por medida direta em animais experimentais), 23 mmHg. Na medida em que apenas 1 a 3 mmHg de pressão de O_2 são normalmente necessários para o suporte total dos processos químicos que utilizam O_2 na célula, é

possível ver que mesmo essa baixa Po_2 intracelular de 23 mmHg é mais do que adequada e proporciona grande fator de segurança.

DIFUSÃO DE DIÓXIDO DE CARBONO DAS CÉLULAS TECIDUAIS PERIFÉRICAS PARA OS CAPILARES E DOS CAPILARES PULMONARES PARA OS ALVÉOLOS

Quando o O_2 é usado pelas células, praticamente, todo ele se torna CO_2, o que aumenta a Pco_2 intracelular. Devido a essa Pco_2 elevada das células teciduais, o CO_2 se difunde das células para os capilares e é, então, transportado pelo sangue para os pulmões. Nos pulmões, ele se difunde dos capilares pulmonares para os alvéolos, onde é expirado.

Assim, em cada ponto da cadeia de transporte gasoso o CO_2 se difunde em direção exatamente oposta à difusão do O_2. Contudo, existe grande diferença entre a difusão de CO_2 e a do O_2: *o CO_2 consegue se difundir cerca de 20 vezes mais rápido que o O_2*. Portanto, as diferenças de pressão necessárias para causar a difusão do CO_2 são, em cada instância, bem menores que as diferenças de pressão necessárias para causar a difusão de O_2. As pressões do CO_2 são aproximadamente as seguintes:

1. Pco_2 intracelular, 46 mmHg; Pco_2 intersticial, 45 mmHg. Assim, existe diferencial de pressão de apenas 1 mmHg, como mostrado na Figura 41-5.
2. Pco_2 do sangue arterial que entra nos tecidos, 40 mmHg; Pco_2 do sangue venoso que deixa os tecidos, 45 mmHg. Assim, como mostrado na Figura 41-5, o sangue dos capilares teciduais entra quase em equilíbrio com a Pco_2 de 45 mmHg.
3. Pco_2 do sangue que entra nos capilares pulmonares, pelo terminal arterial, 45 mmHg; Pco_2 do ar alveolar, 40 mmHg. Assim, a diferença de pressão de apenas 5 mmHg faz com que todo o necessário CO_2 se difunda para fora dos capilares pulmonares, para os alvéolos. Além disso, como mostrado na Figura 41-6, a Pco_2 do sangue capilar pulmonar diminui, quase se igualando à Pco_2 alveolar de 40 mmHg antes de ter percorrido mais de cerca de um terço do percurso pelos capilares. Esse é o mesmo efeito observado antes, em relação à difusão de O_2, exceto pelo fato de ocorrer na direção oposta.

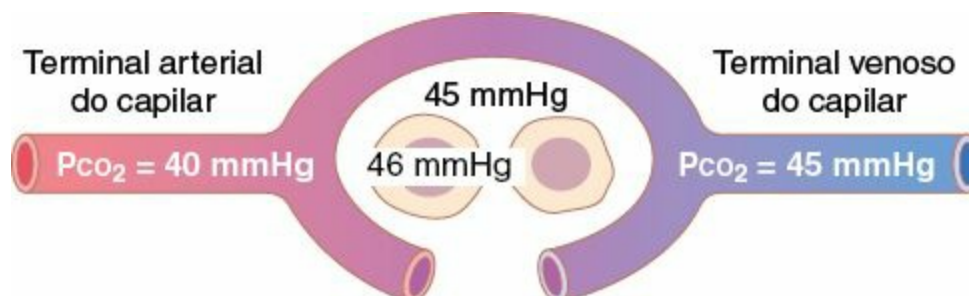



Figura 41-5. Captação de dióxido de carbono pelo sangue nos capilares teciduais. (Pco_2 nas células teciduais = 46 mmHg e no líquido intersticial = 45 mmHg.)

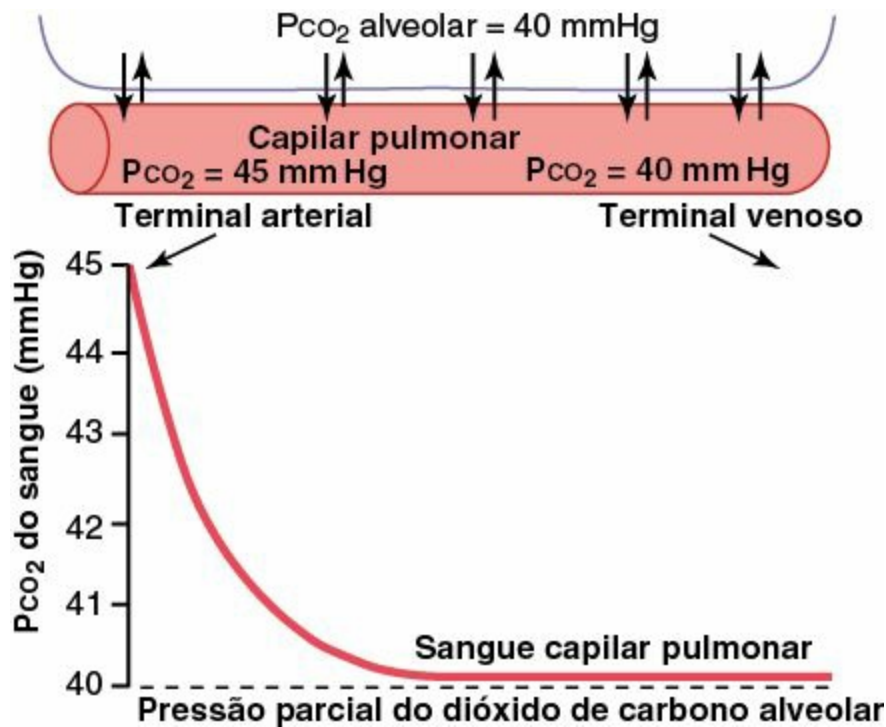



Figura 41-6. Difusão do dióxido de carbono do sangue pulmonar para o alvéolo. *(Dados de Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: A theoretical study of pulmonary capillary gas exchange and venous admixture. Biophys J 8:337, 1968.)*

Efeito da Intensidade do Metabolismo Tecidual e do Fluxo Sanguíneo Tecidual na Pco2 Intersticial. O fluxo sanguíneo pelos capilares teciduais e o metabolismo tecidual afetam a Pco_2 de modo exatamente oposto a seu efeito na Pco_2 tecidual. A Figura 41-7 mostra esses efeitos, que são:

1. A redução do fluxo sanguíneo dos valores normais (ponto A), para um quarto do normal (ponto B), aumenta a Pco_2 tecidual periférica do valor normal de 45 mmHg para o valor elevado de 60 mmHg. Por outro lado, o aumento do fluxo sanguíneo por seis vezes o normal (ponto C) diminui a Pco_2 intersticial do valor normal de 45 mmHg para 41 mmHg, nível quase igual à Pco_2 no sangue arterial (40 mmHg) que entra nos capilares teciduais.
2. Observe ainda que o aumento por 10 vezes da intensidade metabólica tecidual eleva bastante a Pco_2 do líquido intersticial em todas as intensidades do fluxo sanguíneo, enquanto a diminuição do metabolismo até um quarto da normal faz com que a Pco_2 do líquido intersticial caia para cerca de 41 mmHg, aproximando-se bastante da Pco_2 do sangue arterial, 40 mmHg.

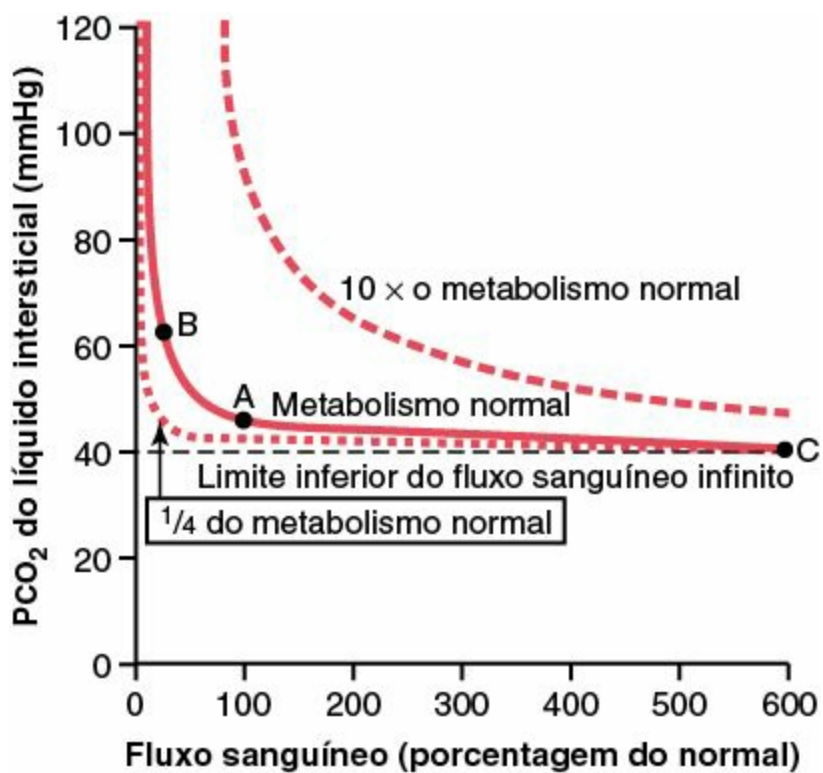



Figura 41-7. Efeito do fluxo sanguíneo e da intensidade metabólica na Pco_2 dos tecidos periféricos.

O PAPEL DA HEMOGLOBINA NO TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

Normalmente, cerca de 97% do O_2 transportado dos pulmões para os tecidos são transportados em combinação química com a hemoglobina nas hemácias. Os 3% restantes são transportados em estado dissolvido na água do plasma e células sanguíneas. Assim, *sob condições normais*, o O_2 é transportado para os tecidos quase inteiramente pela hemoglobina.

COMBINAÇÃO REVERSÍVEL DE O2 COM HEMOGLOBINA

A química da hemoglobina é apresentada no Capítulo 33, onde se apontou que a molécula de O_2 se combina frouxamente e de maneira reversível com a porção heme da hemoglobina. Quando a Po_2 é alta, como nos capilares pulmonares, o O_2 se liga à hemoglobina, mas quando a Po_2 é baixa, como nos capilares teciduais, o O_2 é liberado da hemoglobina. Essa é a base de quase todo transporte de O_2 dos pulmões para os tecidos.

Curva de Dissociação Oxigênio-Hemoglobina. A Figura 41-8 mostra a curva de dissociação oxigênio-hemoglobina, que apresenta aumento progressivo da porcentagem de hemoglobina ligada ao O_2, à medida que a Po_2 do sangue se eleva, o que é denominado *percentual de saturação de hemoglobina*. Na medida em que o sangue que deixa os pulmões e entra nas artérias sistêmicas tem, em geral, a Po_2 em torno de 95 mmHg, é possível ver, a partir da curva de dissociação, que a *saturação usual de* O_2 *do sangue arterial sistêmico é, em média, de 97%*. Por outro lado, no sangue

venoso normal que retorna dos tecidos periféricos, a Po_2 é cerca de 40 mmHg e *a saturação de hemoglobina é, em média, de 75%.*

Quantidade Máxima de Oxigênio que Pode Combinar-se com a Hemoglobina do Sangue. O sangue da pessoa normal contém cerca de 15 gramas de hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue, e cada grama de hemoglobina pode se ligar ao máximo de 1,34 mililitro de O_2 (1,39 mililitro quando a hemoglobina é quimicamente pura, mas impurezas como a metemoglobina reduzem esse valor). Portanto, 15 vezes 1,34 é igual a 20,1, o que significa que, em média, os 15 gramas de hemoglobina em 100 mililitros de sangue conseguem se combinar com o total quase exato de 20 mililitros de O_2, se a hemoglobina estiver 100% saturada. Isso, normalmente, é expresso como *20 volumes percentuais*. A curva de dissociação de O_2-hemoglobina para a pessoa normal pode ainda ser expressa em termos de volume percentual de O_2, como mostrado pela escala à direita na Figura 41-8, em vez de saturação percentual de hemoglobina.

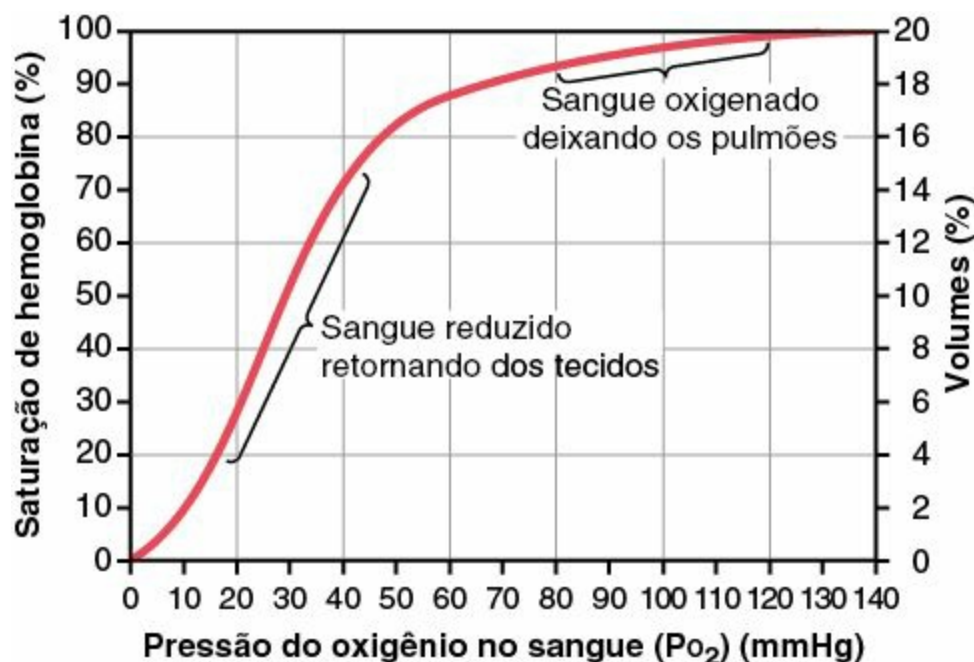



Figura 41-8. Curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina.

Quantidade de Oxigênio Liberada da Hemoglobina Quando o Sangue Arterial Sistêmico Flui pelos Tecidos. A quantidade total de O_2 *ligado à hemoglobina* no sangue arterial sistêmico normal, que é 97% saturado, é cerca de 19,4 mililitros por 100 mililitros de sangue, como mostrado na Figura 41-9. Ao passar pelos capilares teciduais, essa quantidade é reduzida, em média, para 14,4 mililitros (Po_2 de 40 mmHg, hemoglobina 75% saturada). Assim, *sob condições normais, cerca de 5 mililitros de* O_2 *são transportados dos pulmões para os tecidos a cada 100 mililitros de fluxo sanguíneo.*

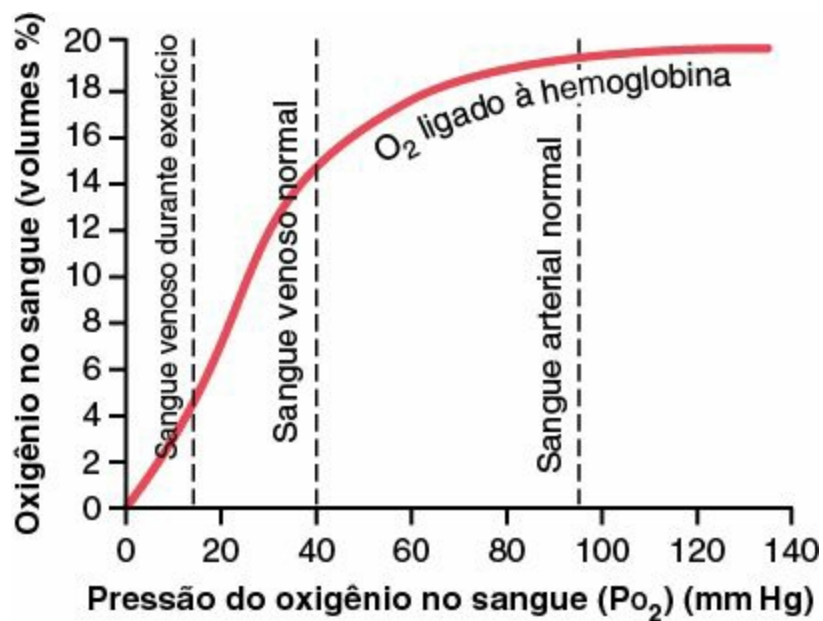



Figura 41-9. Efeito da Po_2 sanguínea na quantidade de oxigênio que se liga à hemoglobina em cada 100 mililitros de sangue.

Transporte de Oxigênio Aumenta, de Forma Importante, Durante o Exercício Extenuante. No exercício intenso, as células musculares utilizam O_2 com intensidade acelerada, o que, em casos extremos, pode fazer com que a Po_2 do líquido intersticial muscular caia do valor normal de 40 mmHg para valor tão baixo quanto 15 mmHg. Nesse ponto de baixa pressão, apenas 4,4 mililitros de O_2 permanecem ligados à hemoglobina, em cada 100 mililitros de sangue, como mostrado na Figura 41-9. Assim, 19,4 − 4,4, ou 15 mililitros são a quantidade de O_2 realmente liberada para os tecidos, por cerca de 100 mililitros de fluxo sanguíneo, o que significa que, sejam liberados três vezes mais O_2 que o normal para cada volume de sangue que passa pelos tecidos. Além disso, lembremo-nos que o débito cardíaco pode aumentar por 6 a 7 vezes o normal, em corredores de maratona bem treinados. Assim, multiplicando-se o aumento do débito cardíaco (6 a 7 vezes) pelo aumento do transporte de O_2 em cada volume de sangue (o triplo), resulta em elevação de 20 vezes do transporte de O_2 para os tecidos. Veremos adiante neste Capítulo que vários outros fatores facilitam o aporte de O_2 aos músculos durante o exercício, de maneira que a Po_2 do tecido muscular, em geral, cai muito pouco abaixo do normal, até mesmo durante exercício intenso.

Coeficiente de Utilização. A porcentagem do sangue que libera seu O_2, enquanto atravessa os capilares teciduais, é denominada *coeficiente de utilização*. O valor normal desse coeficiente fica em torno de 25%, como ficou evidente pela discussão anterior — ou seja, 25% da hemoglobina oxigenada liberaram seu O_2 para os tecidos. Durante exercício intenso, o coeficiente de utilização em todo o corpo pode aumentar por 75 a 85%. Nas áreas de tecidos locais, onde o fluxo de sangue é muito lento ou a intensidade metabólica é muito alta, já se registraram coeficientes de utilização próximos a 100% — ou seja, essencialmente todo o O_2 é liberado para os tecidos.

A HEMOGLOBINA “TAMPONA” A Po2 TECIDUAL

Embora a hemoglobina seja necessária para o transporte de O_2 aos tecidos, ela desempenha outra função essencial à vida. É sua função como um sistema “tampão de O_2 tecidual”, ou seja, a hemoglobina no sangue é basicamente responsável por estabilizar a Po_2 nos tecidos. Isso pode ser explicado como se segue.

A Hemoglobina Ajuda a Manter uma Po_2 Quase Constante nos Tecidos. Nas condições basais, os tecidos necessitam de cerca de 5 mililitros de O_2 de cada 100 mililitros do sangue que passa pelos capilares teciduais. Voltando à curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 41-9, é possível ver que para os 5 mililitros usuais de O_2 serem liberados por 100 mililitros de fluxo sanguíneo a Po_2 deve cair para cerca de 40 mmHg. Portanto, a Po_2 tecidual normalmente não pode aumentar acima desse nível de 40 mmHg porque, se o fizer, a quantidade de O_2 necessitada pelos tecidos não seria liberada pela hemoglobina. Dessa forma, a hemoglobina normalmente estabelece o limite superior da Po_2 nos tecidos, em torno de 40 mmHg.

Por outro lado, durante exercício intenso, quantidade extra de O_2 (até 20 vezes o normal) precisa ser liberada da hemoglobina para os tecidos. Entretanto, essa fonte de O_2 suplementar pode ser atingida com pequena queda adicional da Po_2 tecidual por causa (1) da inclinação abrupta da curva de dissociação; e (2) do aumento do fluxo de sangue tecidual, causado pela baixa da Po_2; ou seja, ligeira queda da Po_2 faz com que grande quantidade de O_2 extra seja liberada pela hemoglobina. Assim, a hemoglobina no sangue automaticamente libera O_2 para os tecidos em pressão que é mantida razoavelmente controlada entre 15 e 40 mmHg.

Quando a Concentração Atmosférica de Oxigênio Muda Acentuadamente, o Efeito Tampão da Hemoglobina ainda Mantém a Po_2 Tecidual Quase Constante. A Po_2 normal, nos alvéolos, é cerca de 104 mmHg, mas, quando a pessoa sobe uma montanha ou anda em avião, a Po_2 pode cair facilmente a menos da metade desse valor. Por outro lado, quando a pessoa entra em área de ar comprimido, como nas profundezas do mar ou em câmaras pressurizadas, a Po_2 pode aumentar esse nível por até 10 vezes. Mesmo assim, a Po_2 tecidual pouco se altera.

É possível ver, a partir da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 41-8, que quando a Po_2 alveolar cai tanto quanto 60 mmHg, a hemoglobina arterial ainda está 89% saturada com O_2 — apenas 8% abaixo da saturação normal de 97%. Além disso, os tecidos ainda removem cerca de 5 mililitros de O_2 a cada 100 mililitros do sangue que passa pelos tecidos; para remover esse O_2, a Po_2 do sangue venoso cai a 35 mmHg — apenas 5 mmHg abaixo do valor normal de 40 mmHg. Assim, a Po_2 tecidual pouco se altera, a despeito da queda acentuada da Po_2 alveolar de 104

para 60 mmHg.

Por outro lado, quando a Po_2 alveolar sobe até 500 mmHg, a saturação máxima de O_2 da hemoglobina nunca consegue aumentar além de 100%, o que representa apenas 3% acima do nível normal de 97%. Apenas pequena quantidade de O_2 adicional se dissolve no líquido do sangue, como discutiremos adiante. Então, quando o sangue cursa pelos capilares teciduais e perde vários mililitros de O_2 para os tecidos, isso reduz a Po_2 do sangue capilar a valor de apenas poucos milímetros acima do valor normal de 40 mmHg. Consequentemente, o nível do O_2 alveolar pode variar muito — desde a Po_2 de 60 até acima de 500 mmHg — e, ainda assim, a Po_2 nos tecidos periféricos não varia mais do que poucos milímetros acima do normal, *demonstrando claramente a função de "tampão do O_2" do sistema da hemoglobina no sangue*.

FATORES QUE DESVIAM A CURVA DE DISSOCIAÇÃO DE OXIGÊNIO-HEMOGLOBINA — SUA IMPORTÂNCIA NO TRANSPORTE DO OXIGÊNIO

As curvas de dissociação de O_2-hemoglobina nas **Figuras** 41-8 e 41-9 referem-se à média do sangue normal. Entretanto, uma série de fatores pode deslocar a curva em uma ou outra direção, como mostrado na Figura 41-10. Essa figura mostra que, quando o sangue fica ligeiramente ácido, com a queda do pH do valor normal de 7,4 para 7,2, a curva de dissociação de O_2-hemoglobina se desloca em média por cerca de 15% para a direita. Por outro lado, o aumento do pH do normal de 7,4 para 7,6 desloca a curva de maneira semelhante para a esquerda.

Além das variações do pH, sabe-se que vários outros fatores alteram a curva. Três deles, todos deslocando a curva para a *direita*, são (1) maior concentração de CO_2; (2) aumento da temperatura corporal; e (3) aumento do 2,3-bifosfoglicerato (BPG), composto fosfatídico metabolicamente importante presente no sangue em diferentes concentrações, sob diferentes condições metabólicas.

MAIOR APORTE DE OXIGÊNIO AOS TECIDOS, QUANDO O DIÓXIDO DE CARBONO E OS ÍONS HIDROGÊNIO DESVIAM A CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO OXIGÊNIO-HEMOGLOBINA — O EFEITO BOHR

O desvio da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita, em resposta a aumento do CO_2 e dos íons hidrogênio no sangue, tem efeito significativo de intensificar a liberação de O_2 do sangue para os tecidos e intensificar a oxigenação do sangue nos pulmões. É o *efeito Bohr*, que pode ser assim explicado: enquanto o sangue atravessa os tecidos, o CO_2 se difunde das células para o sangue. Essa difusão aumenta a Po_2 do sangue que, por sua vez, aumenta a concentração de H_2CO_3 (ácido carbônico) e dos íons hidrogênio no sangue. Esse efeito desloca a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita e para baixo, como mostrado na Figura 41-10, forçando a

liberação do O_2 pela hemoglobina e, portanto, liberando quantidade maior de O_2 para os tecidos.

Efeitos exatamente opostos ocorrem nos pulmões, onde o CO_2 se difunde do sangue para os alvéolos. Essa difusão reduz a Pco_2 do sangue e diminui a concentração dos íons hidrogênio, deslocando a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a esquerda e para cima. Portanto, a quantidade de O_2 que se liga à hemoglobina em qualquer Po_2 alveolar fica consideravelmente maior, permitindo assim maior transporte de O_2 para os tecidos.

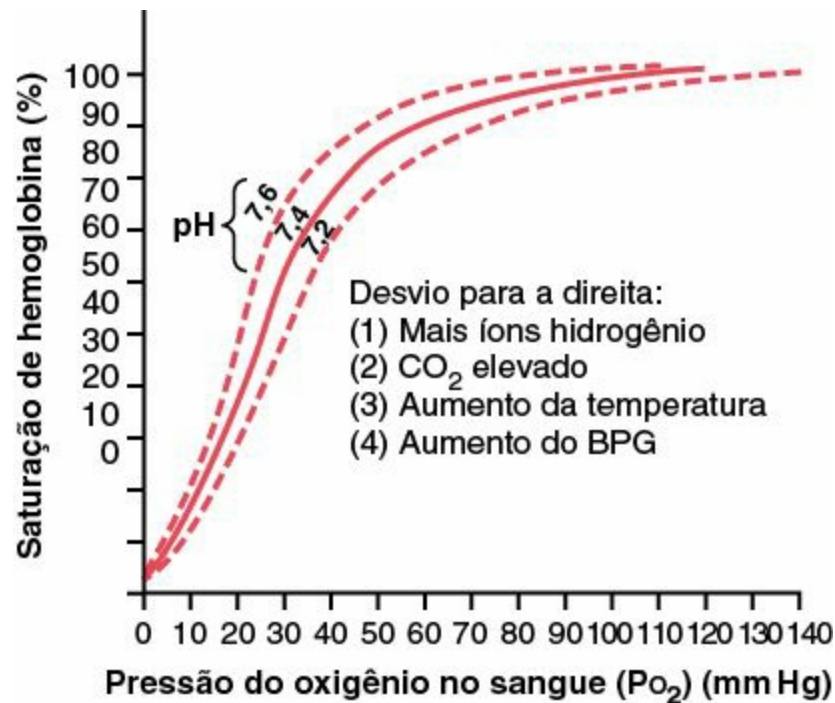



Figura 41-10. Desvio da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina para a direita causado por aumento na concentração de íons hidrogênio (queda no pH). BPG, 2,3-bifosfoglicerato.

EFEITO DO BPG CAUSANDO DESVIO PARA A DIREITA DA CURVA DE DISSOCIAÇÃO DE OXIGÊNIO-HEMOGLOBINA

O BPG normal no sangue mantém a curva de dissociação de O_2-hemoglobina ligeiramente inclinada para a direita o tempo todo. Em condições hipóxicas que durem mais do que poucas horas, a quantidade de BPG no sangue aumenta consideravelmente, deslocando assim a curva de dissociação de O_2-hemoglobina, ainda mais para a direita. Esse deslocamento faz com que o O_2 seja liberado para os tecidos em pressão de O_2 tecidual 10 mmHg maior da que seria sem tal aumento no BPG. Portanto, sob determinadas condições, o mecanismo do BPG pode ser importante para a adaptação à hipóxia, especialmente, a hipóxia causada por fluxo sanguíneo tecidual deficiente.

DESVIO PARA A DIREITA DA CURVA DE DISSOCIAÇÃO OXIGÊNIO-HEMOGLOBINA DURANTE O EXERCÍCIO

Durante o exercício, vários fatores desviam a curva de dissociação consideravelmente para a direita, liberando, assim, quantidade extra de O_2 para as fibras musculares em exercício ativo. Os músculos em exercício por sua vez liberam quantidades maiores de CO_2; este e outros ácidos, liberados pelos músculos, aumentam a concentração dos íons hidrogênio no sangue dos capilares musculares. Além disso, a temperatura do músculo, em geral, sobe 2° a 3°C, o que pode aumentar ainda mais a liberação de O_2 para as fibras musculares. Todos esses fatores agem em conjunto, desviando a curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina do *sangue capilar muscular* consideravelmente para a direita. Esse desvio da curva para a direita força a liberação de O_2 da hemoglobina sanguínea para os músculos em níveis de Po_2 tão elevados quanto 40 mmHg, mesmo quando 70% do O_2 já tiverem sido removidos da hemoglobina. Então, nos pulmões, o desvio ocorre na direção oposta, permitindo a captação de quantidades extras de O_2 dos alvéolos.

UTILIZAÇÃO METABÓLICA DO OXIGÊNIO PELAS CÉLULAS

Efeito da Po2 Intracelular na Intensidade de Utilização de Oxigênio. Apenas nível diminuto de pressão de O_2 é necessário, nas células, para que ocorram as reações químicas intracelulares normais. A razão para esse fenômeno é de que os sistemas de enzimas respiratórias da célula, discutidos no Capítulo 68, operam de tal maneira que, quando a Po_2 celular está acima de 1 mmHg, a disponibilidade de O_2 não representa mais fator limitante na velocidade das reações químicas. Em vez disso, o principal fator limitante é a *concentração de difosfato de adenosina* (ADP), nas células. Esse efeito é demonstrado na Figura 41-11, que mostra a relação entre a Po_2 intracelular e a intensidade de utilização de O_2, em diferentes concentrações de ADP. Observe que sempre que a Po_2 intracelular é superior a 1 mmHg a utilização de O_2 fica constante, em qualquer concentração de ADP na célula. Por outro lado, quando a concentração de ADP é alterada, a utilização do O_2 se altera proporcionalmente à variação da concentração de ADP.

Como explicado no Capítulo 3, quando o trifosfato de adenosina (ATP) é usado pelas células para fornecer energia, ele se converte em ADP. A maior concentração de ADP aumenta a utilização metabólica de O_2, já que este se combina com diversos nutrientes celulares, liberando energia que reconverte o ADP, novamente, em ATP. *Sob condições funcionais normais, a utilização de* O_2 *pelas células é controlada basicamente pelo consumo de energia pelas células — ou seja, pela intensidade ou velocidade com que o ADP é formado a partir do ATP.*

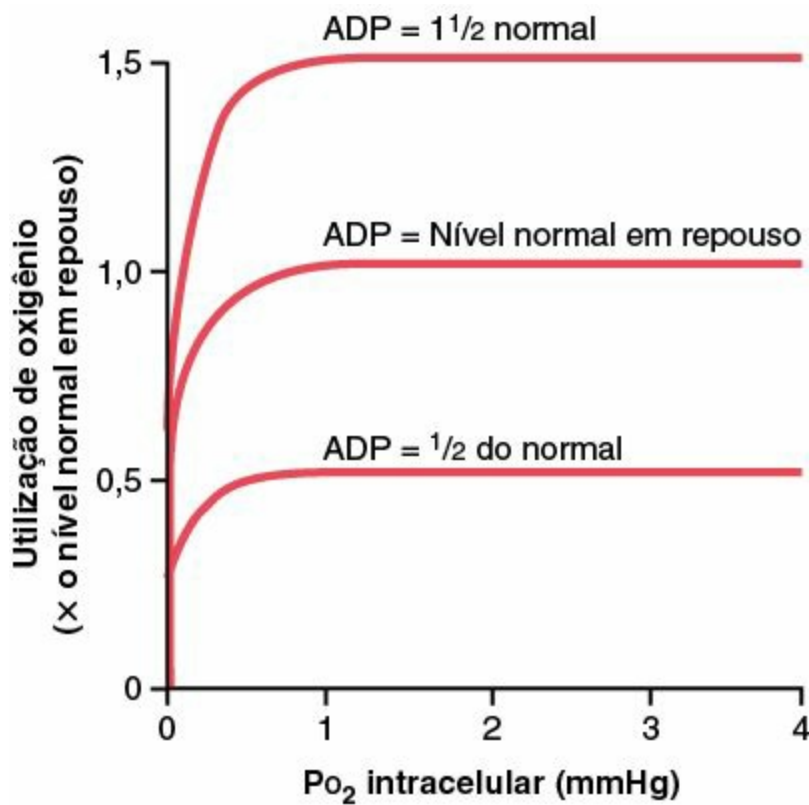



Figura 41-11. Efeito do difosfato de adenosina (*ADP*) e da Po_2 intracelulares na intensidade da utilização de oxigênio pelas células. Observe que, desde que a Po_2 intracelular se mantenha acima de 1 mmHg, o fator controlador da utilização de oxigênio é a concentração intracelular de ADP.

Efeito da Distância de Difusão entre o Capilar e a Célula na Utilização do Oxigênio. As células dos tecidos raramente se encontram a mais de 50 micrômetros de distância de um capilar, e o O_2 pode difundir-se com facilidade pela distância do capilar para a célula, para suprir todas as quantidades de O_2 necessárias ao metabolismo. Entretanto, ocasionalmente as células se encontram distantes dos capilares, e a difusão do O_2 para essas células fica tão lenta que a Po_2 intracelular cai abaixo do nível crítico necessário para manter o metabolismo intracelular máximo. Assim, sob essas condições, diz-se que a utilização do O_2 pelas células está *limitada pela difusão* e não é mais determinada pela quantidade de ADP formada nas células. Contudo, esse cenário raramente ocorre, exceto em estados patológicos.

Efeito do Fluxo Sanguíneo na Utilização Metabólica de Oxigênio. A quantidade total de O_2 disponível a cada minuto para uso em qualquer tecido é determinada (1) pela quantidade de O_2 que pode ser transportada ao tecido em cada 100 mL de sangue; e (2) pela intensidade do fluxo sanguíneo. Se o fluxo sanguíneo cai a zero, a quantidade de O_2 disponível também cai a zero. Assim, por vezes o fluxo sanguíneo pelo tecido pode ser tão lento que a Po_2 do tecido cai abaixo do valor crítico de 1 mmHg necessário para o metabolismo intracelular. Sob essas condições, a utilização do O_2 é *limitada pelo fluxo sanguíneo*. Nem os estados limitados pela difusão nem os estados limitados pelo fluxo sanguíneo podem se prolongar muito porque as células recebem menos O_2 que o

necessário para manter a vida celular.

Transporte de Oxigênio no Estado Dissolvido

Na Po_2 arterial normal de 95 mmHg, cerca de 0,29 mililitro de O_2 é dissolvido em cada 100 mililitros de água no sangue, e quando a Po_2 do sangue cai abaixo do valor normal de 40 mmHg, nos capilares teciduais, resta apenas 0,12 mililitro de O_2 dissolvido. Em outras palavras, 0,17 mililitro de O_2 é normalmente transportado, no estado dissolvido, para os tecidos em cada 100 mililitros de fluxo de sangue arterial, o que é compatível com quase 5 mililitros de O_2 transportados pela hemoglobina. Portanto, a quantidade de O_2 transportada para os tecidos, no estado dissolvido, costuma ser pequena, apenas cerca de 3% do total, comparados aos 97%, transportados pela hemoglobina.

Durante exercício intenso, quando a hemoglobina libera O_2 para os tecidos aumenta poroutras três vezes, a quantidade relativa de O_2 transportado no estado dissolvido cai até 1,5%. Entretanto, se a pessoa respirar O_2 em níveis de Po_2 alveolar muito elevados, a quantidade transportada no estado dissolvido pode ser bem maior, muitas vezes tão grande que leva a sério estado de excesso de O_2 nos tecidos, causando “intoxicação por O_2”. Esse distúrbio produz com frequência convulsões cerebrais e até óbito, como discutido no Capítulo 45, em relação à respiração sob alta pressão de O_2, entre os mergulhadores de águas profundas.

Combinação de Hemoglobina com Monóxido de Carbono — Deslocamento do O2

O monóxido de carbono (CO) se combina com a hemoglobina no mesmo ponto em que a molécula de hemoglobina se combina com o O_2; o monóxido de carbono pode, portanto, deslocar O_2 da hemoglobina, diminuindo, assim, a capacidade de transporte de O_2 do sangue. Além disso, o CO se liga cerca de 250 vezes mais facilmente que o O_2, o que é demonstrado pela curva de dissociação de CO-hemoglobina na Figura 41-12. Essa curva é quase idêntica à curva de dissociação de O_2-hemoglobina, exceto pelo fato de que as pressões parciais do CO, mostradas na abscissa, estão em nível de 1/250 das da curva de dissociação de oxigênio-hemoglobina, na Figura 41-8. Portanto, a pressão parcial de CO de apenas 0,4 mmHg, nos alvéolos, 1/250 da pressão parcial do O_2 alveolar normal (Po_2 de 100 mmHg), permite ao CO competir em igualdade com o O_2, pela combinação com a hemoglobina, e faz com que metade da hemoglobina do sangue se ligue ao CO, em vez de se ligar com O_2. Portanto, a pressão de CO de apenas 0,6 mmHg (concentração de volume inferior a uma parte por mil no ar) pode ser letal.

Muito embora o conteúdo de O_2 no sangue esteja bastante reduzido na intoxicação por CO, a Po_2 do sangue pode estar normal, o que faz com que a exposição ao CO seja especialmente perigosa, já que o sangue é vermelho-vivo e não existem sinais óbvios de hipoxemia, como o tom azulado das pontas dos dedos ou dos lábios (cianose). Além disso, a Po_2 não se mostra reduzida, e o mecanismo de *feedback* que normalmente estimula o aumento da frequência respiratória, em resposta à falta de O_2 (geralmente refletida por Po_2 baixa) está ausente. Na medida em que o cérebro é um dos primeiros órgãos afetados pela falta de O_2, o indivíduo pode ficar desorientado e inconsciente, antes de se dar conta do perigo.

Paciente gravemente intoxicado com monóxido de carbono pode ser tratado com administração de O_2 puro, pois o O_2 em alta pressão alveolar pode deslocar rapidamente o CO da sua combinação com a hemoglobina. O paciente pode ainda se beneficiar da administração simultânea de CO_2 a 5%, já que este estimula fortemente o centro respiratório, aumentando a ventilação alveolar e reduzindo o CO alveolar. Com a terapia intensiva de O_2 e de CO_2, é possível remover o CO do sangue por até 10 vezes mais rápido do que sem a terapia.

Figura 41-12. Curva de dissociação de monóxido de carbono-hemoglobina. Observe as pressões extremamente baixas do monóxido de carbono, com que ele se combina com a hemoglobina.

TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO NO SANGUE

O transporte de CO_2 pelo sangue não é tão problemático quanto o transporte de O_2, pois mesmo nas condições mais anormais o CO_2 usualmente pode ser transportado em quantidades bem maiores do que o O_2. Entretanto, a quantidade de CO_2 no sangue tem muito a ver com o balanço ácido-base dos líquidos corporais, discutido no Capítulo 31. Sob condições normais de repouso, *a média de 4 mililitros de CO_2 é transportada dos tecidos para os pulmões em cada 100 mililitros de sangue*.

FORMAS QUÍMICAS NAS QUAIS O DIÓXIDO DE CARBONO É TRANSPORTADO

Para começar o processo de transporte de CO_2, ele se difunde, pelas células dos tecidos, na forma de CO_2 molecular dissolvido. Ao entrar nos capilares dos tecidos, o CO_2 inicia série de reações químicas e físicas quase instantâneas, demonstradas na Figura 41-13, essenciais ao seu transporte.

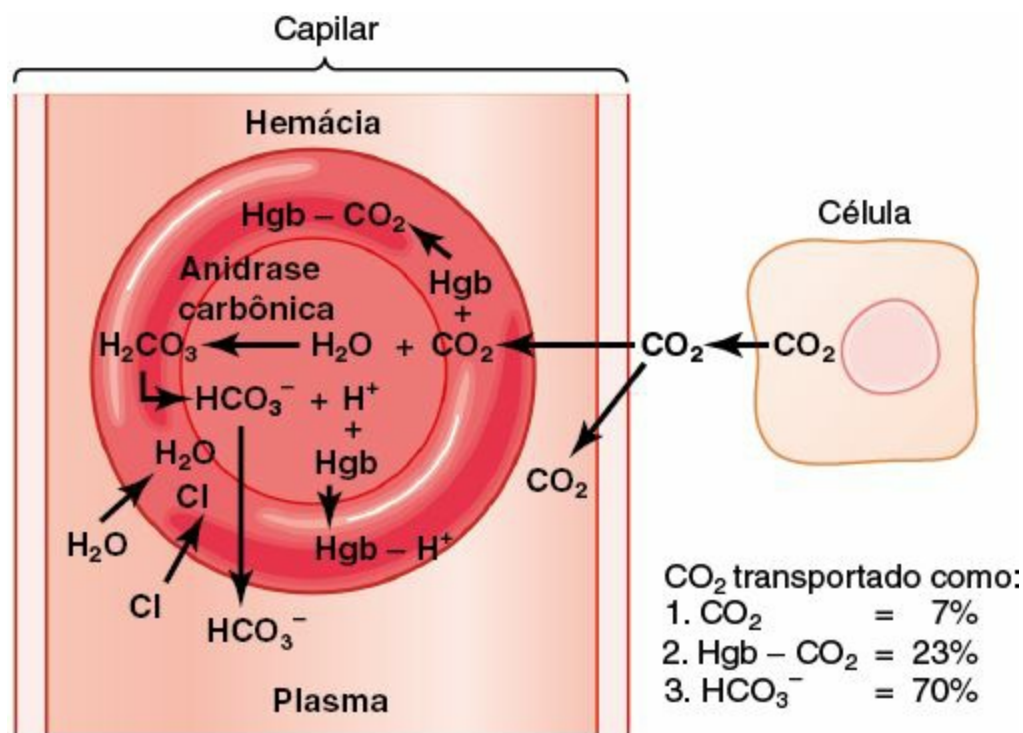



Figura 41-13. Transporte de dióxido de carbono no sangue.

Transporte de Dióxido de Carbono no Estado Dissolvido

Pequena parte do CO_2 é transportada, no estado dissolvido, para os pulmões. Lembre-se de que a Pco_2 do sangue venoso é de 45 mmHg, e a do sangue arterial é de 40 mmHg. A quantidade de CO_2 dissolvido no líquido do sangue a 45 mmHg é cerca de 2,7 mL/dL (2,7 volumes percentuais). A quantidade dissolvida a 40 mmHg é aproximadamente 2,4 mililitros, ou diferença de 0,3 mililitro. Portanto, apenas cerca de 0,3 mililitro de CO_2 é transportado na forma dissolvida por cada 100 mililitros de fluxo sanguíneo, correspondendo a 7% de todo o CO_2 normalmente transportado.

Transporte de Dióxido de Carbono na Forma de Íon Bicarbonato

Reação do Dióxido de Carbono com a Água nas Hemácias — O Efeito da Anidrase Carbônica. O CO_2 dissolvido no sangue reage com a água formando *ácido carbônico*. Essa reação ocorreria bem mais lentamente, para ser relevante, se não fosse pelo fato de existir nas hemácias a enzima denominada *anidrase carbônica*, que catalisa a reação entre CO_2 e água e acelera sua velocidade de reação por cerca de 5.000 vezes. Portanto, em vez de levar muitos segundos a minutos para ocorrer, como no plasma, a reação acontece tão rapidamente nas hemácias que atinge equilíbrio quase completo dentro de diminuta fração de segundo. Esse fenômeno permite que quantidades enormes de CO_2 reajam com a água das hemácias, até mesmo antes de o sangue deixar os capilares teciduais.

Dissociação de Ácido Carbônico em Íons Bicarbonato e Íons Hidrogênio. Em outra

fração de segundo, o ácido carbônico, formado nas hemácias (H_2CO_3), se dissocia em *íons hidrogênio e íons bicarbonato* (H^+ e HCO_3^-). Grande parte dos íons hidrogênio então se combina com a hemoglobina nas hemácias, pois a proteína da hemoglobina é poderoso tampão ácido-base. Por sua vez, grande parte dos HCO_3^- se difunde das hemácias para o plasma, enquanto íons cloreto se difundem para as hemácias, tomando seu lugar. Essa difusão é possibilitada pela presença da *proteína carreadora de bicarbonato-cloreto* especial, na membrana das hemácias, que lança esses dois íons em direções opostas muito rapidamente. Assim, o conteúdo de cloreto das hemácias venosas é maior do que o das hemácias arteriais, fenômeno denominado *desvio do cloreto*.

A combinação reversível do CO_2 com a água nas hemácias, sob a influência da anidrase carbônica, é responsável por cerca de 70% do CO_2 transportado dos tecidos para os pulmões. Assim, esse meio de transporte do CO_2 é, sem dúvida, o mais importante. Na verdade, quando inibidor da anidrase carbônica (acetazolamida) é administrado a animal para bloquear a ação da anidrase carbônica nas hemácias o transporte de CO_2 dos tecidos fica tão deficiente que a Pco_2 tecidual pode aumentar até 80 mmHg em vez dos 45 mmHg normais.

Transporte de Dióxido de Carbono em Combinação com Hemoglobina e Proteínas Plasmáticas — Carbaminoemoglobina. Além de reagir com a água, o CO_2 reage diretamente com radicais amina da molécula de hemoglobina, formando o composto *carbaminoemoglobina* (CO_2Hgb). Essa combinação de CO_2 e hemoglobina é uma reação reversível que ocorre com elo fraco, de modo que o CO_2 é facilmente liberado para os alvéolos, onde a Pco_2 é menor do que nos capilares pulmonares.

Pequena quantidade de CO_2 também reage da mesma maneira, com as proteínas plasmáticas, nos capilares teciduais. Essa reação é algo bem menos significativo para o transporte de CO_2 porque a quantidade dessa proteína no sangue é apenas um quarto maior do que a quantidade de hemoglobina.

A quantidade de CO_2 que pode ser carreada dos tecidos periféricos para os pulmões pela combinação de carbamino com hemoglobina e proteínas plasmáticas representa cerca de 30% da quantidade total transportada — ou seja, normalmente, cerca de 1,5 mililitro de CO_2, em cada 100 mililitros de sangue. Entretanto, na medida em que essa reação é bem mais lenta do que a reação do CO_2 com a água no interior das hemácias, é duvidoso que, sob condições normais, esse mecanismo carbamino transporte mais de 20% do CO_2 total.

CURVA DE DISSOCIAÇÃO DO DIÓXIDO DE CARBONO

A curva mostrada na Figura 41-14 — denominada *curva de dissociação do CO_2* — registra a dependência do CO_2 sanguíneo total, em todas as suas formas da Pco_2. Observe que a Pco_2 do sangue

normal varia em uma faixa estreita entre os limites de 40 mmHg, no sangue arterial, e 45 mmHg, no sangue venoso. Observe também, que a concentração normal de CO_2 no sangue em todas as suas formas é cerca de 50 volumes percentuais, mas apenas 4 volumes percentuais são trocados durante o transporte normal do CO_2, dos tecidos para os pulmões. Ou seja, a concentração aumenta para aproximadamente 52 volumes percentuais, à medida que o sangue passa para os tecidos, e cai, para cerca de 48 volumes percentuais, à medida que o sangue passa pelos pulmões.

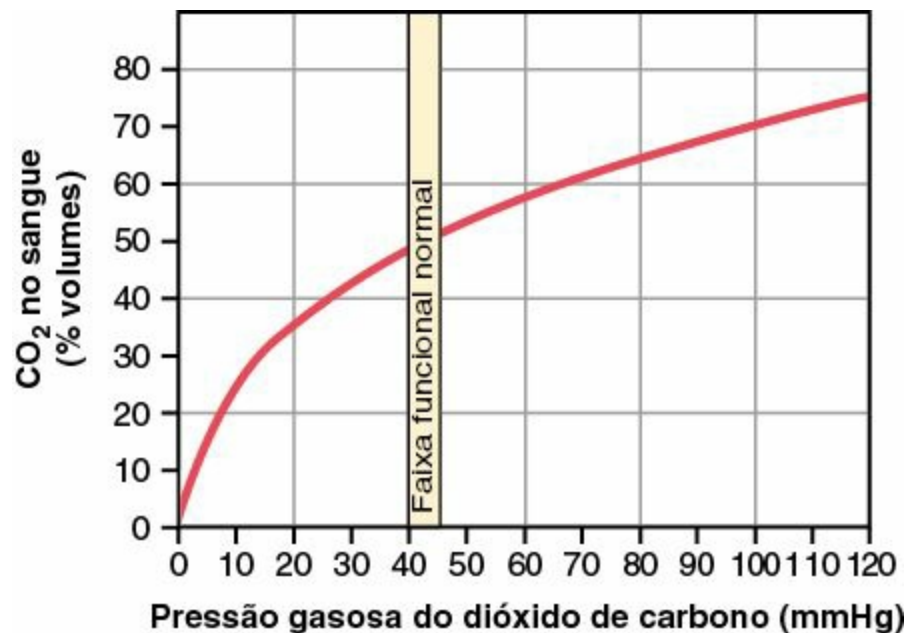



Figura 41-14. Curva de dissociação do dióxido de carbono.

QUANDO O OXIGÊNIO SE LIGA À HEMOGLOBINA, O DIÓXIDO DE CARBONO É LIBERADO (O EFEITO HALDANE) AUMENTANDO O TRANSPORTE DE DIÓXIDO DE CARBONO

Antes, neste Capítulo, apontamos que o aumento do CO_2 sanguíneo desloca o O_2 da hemoglobina (o efeito Bohr), o que é fator importante para aumentar o transporte de O_2. O inverso também é verdadeiro: a ligação do O_2 com a hemoglobina tende a deslocar CO_2 do sangue. Na verdade, esse efeito, denominado *efeito Haldane*, é quantitativamente bem mais importante, na promoção do transporte de CO_2 do que o efeito Bohr na promoção do transporte de O_2.

O efeito Haldane resulta do simples fato de que a combinação do O_2 com hemoglobina, nos pulmões, faz com que a hemoglobina passe a atuar como ácido mais forte. Assim se desloca o CO_2 do sangue para os alvéolos de duas maneiras. Em primeiro lugar, quanto mais ácida a hemoglobina, menos ela tende a se combinar com o CO_2, para formar carbaminoemoglobina, deslocando, assim, grande parte do CO_2 presente na forma carbamino do sangue. Em segundo lugar, a maior acidez da hemoglobina também faz com que ela libere muitos íons hidrogênio que se ligam aos íons

bicarbonato para formar ácido carbônico, que, por sua vez, o se dissocia em água e CO_2, e o CO_2 é liberado do sangue para os alvéolos e, finalmente, para o ar.

A Figura 41-15 demonstra, quantitativamente, a significação do efeito Haldane, no transporte de CO_2 dos tecidos para os pulmões. A figura mostra pequenas porções de duas curvas de dissociação do CO_2: (1) quando a Po_2 é de 100 mmHg, como ocorre nos capilares sanguíneos dos pulmões; e (2) quando a Po_2 é de 40 mmHg, como ocorre nos capilares teciduais. O ponto A mostra que a Pco_2 normal de 45 mmHg nos tecidos faz com que 52 volumes percentuais de CO_2 se combinem com o sangue. Quando entram nos pulmões, a Pco_2 cai para 40 mmHg, e a Po_2 sobe para 100 mmHg. Se a curva de dissociação do CO_2 não se desviasse devido ao efeito Haldane o conteúdo de CO_2 do sangue cairia apenas a 50 volumes percentuais, o que representaria perda de apenas 2 volumes percentuais de CO_2. Entretanto, o aumento da Po_2, nos pulmões, diminui a curva de dissociação do CO_2 da curva superior para a curva inferior da figura, de maneira que o conteúdo de CO_2 cai para 48 volumes percentuais (ponto B). Isso representa perda de mais 2 volumes percentuais de CO_2. Assim, o efeito Haldane praticamente duplica a quantidade de CO_2 liberada do sangue, nos pulmões e praticamente duplica a captação de CO_2 nos tecidos.

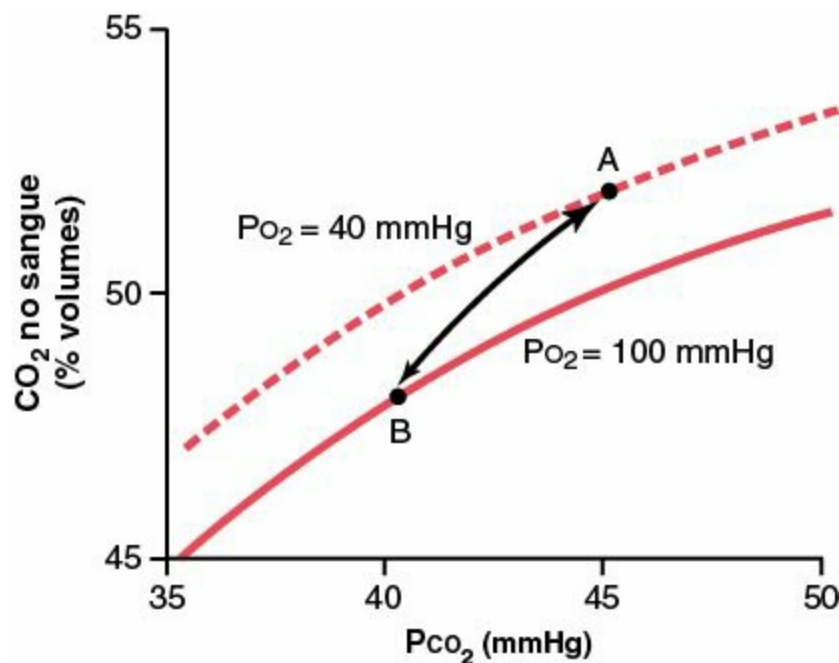



Figura 41-15. Trechos da curva de dissociação do dióxido de carbono, quando a Po_2 é de 100 mmHg ou 40 mmHg. A *seta* representa o efeito Haldane no transporte do dióxido de carbono.

Mudança na Acidez do Sangue durante o Transporte de CO2

O ácido carbônico, formado quando o CO_2 entra no sangue dos tecidos periféricos, reduz o pH do sangue. Entretanto, a reação desse ácido com os tampões ácido-base do sangue evita que a concentração de H^+ aumente muito (e que o pH caia muito). Grosso modo, o sangue arterial tem pH em torno de 7,41, e à medida que o sangue ganha CO_2, nos capilares dos tecidos, o pH cai para o valor venoso em torno de 7,37. Em outras palavras, ocorre variação do pH de 0,04 unidade. O inverso se dá quando o CO_2 é liberado do sangue, nos

pulmões, com o pH subindo para o valor arterial de 7,41, mais uma vez. Durante exercícios intensos ou em outras condições de alta atividade metabólica, ou ainda quando o fluxo sanguíneo pelos tecidos estiver lento, a queda do pH do sangue tecidual (e nos próprios tecidos) pode ser de até 0,50, cerca de 12 vezes o normal, causando, dessa forma, significativa acidose tecidual.

PROPORÇÃO DAS TROCAS RESPIRATÓRIAS

O estudante atento terá observado que o transporte normal de O_2 dos pulmões para os tecidos, por cada 100 mililitros de sangue, é de aproximadamente 5 mililitros, enquanto o transporte normal de CO_2, dos tecidos para os pulmões, é em torno de 4 mililitros. Assim, sob condições normais de repouso, apenas cerca de 82% mais CO_2 são expirados pelos pulmões do que O_2 é captado pelos pulmões. A proporção do débito de CO_2 em relação à captação de O_2 é denominada *proporção de trocas respiratórias* (R) também chamado *quociente respiratório*. Ou seja,

$$R = \frac{\text{Débito de dióxido de carbono}}{\text{Captação de oxigênio}}$$

O valor de R muda sob condições metabólicas diferentes. Quando a pessoa está utilizando exclusivamente carboidratos, para o metabolismo corporal, R sobe para 1,00. Por outro lado, quando a pessoa está utilizando gorduras como energia metabólica, R cai para até 0,7. A razão dessa diferença é que quando o O_2 é metabolizado com carboidratos, uma molécula de CO_2 é formada para cada molécula de O_2 consumida; quando o O_2 reage com gorduras, grande parcela do O_2 se combina com átomos de hidrogênio das gorduras, formando água em vez de CO_2. Em outras palavras, quando gorduras são metabolizadas, o *quociente respiratório das reações químicas* nos tecidos é de cerca de 0,70, em vez de 1,00. (O quociente respiratório tecidual é discutido no Capítulo 72.) No caso de pessoa em dieta normal que consuma quantidades médias de carboidratos, gorduras e proteínas, considera-se que o valor médio de R é 0,825.

Bibliografia

Amann M, Calbet JA: Convective oxygen transport and fatigue. J Appl Physiol 104:861, 2008.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

Clanton TL, Hogan MC, Gladden LB: Regulation of cellular gas exchange, oxygen sensing, and metabolic control. Compr Physiol 3:1135, 2013.

Geers C, Gros G: Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 80:681, 2000.

Jensen FB: Red blood cell pH, the Bohr effect, and other oxygenation-linked phenomena in blood O_2 and CO_2 transport. Acta Physiol Scand 182:215, 2004.

Jensen FB: The dual roles of red blood cells in tissue oxygen delivery: oxygen carriers and regulators of local blood flow. J Exp Biol 212:3387, 2009.

Maina JN, West JB: Thin and strong! The bioengineering dilemma in the structural and functional design of the blood-gas

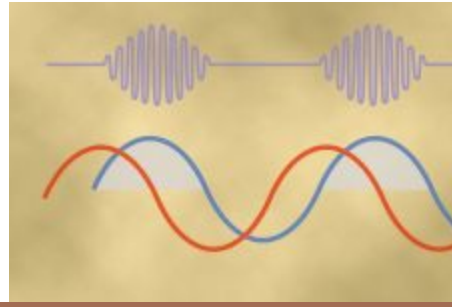
barrier. Physiol Rev 85:811, 2005.

Mairbäurl H: Red blood cells in sports: effects of exercise and training on oxygen supply by red blood cells. Front Physiol 4:332, 2013.

Mairbäurl H, Weber RE: Oxygen transport by hemoglobin. Compr Physiol 2:1463, 2012.

Piiper J: Perfusion, diffusion and their heterogeneities limiting blood-tissue O_2 transfer in muscle. Acta Physiol Scand 168:603, 2000.

Richardson RS: Oxygen transport and utilization: an integration of the muscle systems. Adv Physiol Educ 27:183, 2003.

Tsai AG, Johnson PC, Intaglietta M: Oxygen gradients in the microcirculation. Physiol Rev 83:933, 2003.

CAPÍTULO 42

Regulação da Respiração

O sistema nervoso normalmente ajusta a intensidade da ventilação alveolar de forma quase precisa às exigências corporais, de modo que as pressões parciais do oxigênio (Po_2) e do dióxido de carbono (Pco_2) no sangue arterial pouco se alterem, mesmo durante atividade física intensa e muitos outros tipos de estresse respiratório. Este Capítulo descreve a função desse sistema neurogênico para a regulação da respiração.

CENTRO RESPIRATÓRIO

O *centro respiratório* se compõe por diversos grupos de neurônios localizados *bilateralmente* no *bulbo* e na ponte do tronco cerebral, como mostrado na **Figura 42-1**. Esse centro respiratório se divide em três agrupamentos principais de neurônios: (1) o *grupo respiratório dorsal*, situado na porção dorsal do bulbo, responsável principalmente pela inspiração; (2) o *grupo respiratório ventral*, localizado na parte ventrolateral do bulbo, encarregado basicamente da expiração; e (3) o *centro pneumotáxico*, encontrado na porção dorsal superior da ponte, incumbido, essencialmente, do controle da frequência e da amplitude respiratória.

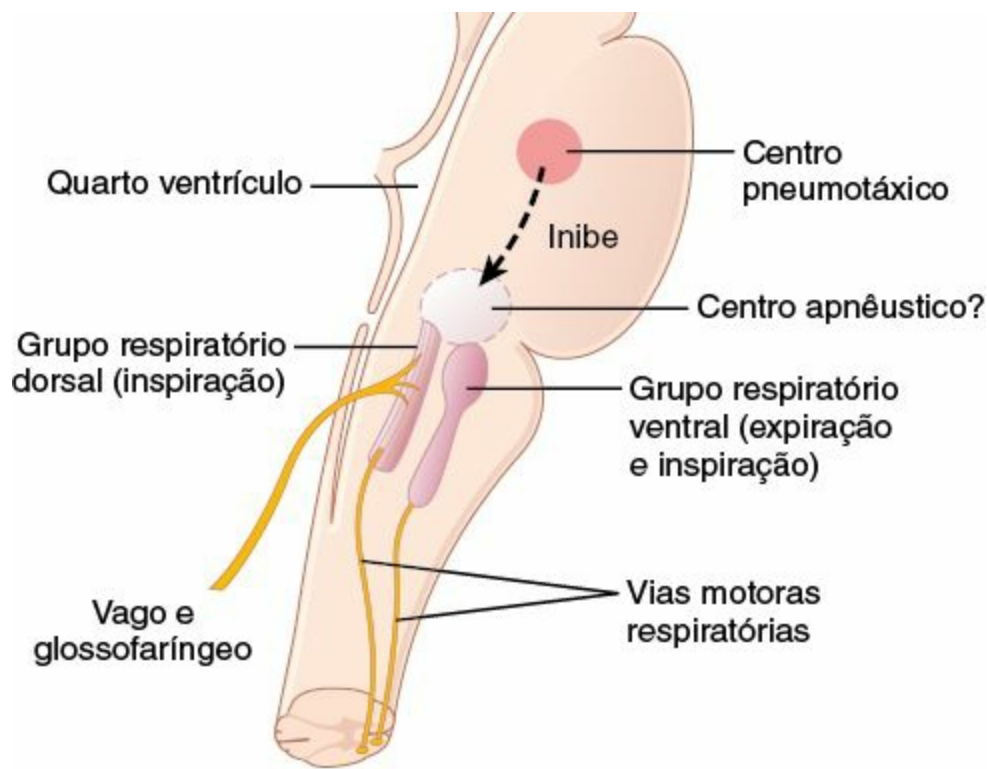



Figura 42-1. Organização do centro respiratório.

GRUPO RESPIRATÓRIO DORSAL DE NEURÔNIOS — SEU CONTROLE NA INSPIRAÇÃO E NO RITMO RESPIRATÓRIO

O grupo respiratório dorsal de neurônios apresenta uma função importante no controle da respiração e, em grande parte, se situa no interior do *núcleo do trato solitário (NTS)*, embora outros neurônios, na substância reticular adjacente do bulbo, também desempenhem papéis relevantes no controle respiratório. O NTS corresponde à terminação sensorial dos nervos vago e glossofaríngeo, que transmitem sinais sensoriais para o centro respiratório a partir de (1) quimiorreceptores periféricos; (2) barorreceptores; e (3) vários tipos de receptores nos pulmões.

Descargas Inspiratórias Rítmicas do Grupo Respiratório Dorsal. O ritmo básico respiratório é gerado, principalmente, no grupo respiratório dorsal de neurônios. Mesmo quando todos os nervos periféricos que entram no bulbo foram seccionados e o tronco cerebral foi transeccionado tanto acima quanto abaixo do bulbo, esse grupo de neurônios ainda gera surtos repetitivos de *potenciais de ação neuronais inspiratórios*. No entanto, não se conhece a causa básica dessas descargas neuronais repetitivas. Em animais primitivos, foram encontradas redes neurais em que a atividade de grupo de neurônios excita um segundo grupo que, por sua vez, inibe o primeiro. Em seguida, o mecanismo se repete após certo período, tendo continuidade por toda a vida do animal. A grande parte dos fisiologistas do sistema respiratório acredita na existência de rede similar de neurônios no ser humano, toda localizada no bulbo; essa rede provavelmente envolve não apenas o grupo respiratório dorsal, mas também as áreas adjacentes do bulbo, sendo responsável pelo ritmo

respiratório básico.

Sinal Inspiratório em "Rampa". O sinal nervoso, transmitido para os músculos inspiratórios, principalmente para o diafragma, não representa surto instantâneo dos potenciais de ação. Ao contrário disso, na respiração normal esse sinal exibe início débil com elevação constante, na forma de rampa por cerca de 2 segundos. Então, o sinal apresenta interrupção abrupta durante aproximadamente os 3 segundos seguintes, o que desativa a excitação do diafragma e permite a retração elástica dos pulmões e da parede torácica, produzindo a expiração. Em seguida, o sinal inspiratório se reinicia em outro ciclo; esse ciclo se repete inúmeras vezes, ocorrendo o movimento expiratório entre as repetições. Consequentemente, o sinal inspiratório é um *sinal em rampa*. A vantagem óbvia da rampa está na indução de aumento constante do volume dos pulmões durante a inspiração, e não golfadas inspiratórias.

Existem duas qualidades da rampa inspiratória passíveis de controle:

1. Controle da *velocidade do aumento do sinal em rampa*, de modo que durante respiração mais intensa a rampa eleva com rapidez e, dessa forma, promova a rápida expansão dos pulmões.
2. Controle do *ponto limítrofe da interrupção súbita da rampa*, que é o método usual de controle da frequência respiratória; ou seja, quanto mais precocemente a rampa for interrompida, menor será a duração da inspiração. Esse método também reduz a duração da expiração. Por conseguinte, há aumento da frequência respiratória.

O CENTRO PNEUMOTÁXICO LIMITA A DURAÇÃO DA INSPIRAÇÃO E AUMENTA A FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA

O *centro pneumotáxico*, situado dorsalmente no *núcleo parabraquial* da parte superior da ponte, transmite sinais para a área inspiratória. O efeito primário desse centro é o de controlar o ponto de "desligamento" da rampa inspiratória, controlando, assim, a duração da fase de expansão do ciclo pulmonar. Quando o sinal pneumotáxico é intenso, a inspiração pode durar até 0,5 segundo, promovendo apenas leve expansão dos pulmões; por sua vez, quando esse sinal é fraco, a inspiração pode prosseguir por 5 segundos ou mais, enchendo os pulmões com excesso de ar.

A função do centro pneumotáxico é basicamente a de limitar a inspiração, que adicionalmente apresenta o efeito secundário de aumento na frequência respiratória, já que a limitação da inspiração também reduz a expiração e o ciclo total de cada movimento respiratório. Sinal pneumotáxico intenso pode elevar a frequência respiratória para 30 a 40 movimentos respiratórios por minuto, enquanto um sinal pneumotáxico débil pode reduzir a frequência para apenas 3 a 5 movimentos respiratórios por minuto.

GRUPO RESPIRATÓRIO VENTRAL DE NEURÔNIOS — FUNÇÕES TANTO NA INSPIRAÇÃO QUANTO NA EXPIRAÇÃO

Situado em cada lado do bulbo, a cerca de 5 milímetros, em situação anterior e lateral ao grupo respiratório dorsal de neurônios, está o *grupo respiratório ventral de neurônios*, em posição rostral no *núcleo ambíguo*, rostral e caudalmente no *núcleo retroambíguo*. A função desse grupo neuronal difere do grupo respiratório dorsal em vários aspectos importantes:

1. Os neurônios do grupo respiratório ventral permanecem quase totalmente *inativos* durante a respiração normal e tranquila. Portanto, esse tipo de respiração é induzido apenas por sinais inspiratórios repetitivos provenientes do grupo respiratório dorsal transmitidos principalmente para o diafragma, e a expiração resulta da retração elástica dos pulmões e da caixa torácica.
2. Os neurônios respiratórios ventrais parecem não participar da oscilação rítmica básica responsável pelo controle da respiração.
3. Quando o impulso respiratório tende para que o aumento na ventilação pulmonar fique acima da normal, os sinais respiratórios se propagam para os neurônios respiratórios ventrais, do mecanismo oscilatório básico da área respiratória dorsal. Como consequência, a área respiratória ventral também contribui para o controle respiratório extra.
4. A estimulação elétrica de alguns dos neurônios no grupo ventral provoca inspiração, enquanto a estimulação de outros leva à expiração. Portanto, esses neurônios contribuem tanto com a inspiração quanto com a expiração. Eles são especialmente importantes na provisão de sinais expiratórios vigorosos para os músculos abdominais, durante a expiração muito intensa. Assim, essa área atua mais ou menos como mecanismo suprarregulatório quando ocorre necessidade de alto nível de ventilação pulmonar, particularmente durante atividade física intensa.

SINAIS DE INSUFLAÇÃO PULMONAR LIMITAM A INSPIRAÇÃO — O REFLEXO DE INSUFLAÇÃO DE HERING-BREUER

Além dos mecanismos de controle respiratório do sistema nervoso central, que atuam inteiramente no tronco cerebral, os sinais sensoriais neurais provenientes dos pulmões também ajudam a controlar a respiração. De maior relevância existem *receptores de estiramento*, situados nas porções musculares das paredes dos brônquios e dos bronquíolos, em todo o parênquima pulmonar, responsáveis pela transmissão de sinais pelos *nervos vagos* para o grupo respiratório dorsal de neurônios, quando os pulmões são excessivamente distendidos. Esses sinais influenciam intensamente a inspiração, de modo similar aos sinais provenientes do centro pneumotáxico; ou seja, quando os pulmões são excessivamente insuflados, os receptores de estiramento ativam resposta de *feedback* apropriada que "desativa" a rampa inspiratória e, consequentemente, interrompe a inspiração. Esse mecanismo recebe o nome de *reflexo de insuflação de Hering-Breuer*. Esse reflexo também aumenta a

frequência respiratória, o que também é verdade para os sinais originários do centro pneumotáxico.

Em seres humanos, o reflexo de Hering-Breuer provavelmente não é ativado até que o volume corrente aumente para valor superior a três vezes o normal (> que cerca de 1,5 litro por movimento respiratório). Portanto, esse reflexo parece ser, sobretudo, mecanismo protetor para evitar a insuflação pulmonar excessiva, e não componente importante no controle normal da ventilação.

CONTROLE DA ATIVIDADE GLOBAL DO CENTRO RESPIRATÓRIO

Até aqui, discutimos os mecanismos básicos indutores da inspiração e da expiração. Entretanto, também é importante conhecer como os sinais de controle respiratório podem aumentar ou diminuir para atender às necessidades ventilatórias do organismo. Por exemplo, durante atividade física intensa, a intensidade de uso do oxigênio (O_2) e de formação do dióxido de carbono (CO_2) tem elevações frequentes de até 20 vezes o normal, exigindo elevações proporcionais da ventilação pulmonar. A principal finalidade do restante deste Capítulo é discutir esse controle da ventilação, de acordo com as necessidades respiratórias do organismo.

CONTROLE QUÍMICO DA RESPIRAÇÃO

O objetivo fundamental da respiração é manter concentrações apropriadas de O_2, de CO_2 e de íons hidrogênio nos tecidos. Dessa forma, é extremamente adequado que a atividade respiratória seja muito responsiva às alterações de cada um desses elementos.

O excesso de CO_2 ou de íons hidrogênio no sangue atua basicamente de forma direta sobre o centro respiratório, gerando grande aumento da intensidade dos sinais motores inspiratórios e expiratórios para os músculos respiratórios.

O O_2, por sua vez, não apresenta efeito *direto* significativo sobre o centro respiratório no controle da respiração. Ao contrário, esse elemento atua quase exclusivamente sobre os *quimiorreceptores* periféricos situados nos *corpos carotídeos* e *aórticos*, e esses *quimiorreceptores,* por sua vez, transmitem sinais neurais adequados ao centro respiratório, para o controle da respiração.

CONTROLE QUÍMICO DIRETO DA ATIVIDADE DO CENTRO RESPIRATÓRIO PELO CO2 E PELOS ÍONS HIDROGÊNIO

Área Quimiossensível do Centro Respiratório por Baixo da Superfície Ventral do Bulbo. Discutimos principalmente três áreas do centro respiratório: o grupo respiratório dorsal de neurônios, o grupo respiratório ventral e o centro pneumotáxico. Acredita-se que nenhuma dessas áreas seja diretamente influenciada pelas variações da concentração sanguínea de CO_2 ou de íons

hidrogênio. Em vez disso, existe outra área neural, a *área quimiossensível*, mostrada na **Figura 42-2**, situada bilateralmente, que se encontra a apenas 0,2 milímetro da superfície ventral do bulbo. Essa área é muito sensível às alterações sanguíneas da Pco_2 ou da concentração dos íons hidrogênio. Tal área, por sua vez, estimula outras porções do centro respiratório.

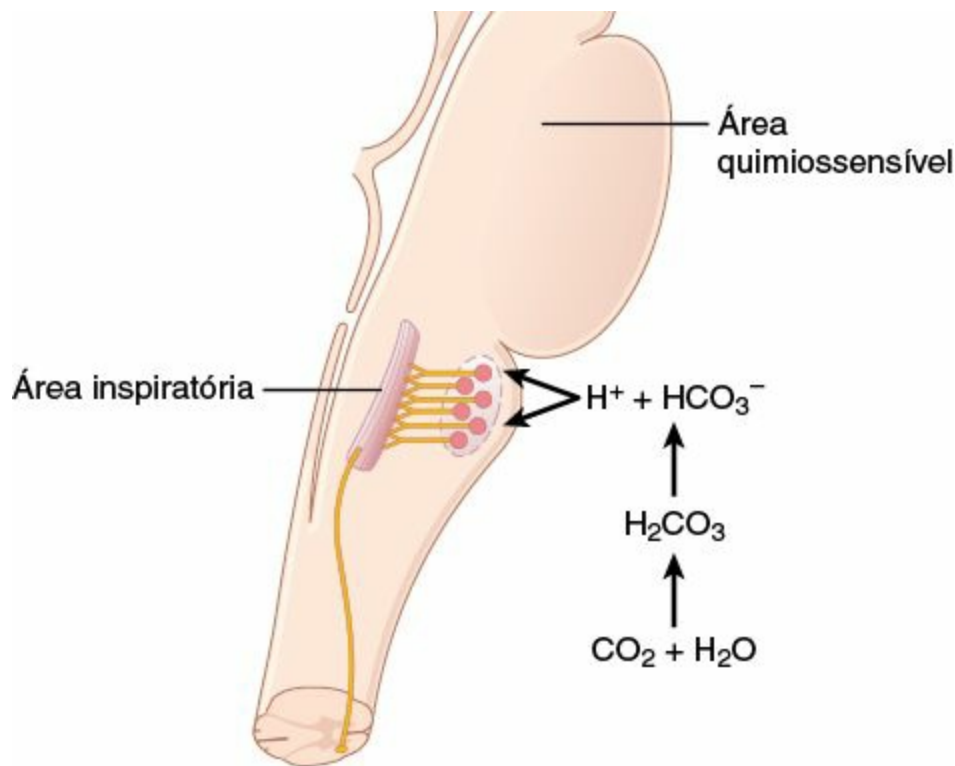



Figura 42-2. Estimulação da área *inspiratória do tronco cerebral* por sinais provenientes da área *quimiossensível* localizada bilateralmente no bulbo, que se encontra a, apenas, fração de milímetro da superfície bulbar ventral. Observe também que os íons hidrogênio estimulam a área quimiossensível, mas o dióxido de carbono, no líquido, dá origem à grande parte dos íons hidrogênio.

Excitação dos Neurônios Quimiossensíveis pelos Íons Hidrogênio como o Provável Estímulo Primário

Os neurônios sensoriais na área quimiossensível são particularmente estimulados pelos íons hidrogênio; na verdade, acredita-se que esses íons possam representar o único estímulo direto relevante para esses neurônios. Contudo, os íons hidrogênio não atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade. Por essa razão, as alterações da concentração sanguínea de tais íons têm efeito consideravelmente menor na estimulação dos neurônios quimiossensíveis, em comparação com as alterações do CO_2 sanguíneo, embora se acredite que o CO_2 estimule esses neurônios, de forma secundária, por meio da variação da concentração de íon hidrogênio, conforme descrito na próxima seção.

O CO2 Estimula a Área Quimiossensível

Embora o CO_2 apresente pequeno efeito direto sobre a estimulação dos neurônios na área quimiossensível, ele tem efeito indireto potente. Tal função ocorre mediante reação com a água dos tecidos, de modo a formar o ácido carbônico que se dissocia em íons hidrogênio e íons bicarbonato; os íons hidrogênio, então, exercem intenso efeito estimulatório direto sobre a respiração. Essas reações encontram-se ilustradas na **Figura 42-2**.

Então, por que o CO_2 sanguíneo tem efeito mais potente na estimulação dos neurônios quimiossensíveis em comparação com os íons hidrogênio sanguíneos? Isso se deve à baixa permeabilidade da barreira hematoencefálica aos íons hidrogênio e à alta permeabilidade ao CO_2 que atravessa a barreira como se ela não existisse. Portanto, sempre que a Pco_2 sanguínea aumenta, também a Pco_2 se eleva no líquido intersticial do bulbo e no líquido cefalorraquidiano. Em ambos os líquidos, o CO_2 reage imediatamente com a água, para formar novos íons hidrogênio. Dessa forma, paradoxalmente, são liberados mais íons hidrogênio na área sensorial quimiossensível respiratória do bulbo, quando se aumenta a concentração sanguínea do CO_2 do que quando há elevação da concentração sanguínea dos íons hidrogênio. Por esse motivo, a atividade do centro respiratório tem elevação muito intensa por meio das alterações no CO_2 sanguíneo, fato este que discutiremos, posteriormente, do ponto de vista quantitativo.

Efeito Estimulatório Reduzido do CO2 após os Primeiros 1 a 2 Dias. A excitação do centro respiratório pelo CO_2 é notável nas primeiras horas após o aumento desse elemento no sangue, mas declina gradativamente em 1 a 2 dias subsequentes, reduzindo o efeito inicial para cerca de um quinto. Parte desse declínio se origina do reajuste renal da concentração de íon hidrogênio no sangue circulante de volta à normalidade, após a elevação da sua concentração resultante do aumento inicial pelo CO_2. Os rins executam esse reajuste mediante o aumento do bicarbonato sanguíneo que se une aos íons hidrogênio, no sangue e no líquido cefalorraquidiano, para reduzir a concentração desses íons. De maior relevância, entretanto, os íons bicarbonato também se difundem, lentamente, em algumas horas, através das barreiras hematoencefálica e hematoliquórica e se combinam diretamente com os íons hidrogênio adjacentes aos neurônios respiratórios, reduzindo, dessa forma, o montante dos íons hidrogênio no nível próximo da normalidade. Portanto, a variação da concentração sanguínea do CO_2 exerce potente efeito *agudo* sobre o controle da atividade respiratória, mas somente fraco efeito *crônico*, após a adaptação de alguns dias.

Efeitos Quantitativos da Pco2 do Sangue e da Concentração Sanguínea dos Íons Hidrogênio sobre a Ventilação Alveolar

No âmbito quantitativo, a **Figura 42-3** mostra os efeitos aproximados da Pco_2 sanguínea e do pH sanguíneo (que corresponde à medida logarítmica inversa da concentração de íons hidrogênio) sobre

a ventilação alveolar. Observe particularmente o aumento bastante acentuado da ventilação, causado por elevação da Pco_2, *no limite normal*, entre 35 e 75 mmHg, o que demonstra o extraordinário efeito das alterações do CO_2 sobre o controle da respiração. Em contrapartida, a alteração da respiração no limite normal do pH sanguíneo entre 7,3 e 7,5 é um décimo menor.

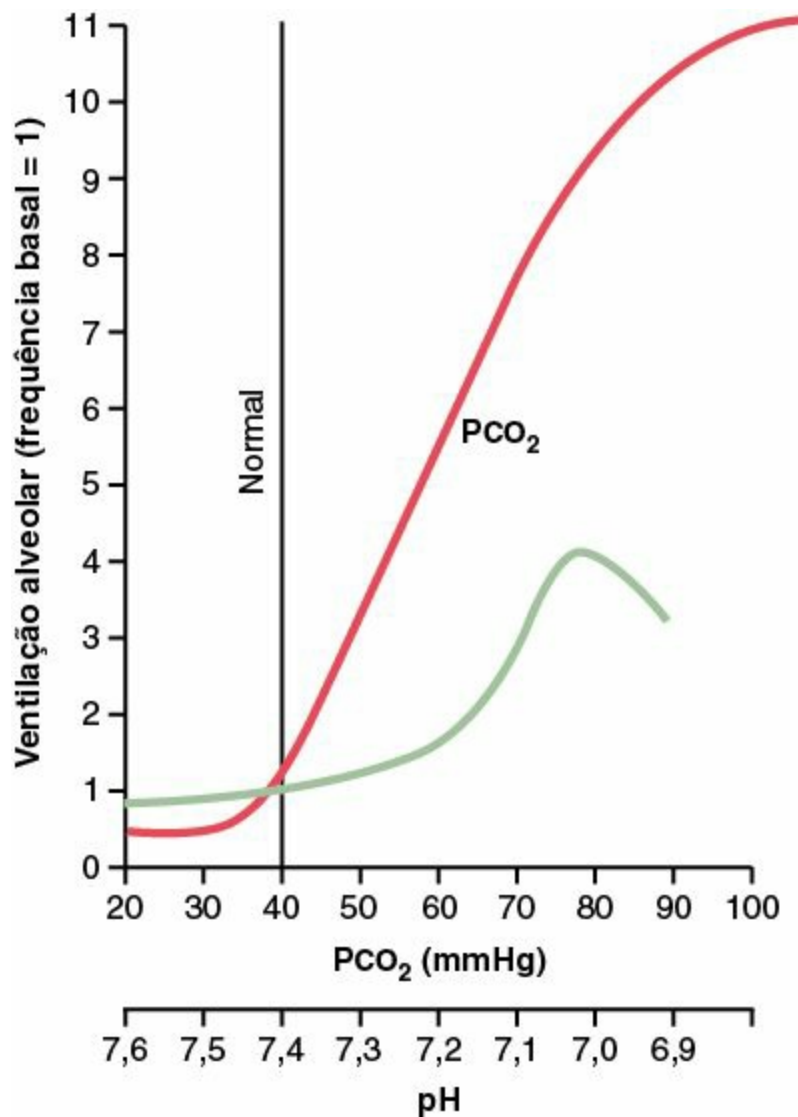



Figura 42-3. Efeitos do aumento da Pco_2 sanguínea arterial e da redução do pH arterial (concentração elevada de íons hidrogênio) na ventilação alveolar.

Alterações do O2 Apresentam Pouco Efeito Direto sobre o Controle do Centro Respiratório

As modificações da concentração de O_2 quase não têm efeito *direto* sobre o centro respiratório, a ponto de alterar o controle respiratório (embora tais modificações tenham efeito indireto, atuando por meio dos quimiorreceptores periféricos, conforme descrito na próxima seção).

Aprendemos no Capítulo 41 que o sistema tampão hemoglobina-O_2 distribui quantidades quase normais de O_2 aos tecidos, mesmo quando a Po_2 pulmonar se altera de 60 para até 1.000 mmHg. Portanto, exceto sob condições especiais, ainda pode ocorrer a distribuição adequada de O_2, apesar

das alterações da ventilação pulmonar que varia de valores ligeiramente abaixo da metade normal até 20 ou mais vezes o normal. Isso não é verdade para o CO_2, já que tanto a Pco_2 sanguínea quanto a tecidual se alteram inversamente com a frequência da ventilação pulmonar; assim, os processos de evolução animal fizeram com que o CO_2 seja principal controlador da respiração, e não o O_2.

Contudo, em condições especiais de dano tecidual por falta de O_2, o corpo tem mecanismo específico de controle respiratório, localizado nos quimiorreceptores periféricos, externamente ao centro respiratório do cérebro; esse mecanismo entra em ação quando ocorre queda intensa do O_2 sanguíneo, principalmente com a Po_2 abaixo de 70 mmHg, como descrito na próxima seção.

SISTEMA QUIMIORRECEPTOR PERIFÉRICO PARA O CONTROLE DA ATIVIDADE RESPIRATÓRIA — O PAPEL DO OXIGÊNIO NO CONTROLE RESPIRATÓRIO

Além do controle da atividade respiratória pelo centro respiratório, ainda existe outro mecanismo disponível para o controle da respiração. Esse mecanismo é o *sistema quimiorreceptor periférico*, ilustrado na **Figura 42-4**. Em diversas áreas externas do cérebro, existem receptores químicos neurais específicos que recebem o nome de *quimiorreceptores*. Tais receptores são especialmente relevantes para a detecção de variações sanguíneas do O_2, embora também respondam em menor grau às alterações das concentrações do CO_2 e dos íons hidrogênio. Os quimiorreceptores transmitem sinais neurais para o centro respiratório encefálico, para ajudar a regular a atividade respiratória.

Grande parte dos quimiorreceptores está situada nos *corpos carotídeos*. Entretanto, alguns deles também se encontram nos *corpos aórticos*, mostrados na parte inferior da **Figura 42-4**, e pouquíssimos deles estão presentes em qualquer outro local, associados a outras artérias das - regiões torácica e abdominal.

Os *corpos carotídeos* estão localizados, bilateralmente, nas bifurcações das artérias carótidas comuns. As fibras nervosas aferentes desses corpos cursam pelos nervos de Hering e, em seguida, para os *nervos glossofaríngeos* e para a área respiratória dorsal do bulbo. Os *corpos aórticos* estão situados ao longo do arco da aorta; as fibras aferentes neurais desses corpos cursam pelos nervos *vagos*, também rumo à área respiratória dorsal do bulbo.

Cada um dos corpos quimiorreceptores recebe sua própria irrigação sanguínea, por meio de artéria diminuta, diretamente a partir do tronco arterial adjacente. Além disso, o fluxo sanguíneo por esses corpos é extremamente alto, 20 vezes o peso dos próprios corpos, a cada minuto. Portanto, a porcentagem de O_2 removido do fluxo sanguíneo é praticamente zero, o que significa que *os quimiorreceptores sempre são expostos ao sangue arterial*, e não ao sangue venoso, e seus valores de Po_2 são os valores de Po_2 arterial.

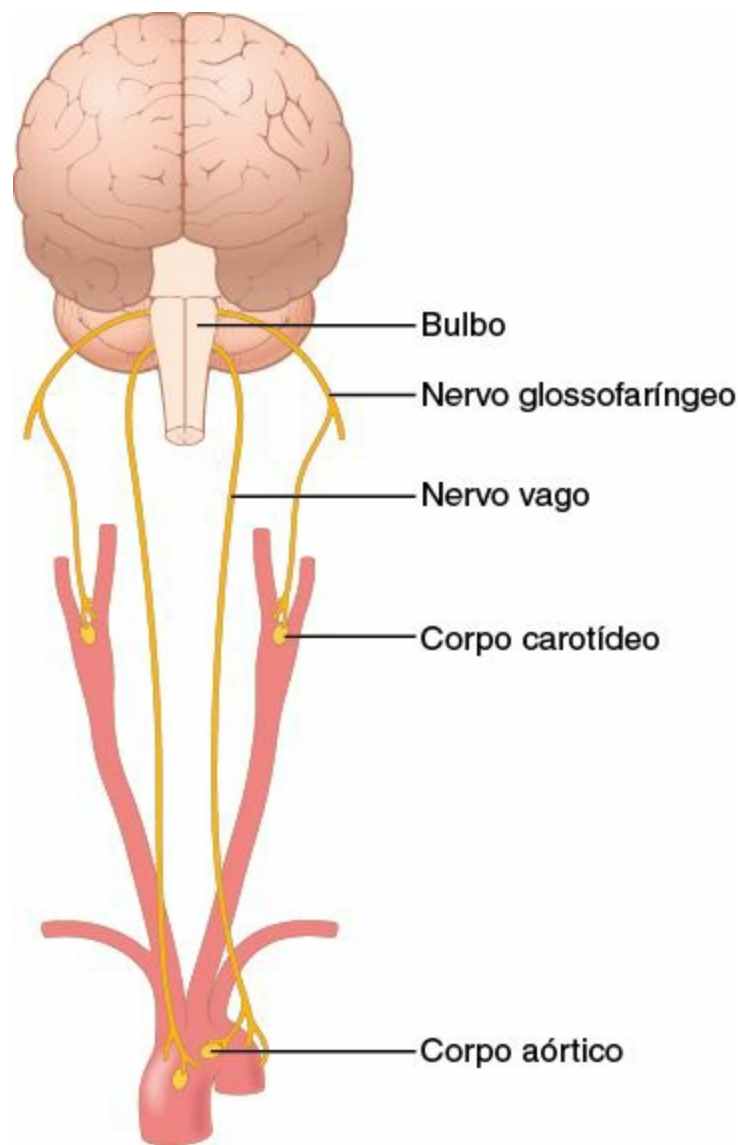



Figura 42-4. Controle respiratório promovido pelos quimiorreceptores periféricos nos corpos carotídeo e aórtico.

Redução do Oxigênio Arterial Estimula os Quimiorreceptores. Quando a concentração de O_2 no sangue arterial baixa até menos que a normal, os quimiorreceptores são intensamente estimulados. Esse efeito se encontra ilustrado na **Figura 42-5**, que exibe o efeito dos diferentes níveis da Po_2 *arterial* sobre a frequência dos impulsos nervosos do corpo carotídeo. Observe que a frequência dos impulsos é particularmente sensível às alterações da Po_2 arterial situadas entre 60 e 30 mmHg, faixa de variação onde a saturação de hemoglobina com o O_2 diminui rapidamente.

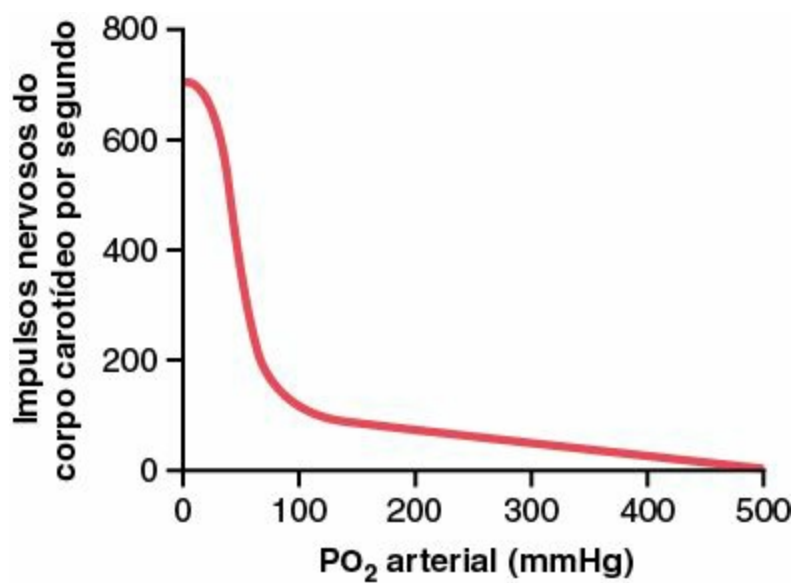



Figura 42-5. Efeito da Po_2 arterial sobre a frequência de disparos neurais do corpo carotídeo.

Aumento da Concentração de Dióxido de Carbono e de Íons Hidrogênio Estimula os Quimiorreceptores. O aumento da concentração de CO_2 ou de íons hidrogênio também estimula os quimiorreceptores e, dessa forma, intensifica indiretamente a atividade respiratória. Contudo, os efeitos diretos de ambos os fatores sobre o centro respiratório são mais potentes que seus efeitos mediados pelos quimiorreceptores (cerca de sete vezes mais intensos). Todavia, existe diferença entre os efeitos periféricos e centrais do CO_2: a estimulação, por meio dos quimiorreceptores periféricos ocorre com rapidez cinco vezes maior que a estimulação central, assim esses quimiorreceptores podem ser particularmente importantes no aumento da velocidade da resposta ao CO_2, no início da atividade física.

Mecanismo Básico de Estimulação dos Quimiorreceptores pela Deficiência de O2. Os meios exatos pelos quais a baixa Po_2 estimula as terminações nervosas nos corpos carotídeos e aórticos ainda não estão esclarecidos. No entanto, esses corpos têm múltiplas células de tipo altamente glandular-*like* características, denominadas *células glomosas*, que fazem sinapse direta ou indireta com as terminações nervosas. As evidências atuais sugerem que essas células glomosas atuam como quimiorreceptores e, então, estimulam as terminações nervosas (**Figura 42-6**). As células glomosas apresentam canais de potássio sensíveis ao O_2 que são inativados quando os valores sanguíneos de Po_2 diminuem de forma importante. Essa inativação provoca a despolarização das células, o que, por sua vez, abre os canais de cálcio ativados por voltagem e eleva a concentração intracelular de íons cálcio. Esse aumento nos íons cálcio estimula a liberação de um neurotransmissor, ativando os neurônios aferentes, que enviam sinais ao sistema nervoso central e estimulam a respiração. Embora estudos anteriores sugerissem que a dopamina e a acetilcolina poderiam ser os principais neurotransmissores, investigações mais recentes sugerem que, durante a hipoxia, o neurotransmissor excitador-chave liberado pelas células glomosas do corpo carotídeo

poderia ser a adenosina trifosfato.

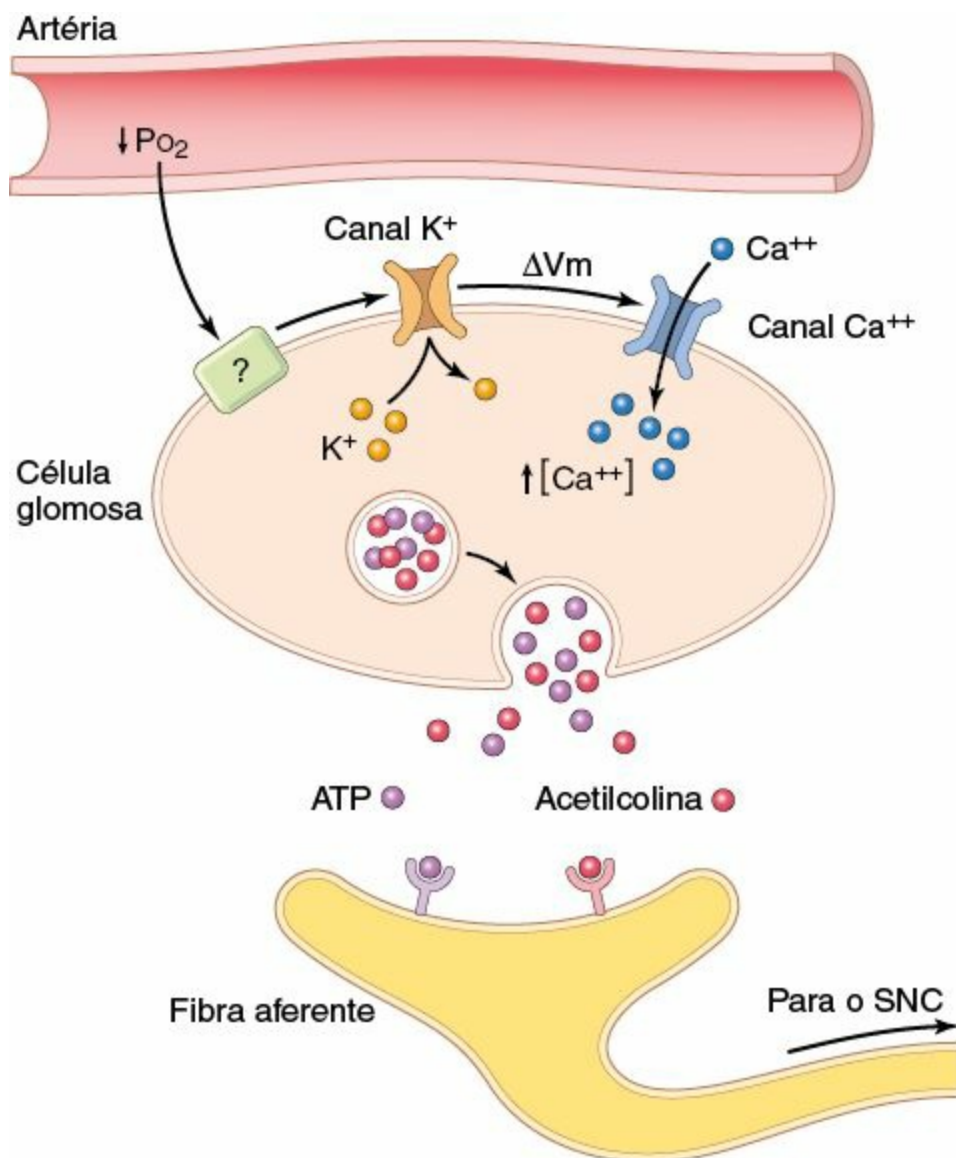



Figura 42-6. Detecção de oxigênio pelas células glomosas do corpo carotídeo. Quando o valor de Po_2 diminui para menos de cerca de 60 mmHg, os canais de potássio encerram, o que provoca uma despolarização celular, com a abertura dos canais de cálcio e o aumento da concentração de íons cálcio citosólicos. Isso estimula a liberação de transmissores (provavelmente, o mais importante é o ATP), ativando as fibras aferentes que emitem sinais ao sistema nervoso central *(SNC)* e estimulam a respiração. Os mecanismos, em virtude dos quais valores baixos de Po_2 influenciam na atividade dos canais de potássio, não são ainda claros. DV_m, alterações no potencial de membrana.

O Efeito da Po2 Arterial Baixa para Estimular a Ventilação Alveolar Quando as Concentrações Arteriais de CO2 e de Íons Hidrogênio Permanecem Normais

A **Figura 42-7** mostra o efeito da baixa Po_2 arterial sobre a ventilação alveolar, quando a Pco_2 e a concentração de íons hidrogênio se mantêm constantes em seus níveis normais. Em outras palavras, essa figura demonstra o estado ativo, apenas, do controle ventilatório decorrente do efeito do baixo teor de O_2 sobre os quimiorreceptores. Essa figura mostra efeito quase nulo sobre a ventilação,

enquanto a Po_2 arterial permanecer superior a 100 mmHg. Entretanto, sob pressões menores que 100 mmHg, a ventilação aproximadamente se duplica, quando a Po_2 arterial declina para 60 mmHg, e pode aumentar por até cinco vezes para valores de Po_2 muito baixos. Sob essas condições, a baixa Po_2 arterial evidentemente controla o processo ventilatório de forma bastante intensa.

Pelo fato de a hipoxia, na ventilação, ser modesta para valores de Po_2 maiores que 60 a 80 mmHg, a Pco_2 e a resposta do íon hidrogênio são, sobretudo, as responsáveis pela regulação da ventilação em seres humanos saudáveis que se encontram em locais ao nível do mar.

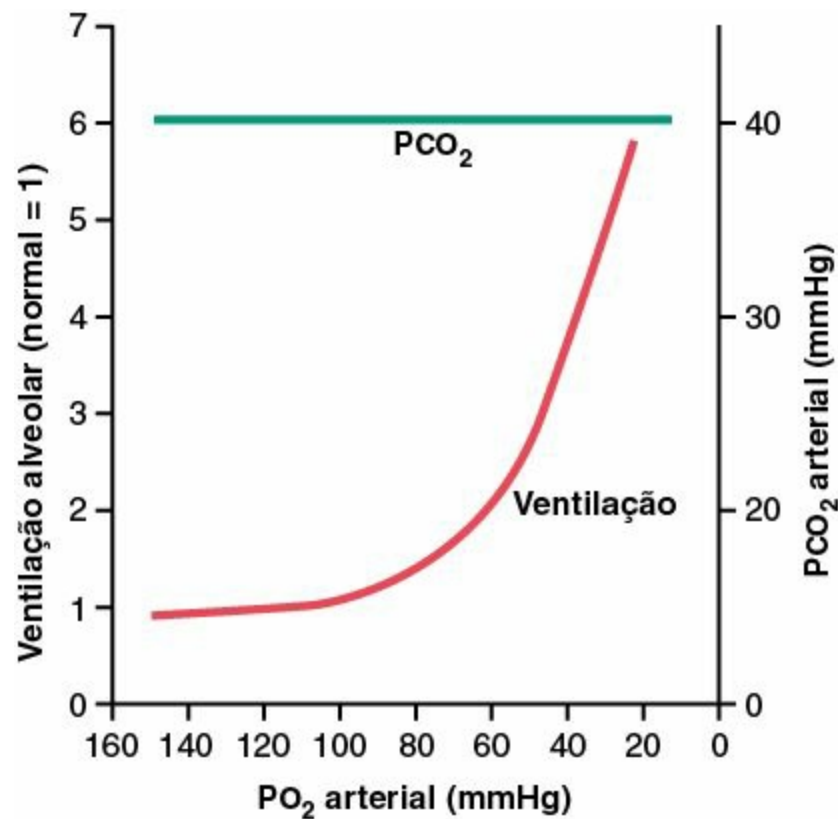



Figura 42-7. A curva inferior demonstra o efeito de diferentes níveis da Po_2 arterial sobre a ventilação alveolar, mostrando aumento por seis vezes da ventilação, à medida que a Po_2 diminui de 100 mmHg (nível normal) para 20 mmHg. A linha superior demonstra a manutenção da Pco_2 arterial em nível constante, durante as medidas desse estudo; o pH também se manteve constante.

Estimulação Ainda Maior da Respiração pela Inalação Crônica de Baixos Níveis de Oxigênio — O Fenômeno de "Aclimatação"

Os alpinistas verificaram que, ao escalarem a montanha lentamente, durante alguns dias e não apenas por algumas horas, apresentavam respiração muito mais profunda e, consequentemente, conseguiam suportar concentrações bem mais baixas de O_2 atmosférico, em comparação à rápida escalada. Esse fenômeno recebe o nome de *aclimatação*.

A causa da aclimatação se deve ao fato de que, em 2 ou 3 dias, o centro respiratório no tronco cerebral perde cerca de 80% de sua sensibilidade às alterações da Pco_2 e dos íons hidrogênio. Em

decorrência, a eliminação ventilatória do excesso de CO_2, que inibiria o aumento na frequência respiratória, em condições normais não ocorre e, consequentemente, baixos teores de O_2 podem conduzir o sistema respiratório a níveis muito mais altos de ventilação alveolar do que sob condições agudas. Em vez do possível aumento de 70%, na ventilação, após a exposição aguda a baixos teores de O_2, a ventilação alveolar frequentemente aumenta por 400% a 500%, depois de 2 a 3 dias de redução dos níveis desse gás; isso, por sua vez, colabora imensamente com o suprimento adicional de O_2 aos alpinistas.

Efeitos Combinados da Pco2, do pH e da Po2 sobre a Ventilação Alveolar

A **Figura 42-8** mostra rápida visão global do modo de influência dos fatores químicos reunidos Po_2, Pco_2 e pH sobre a ventilação alveolar. Para compreender esse diagrama, observe primeiro as quatro curvas de coloração vermelha. Essas curvas foram registradas com diferentes níveis da Po_2 arterial — 40, 50, 60 e 100 mmHg. Para cada uma dessas curvas, o nível da Pco_2 foi modificado em escala crescente de valores. Assim, essa "família" de curvas vermelhas representa os efeitos combinados da Pco_2 e da Po_2 alveolares sobre a ventilação.

Agora observe as curvas verdes. Enquanto as curvas vermelhas foram medidas no pH sanguíneo de 7,4, as verdes foram no pH de 7,3. Dessa forma, temos duas famílias de curvas representando os efeitos combinados da Pco_2 e da Po_2 sobre a ventilação, para dois valores distintos de pH. Não obstante, outras famílias de curvas seriam deslocadas para a direita, com pH mais altos e à esquerda com pH mais baixos. Portanto, por meio desse diagrama, é possível predizer o nível de ventilação alveolar com relação a quase todas as combinações de Pco_2 alveolar, da Po_2 alveolar e do pH arterial.

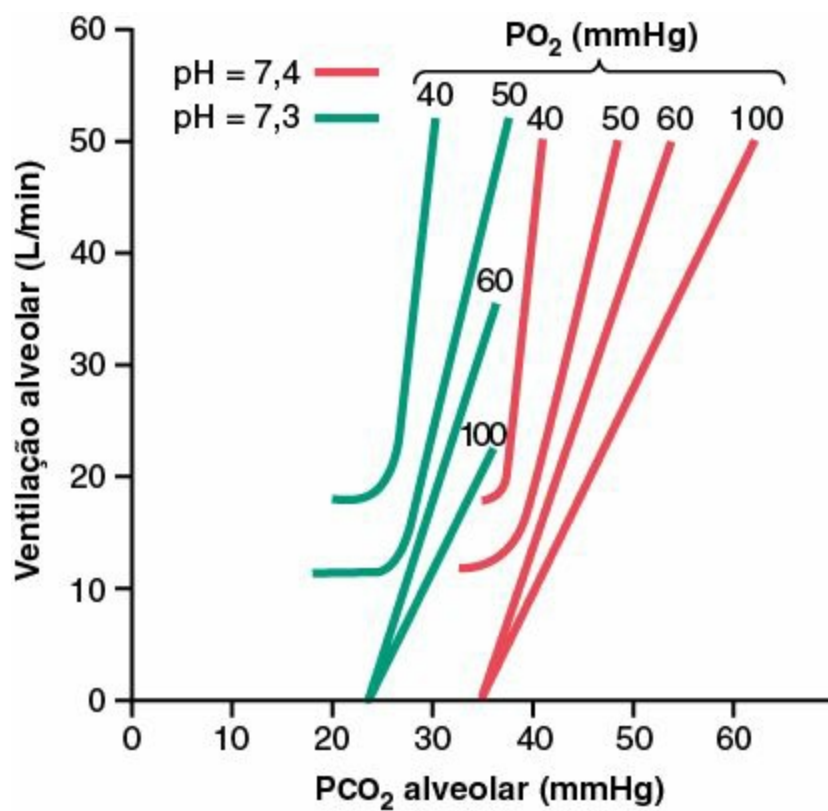



Figura 42-8. Diagrama misto exibindo os efeitos inter-relacionados da Pco_2, da Po_2 e do pH sobre a ventilação alveolar. (*Dados de Cunningham DJC, Lloyd BB: The Regulation of Human Respiration. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.*)

REGULAÇÃO DA RESPIRAÇÃO DURANTE O EXERCÍCIO

Na atividade física vigorosa, o consumo de O_2 e a formação de CO_2 podem aumentar por até 20 vezes. Contudo, no atleta saudável, como ilustrado na **Figura 42-9**, a ventilação alveolar costuma aumentar quase que proporcionalmente à elevação do nível do metabolismo de O_2. A Po_2, a Pco_2 e o pH arteriais permanecem *quase precisamente normais*.

Ao tentar analisar a causa do aumento na ventilação, durante a atividade física, fica-se induzido a atribuir tal aumento às elevações sanguíneas do CO_2 e dos íons hidrogênio, somadas à redução do O_2 sanguíneo. No entanto, essa atribuição é questionável, pois as medidas da Pco_2, do pH e da Po_2 arteriais revelam que nenhum desses valores se altera de forma significativa durante a atividade física; assim, nenhum deles fica suficientemente anormal para estimular a respiração de modo tão vigoroso como observado durante exercícios vigorosos. Assim, o que causa a intensa ventilação durante a atividade física? Pelo menos um efeito parece ser predominante. Acredita-se que o encéfalo, durante a transmissão de impulsos nervosos para os músculos participantes da atividade física, transmita ao mesmo tempo impulsos colaterais para o tronco cerebral, para estimular o centro respiratório. Essa ação é análoga à estimulação do centro vasomotor do tronco cerebral durante a atividade física indutora de aumento simultâneo na pressão arterial.

Na verdade, quando a pessoa começa a se exercitar, grande parte do aumento global da ventilação

se inicia, imediatamente, com o começo da atividade física, antes que qualquer substância química sanguínea tenha tido tempo de se alterar. É provável que a maior parte do aumento da respiração se origine de sinais neurogênicos, transmitidos diretamente ao centro respiratório do tronco cerebral ao mesmo tempo que sinais neurais se dirigem aos músculos corporais para promoção da contração muscular.

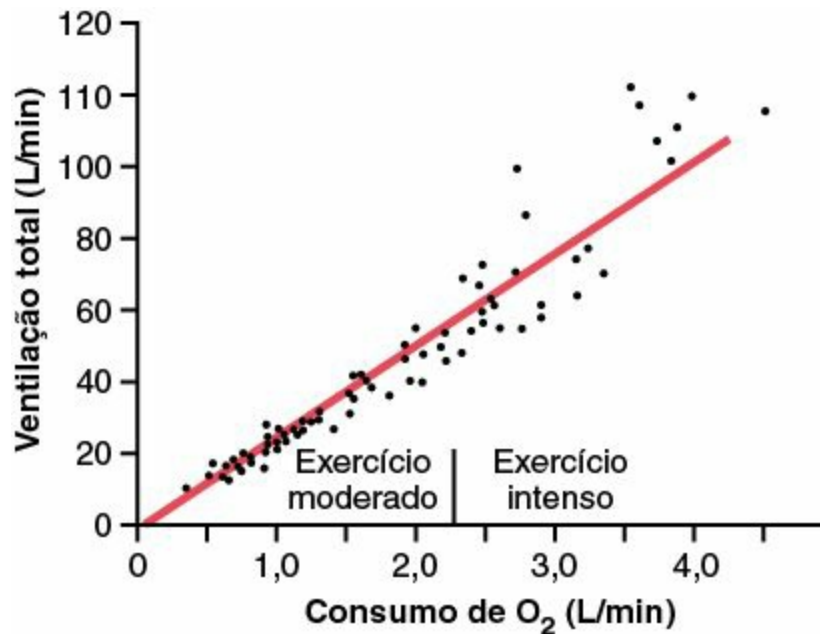



Figura 42-9. Efeito do exercício físico sobre o consumo de oxigênio e a frequência ventilatória. *(De Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, III: Charles C Thomas, 1950.)*

Interrelação entre Fatores Químicos e Neurais no Controle da Respiração, Durante o Exercício. Quando a pessoa se exercita, sinais neurais diretos, presumivelmente, estimulam o centro respiratório em nível *quase* apropriado para suprir o O_2 extra requerido para a atividade física e para remover o CO_2 adicional. Ocasionalmente, entretanto, os sinais do controle respiratório neural são muito intensos ou muito débeis. Nesse caso, os fatores químicos desempenham papel significativo na realização do ajuste final da respiração, necessário para manter as concentrações de O_2, de CO_2 e de íons hidrogênio dos líquidos corporais o mais próximo possível da normalidade.

Esse processo é ilustrado na **Figura 42-10**: a curva inferior mostra as alterações na ventilação alveolar durante 1 minuto de atividade física e a curva superior ilustra as alterações da Pco_2 arterial. Observe que, no início da atividade física, a ventilação alveolar aumenta quase instantaneamente, sem a elevação inicial na Pco_2 arterial. De fato, esse aumento da ventilação costuma ser amplo o suficiente a ponto de *diminuir* efetivamente a Pco_2 arterial abaixo da normal, conforme mostrado na figura. O fator presumido para que a ventilação tome a dianteira do aumento de CO_2 sanguíneo está no fato de o sistema nervoso central realizar estimulação "antecipatória" da respiração, no início da atividade física, provocando ventilação alveolar extra antes de ela ser necessária. Contudo, após

cerca de 30 a 40 segundos, a quantidade de CO_2 liberada no sangue a partir dos músculos ativos se iguala aproximadamente ao aumento da frequência da ventilação, e a Pco_2 arterial retorna basicamente ao normal mesmo com o prosseguimento da atividade física, conforme ilustrado no término do período de um minuto da atividade, na figura.

A **Figura 42-11** resume o controle da respiração durante a atividade física em outro aspecto, ou seja, de forma mais quantitativa. A curva inferior dessa figura revela o efeito de diferentes níveis da Pco_2 arterial sobre a ventilação alveolar, quando o corpo se encontra em repouso, ou seja, não submetido à prática de exercícios. A curva superior exibe o desvio aproximado dessa curva ventilatória, causado pelo controle neurogênico do centro respiratório que ocorre durante a atividade física intensa. Os pontos indicados nas duas curvas demonstram a Pco_2 arterial primeiro no estado de repouso e, em seguida, no estado ativo. Observe que em ambos os casos a Pco_2 permanece no nível normal de 40 mmHg. Em outras palavras, o fator neurogênico desvia a curva por cerca de 20 vezes na direção ascendente, assim a ventilação quase se iguala à velocidade de liberação do CO_2, mantendo a Pco_2 arterial próxima a seu valor normal. A curva superior da **Figura 42-11** também mostra que, se durante a atividade física, a Pco_2 arterial não se alterar de seu valor normal de 40 mmHg, ocorrerá efeito estimulatório extra sobre a ventilação, a um valor de Pco_2 maior que 40 mmHg e efeito depressor a um valor de Pco_2 menor que 40 mmHg.

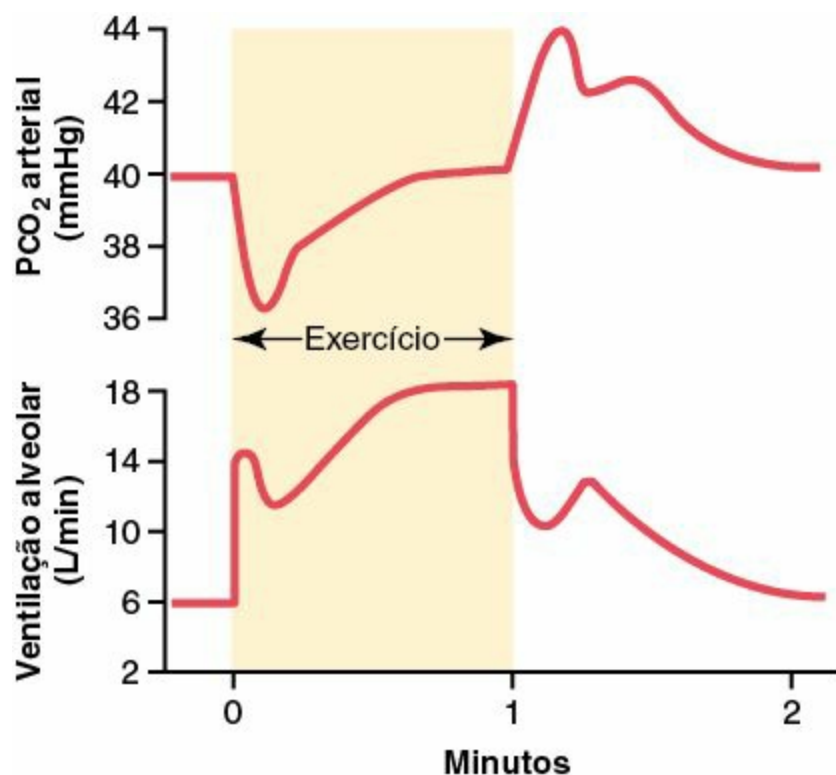



Figura 42-10. Modificações da ventilação alveolar (*curva inferior*) e da Pco_2 arterial (*curva superior*) durante o período de 1 minuto de exercício e, também, após seu término. *(Dados de Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1972.)*

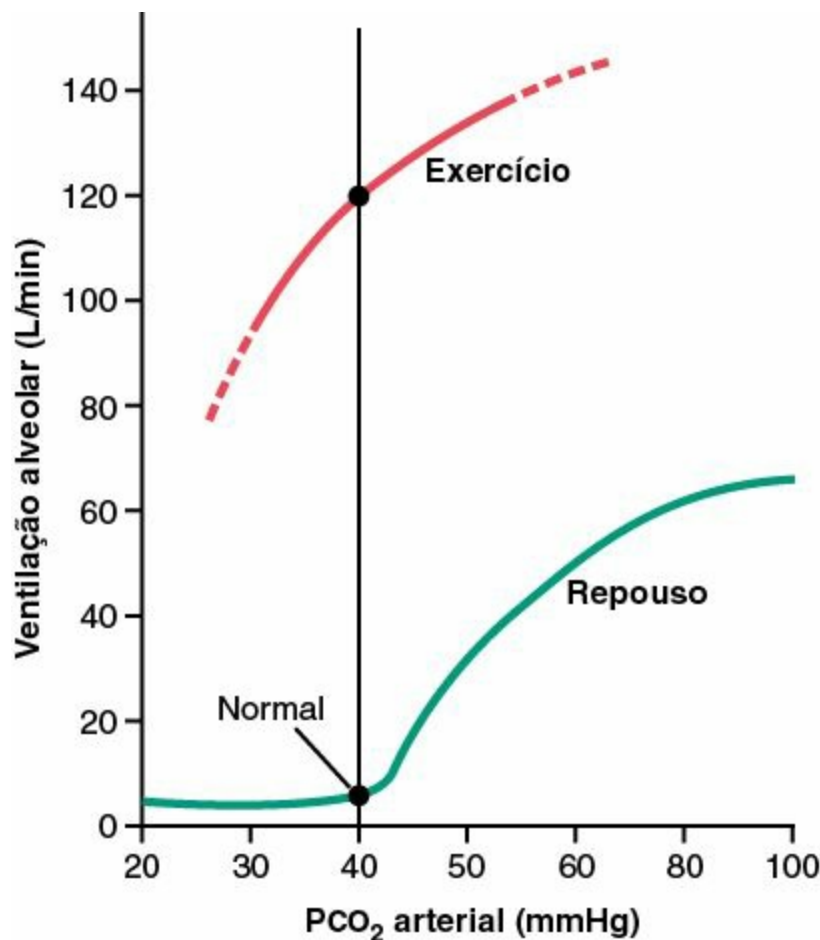



Figura 42-11. Efeito aproximado do exercício máximo em atleta, para desviar a curva de resposta da Pco_2-ventilação alveolar para nível muito mais alto que o normal. O desvio, supostamente causado por fatores neurogênicos, corresponde, quase exatamente, à quantidade certa para manter a Pco_2 arterial ao nível normal de 40 mmHg tanto no estado de repouso quanto durante o exercício intenso.

Controle Neurogênico da Ventilação Durante o Exercício Pode Ser, Em Parte, uma Resposta Aprendida. Muitos experimentos sugerem que a capacidade do encéfalo de desviar a curva de resposta ventilatória durante a prática de exercícios, como mostrado na **Figura 42-11**, seja pelo menos, em parte, resposta *aprendida*. Ou seja, em períodos repetidos de atividade física, o cérebro fica progressivamente mais apto a produzir os sinais apropriados e necessários para manter a Pco_2 sanguínea em seu nível normal. Além disso, existe razão para se acreditar que o córtex cerebral esteja envolvido nesse aprendizado, já que os experimentos que bloqueiam somente o córtex também bloqueiam a resposta aprendida.

Outros Fatores que Influenciam a Respiração

Controle Voluntário da Respiração. Até aqui, discutimos o sistema involuntário de controle da respiração. No entanto, reconhecemos a possibilidade de controle voluntário da respiração, por curtos períodos e, ainda, as possíveis atividades de hiper ou hipoventilação, capazes de provocar sérios distúrbios da Pco_2, do pH e da Po_2 no sangue.

Efeito de Receptores Irritativos as Vias Aéreas. Os epitélios traqueal, brônquicoe bronquiolar são inervados por terminações nervosas sensoriais que recebem o nome de *receptores irritativos pulmonares* e são estimuladas por muitos eventos. Esses receptores iniciam tosse e espirros, conforme discutido no Capítulo 40.

Além disso, podem ocasionar constrição brônquica, em pessoas com doenças como a asma e o enfisema.

Função dos "Receptores J" Pulmonares. Foram descritas algumas terminações nervosas sensoriais nas paredes alveolares, em *justaposição* aos capilares pulmonares — daí o nome "receptores J". Tais receptores são estimulados especialmente em casos de congestão dos capilares pulmonares ou de ocorrência de edema pulmonar, sob condições como a insuficiência cardíaca congestiva. Embora o papel funcional dos receptores J não esteja esclarecido, sua excitação pode gerar a sensação de dispneia.

Edema Cerebral Deprime o Centro Respiratório. A atividade do centro respiratório pode ser deprimida ou até mesmo inativada por edema cerebral agudo resultante de concussão cerebral. Por exemplo, a cabeça pode se chocar contra determinado objeto maciço e, após tal evento, os tecidos cerebrais lesados ficam tumefatos, o que comprime as artérias cerebrais contra a abóbada craniana e, consequentemente, provoca o bloqueio parcial da irrigação sanguínea cerebral.

Ocasionalmente, a depressão respiratória decorrente de edema cerebral, pode ser aliviada de forma temporária por meio da injeção intravenosa de soluções hipertônicas, como solução de manitol muito concentrada. Essas soluções promovem a remoção osmótica de certa quantidade de líquido cerebral, aliviando a pressão intracraniana e restabelecendo, algumas vezes, a respiração em alguns minutos.

Anestesia. Talvez a causa mais prevalente de depressão e parada respiratórias seja a superdosagem de agentes anestésicos ou narcóticos. Por exemplo, o pentobarbital sódico causa depressão consideravelmente maior do centro respiratório em comparação a outros anestésicos, como o halotano. A morfina era utilizada como anestésico, mas atualmente é usada apenas como um fármaco adjunto dos agentes anestésicos, devido à sua intensa depressão do centro respiratório, embora tenha menor capacidade de indução da anestesia do córtex cerebral.

Respiração Periódica. Anormalidade respiratória denominada *respiração periódica* ocorre em várias condições patológicas. A pessoa tem respiração profunda por um curto intervalo de tempo e, em seguida, apresenta respiração superficial ou ausente por intervalo adicional, com repetição frequente desse ciclo. O tipo de respiração periódica, *a respiração de Cheyne-Stokes*, se caracteriza por movimento respiratório lento crescente e decrescente, que ocorre a cada 40 a 60 segundos, como ilustrado na **Figura 42-12**.

Figura 42-12. Respiração de Cheyne-Stokes, mostrando a modificação da Pco_2 no sangue pulmonar (*linha vermelha*) e as mudanças tardias da Pco_2 dos líquidos do centro respiratório (*linha azul*).

Mecanismo Básico da Respiração de Cheyne-Stokes. A causa fundamental dessa respiração é a seguinte: quando a pessoa respira excessivamente, promovendo a remoção de grande quantidade do CO_2 do sangue pulmonar e aumento simultâneo do O_2 sanguíneo, levam-se alguns segundos para que o sangue pulmonar (fruto da troca gasosa) possa ser transportado para o cérebro e iniba a ventilação excessiva. Nesse momento, a pessoa já hiperventilou por alguns segundos adicionais. Portanto, quando o sangue hiperventilado finalmente chega ao centro respiratório cerebral, esse centro vem a ficar muito deprimido, momento no qual, se inicia o ciclo

oposto, ou seja, a quantidade do CO_2 aumenta e a do O_2 diminui nos alvéolos. Novamente, demoram alguns segundos antes que o encéfalo consiga responder a essas novas alterações. Quando responde, a pessoa respira, com dificuldade, mais uma vez e o ciclo se repete.

A causa básica da respiração de Cheyne-Stokes ocorre em qualquer indivíduo. Contudo, sob condições normais, esse mecanismo é muito "amortecido", ou seja, os líquidos do sangue e as áreas de controle do centro respiratório contêm grande quantidade de CO_2 e de O_2 dissolvidos e quimicamente ligados. Por conseguinte, os pulmões normalmente não costumam ser capazes de aumentar o CO_2 extra ou deprimir o O_2 suficientemente, em alguns segundos, a ponto de induzir ao próximo ciclo da respiração periódica. Em duas condições isoladas, no entanto, os fatores de amortecimento podem ser superados, dando lugar à respiração de Cheyne-Stokes:

1. Quando *ocorre retardo prolongado do transporte de sangue dos pulmões ao cérebro*, as trocas de CO_2 e O_2, nos alvéolos, podem ter continuidade por mais tempo, alguns segundos a mais, que o usual. Sob tais condições, as capacidades de armazenamento dos alvéolos e do sangue pulmonar para esses gases são excedidas; nesse caso, após mais alguns segundos, a pulsão (*drive*) respiração fica extrema, dando início à respiração de Cheyne-Stokes. Esse tipo de respiração de Cheyne-Stokes acontece, com frequência, em pacientes com *insuficiência cardíaca grave*, pois o fluxo sanguíneo fica lento, retardando o transporte dos gases sanguíneos dos pulmões para o cérebro. De fato, nos pacientes com insuficiência cardíaca crônica, a respiração de Cheyne-Stokes pode ocorrer algumas vezes, de forma intermitente, durante meses.
2. A segunda causa da respiração de Cheyne-Stokes é o *aumento do feedback negativo* nas áreas de controle respiratório. Isso significa que a alteração do CO_2 ou do O_2 sanguíneo provoca variação muito maior da ventilação do que o normal. Por exemplo, em vez da ocorrência de aumento normal de 2 a 3 vezes da ventilação, quando a Pco_2 aumenta por 3 mmHg, a mesma elevação de 3 mmHg pode aumentar a ventilação por 10 a 20 vezes. Nesse momento, a tendência do *feedback* neural para a respiração periódica é forte o suficiente a ponto de provocar a respiração de Cheyne-Stokes, sem atraso extra do fluxo sanguíneo entre os pulmões e o cérebro. Esse tipo de respiração de Cheyne-Stokes ocorre principalmente em pacientes com *dano nos centros respiratórios do cérebro*. Muitas vezes a lesão cerebral impede completamente o controle respiratório por alguns segundos; em seguida, um intenso aumento adicional no CO_2 sanguíneo retoma esse controle com grande força. A respiração de Cheyne-Stokes desse tipo é frequentemente prelúdio de óbito por disfunção cerebral.

Os registros típicos das alterações na Pco_2 dos centros pulmonar e respiratório, durante a respiração de Cheyne-Stokes estão ilustrados na **Figura 42-12**. Observe que a alteração da Pco_2 do sangue pulmonar ocorre *antes* da Pco_2 dos neurônios respiratórios. Entretanto, a profundidade da respiração corresponde à Pco_2 no cérebro, e não à Pco_2 no sangue pulmonar, onde a ventilação está ocorrendo.

Apneia do Sono

O termo *apneia* significa ausência de respiração espontânea. Durante o período de sono normal, ocorrem apneias ocasionais. No entanto, em indivíduos acometidos pela *apneia do sono*, a frequência e a duração são bastante elevadas, com episódios de 10 segundos ou mais e ocorrendo 300 a 500 vezes por noite. As apneias do sono podem ser causadas por obstrução das vias aéreas superiores, especialmente da faringe, ou por comprometimento do controle respiratório do sistema nervoso central.

Apneia Obstrutiva do Sono É Causada pelo Bloqueio das Vias Aéreas Superiores. Os músculos da faringe normalmente mantêm essa passagem aberta, permitindo o fluxo de ar para dentro dos pulmões durante a inspiração. Durante o sono, esses músculos costumam relaxar, mas a passagem das vias aéreas permanece aberta o suficiente para permitir o fluxo adequado do ar. Alguns indivíduos têm a passagem particularmente estreita, e o relaxamento desses músculos, durante o sono, leva ao fechamento completo da faringe, impedindo o fluxo do ar para os pulmões.

Em indivíduos acometidos de apneia do sono, ocorre forte *respiração sonora* (com roncos) e *laboriosa* imediatamente após adormecerem. O ronco prossegue e frequentemente se torna mais alto, sendo interrompido,

em seguida, por longo período de silêncio, correspondente à ausência da respiração (apneia). Esses períodos de apneia resultam em significativos declínios da Po_2 e aumentos da Pco_2, o que estimula intensamente a respiração. Essa estimulação provoca, por sua vez, tentativas abruptas de movimentos respiratórios, o que culmina em roncos altos e suspiros, seguidos por roncos e episódios repetidos de apneia. Os períodos de apneia e respiração laboriosa repetem-se diversas vezes durante a noite, resultando em sono agitado e fragmentado. Por essa razão, os pacientes com apneia do sono costumam ter *sonolência* excessiva durante o dia, bem como outros distúrbios, incluindo atividade simpática elevada, frequências cardíacas altas, hipertensão pulmonar e sistêmica, além de risco bastante elevado de doença cardiovascular.

A apneia obstrutiva do sono ocorre mais comumente em indivíduos obesos e mais idosos, que apresentam deposição aumentada de gordura nos tecidos moles da faringe ou compressão desse órgão devido às massas adiposas excessivas no pescoço. Em alguns indivíduos a apneia do sono pode estar associada a algumas condições como obstrução nasal, língua muito grande, tonsilas aumentadas ou determinadas configurações palatinas, responsáveis pelo aumento da resistência ao fluxo de ar para os pulmões durante a inspiração. Os tratamentos mais comuns da apneia obstrutiva do sono incluem: (1) cirurgia para remover o tecido adiposo em excesso na região posterior da garganta (procedimento denominado *uvulopalatofaringoplastia*), retirar tonsilas ou adenoides aumentadas, ou criar abertura na traqueia (traqueostomia), para desviar a via aérea obstruída durante o sono; e (2) ventilação nasal com *pressão aérea positiva contínua* (PAPC).

A Apneia do Sono "Central" Ocorre Quando o Aporte Neural para Músculos Respiratórios É Transitoriamente Abolido. Em alguns indivíduos com apneia do sono, o controle do sistema nervoso central dos músculos ventilatórios pode ter interrupção transitória. Os distúrbios capazes de causar essa interrupção do controle ventilatório, durante o sono, compreendem *dano aos centros respiratórios centrais* ou *anormalidades do aparelho neuromuscular respiratório*. Os pacientes acometidos pela apneia central do sono podem apresentar ventilação reduzida inclusive quando estão acordados, embora se mostrem completamente capazes de ter respiração voluntária normal. Durante o sono, os distúrbios respiratórios, desses pacientes, costumam se agravar, resultando em episódios mais frequentes de apneia. Tais episódios diminuem a Po_2 e aumentam a Pco_2, até atingirem nível crítico, que acaba estimulando a respiração. Essas instabilidades transitórias da respiração produzem sono agitado e características clínicas similares às observadas na apneia obstrutiva do sono.

Em grande parte dos pacientes, a causa da apneia central do sono não é conhecida, embora a instabilidade do controle respiratório possa ser decorrente de acidentes vasculares emcefálicos ou de outros distúrbios que fazem os centros respiratórios cerebrais responderem menos aos efeitos estimulatórios do CO_2 e dos íons hidrogênio. Os pacientes acometidos por essa doença são extremamente sensíveis até a pequenas doses de sedativos ou narcóticos que diminuem, ainda mais, a resposta dos centros respiratórios aos efeitos estimulatórios do CO_2. Os medicamentos estimulantes dos centros respiratórios podem ser úteis algumas vezes, mas a ventilação com PAPC à noite costuma ser necessária.

Em alguns casos, a apneia do sono pode dever-se a uma combinação de mecanismos obstrutivos e centrais. Estima-se que esse tipo "combinado" de apneia do sono represente cerca de 15% dos casos totais desse distúrbio, enquanto a apneia do sono "pura" represente menos de 1% do caos. A causa mais comum de apneia do sono é a obstrução das vias aéreas superiores.

Bibliografia

Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR: Breathing and sleep at high altitude. Respir Physiol Neurobiol 188:233, 2013.

Babb TG: Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. Respir Physiol Neurobiol 189:364, 2013.

Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus, CO_2 homeostasis, and breathing automaticity. J Appl Physiol 105:404, 2008.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? Brain Res 1511:126, 2013.

Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA: Central respiratory chemoreception. J Comp Neurol 518:3883, 2010.

Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. News Physiol Sci 18:23, 2003.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A: Adult obstructive sleep apnoea. Lancet 383:736, 2014.

Konecny T, Kara T, Somers VK: Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. Hypertension 63:203, 2014.

Nurse CA, Piskuric NA: Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. Semin Cell Dev Biol 24:22, 2013.

Plataki M, Sands SA, Malhotra A: Clinical consequences of altered chemoreflex control. Respir Physiol Neurobiol 189:354, 2013.

Prabhakar NR: Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. J Physiol 591:2245, 2013.

Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al: The cellular building blocks of breathing. Compr Physiol 2:2683, 2012.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK: Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. Chest 137:711, 2010.

Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. J Appl Physiol 104:1828, 2008.

CAPÍTULO 43

Insuficiência Respiratória — Fisiopatologia, Diagnóstico, Terapia com Oxigênio

O diagnóstico e o tratamento da maioria dos distúrbios respiratórios dependem muito da compreensão dos princípios fisiológicos básicos da respiração e das trocas gasosas. Algumas doenças respiratórias resultam de ventilação inadequada. Outras resultam de anormalidades no mecanismo de difusão através das membranas pulmonares ou do transporte sanguíneo anormal de gases entre os pulmões e tecidos. A terapia, em geral, é completamente diferente para cada uma dessas doenças, de maneira que não é mais satisfatório o simples diagnóstico de "insuficiência respiratória".

MÉTODOS ÚTEIS PARA O ESTUDO DAS ANORMALIDADES RESPIRATÓRIAS

Em alguns dos Capítulos anteriores, discutimos vários métodos de estudo das anormalidades respiratórias, incluindo a medida da capacidade vital do ar corrente, da capacidade residual funcional, do espaço morto, das derivações fisiológicas e do espaço morto fisiológico. Esta sequência de medidas é apenas parte do armamentário do fisiologista clínico pulmonar. Algumas outras ferramentas são descritas aqui.

ESTUDO DOS GASES E Ph DO SANGUE

As determinações da pressão parcial de oxigênio (Po_2), do dióxido de carbono (CO_2) e do pH sanguíneo estão entre os mais importantes de todos os testes de desempenho pulmonar. Em geral, é importante realizar essas medidas rapidamente para ajudar na determinação da terapia apropriada para a angústia respiratória aguda ou para anormalidades agudas do balanço ácido-base. Foram desenvolvidos os seguintes métodos simples e rápidos para fazer essas medidas em minutos, usando não mais do que algumas gotas de sangue.

Determinação do pH do Sangue. O pH sanguíneo é medido usando-se eletródio de pH feito de vidro do tipo que é utilizado habitualmente em todos os laboratórios químicos. Entretanto, os eletródios utilizados com esse propósito são miniaturizados. A voltagem gerada pelo eletródio de vidro é medida direta do pH, e isso em geral é lido diretamente da escala do voltímetro ou registrado no gráfico.

Determinação do CO2 do Sangue. Eletródio de vidro para a medida do pH também pode ser utilizado para determinar o CO_2 da seguinte maneira: quando solução fraca de bicarbonato de sódio é exposta ao gás CO_2, este se dissolve na solução até que um estado de equilíbrio seja alcançado. Nesse estado, o pH da solução é função do CO_2 e das concentrações do íon bicarbonato, de acordo com a equação de Henderson-Hasselbalch, que é explicada no Capítulo 31; ou seja,

$$pH = 6,1 + \log \frac{HCO_3^-}{CO_2}$$

Quando o eletródio de vidro é usado para medir o CO_2 sanguíneo, uma fina membrana plástica é colocada em volta do eletródio miniaturizado. No espaço entre o eletródio e a membrana plástica é colocada solução de bicarbonato de sódio de concentração conhecida. O sangue é, então, superfundido na superfície externa da membrana plástica, permitindo que o CO_2 se difunda do sangue para o interior da solução de bicarbonato de sódio. Apenas uma gota de sangue (ou algo próximo a isso) é necessária. A seguir, o pH é medido pelo eletródio de vidro e o CO_2 é calculado pela fórmula descrita anteriormente.

Determinação da Po2 do Sangue. A concentração de O_2 em um líquido pode ser medida pela técnica conhecida como *polarografia*. Faz-se a corrente elétrica fluir entre um pequeno eletródio negativo e a solução. Caso a voltagem do eletródio apresente diferença maior que −0,6 volt com relação à voltagem da solução, o O_2 vai se depositar no eletródio. Além disso, o fluxo da corrente pelo eletródio será diretamente proporcional à concentração do O_2 (e, portanto, também à Po_2). Na prática, eletródio negativo de platina com área de superfície de cerca de 1 milímetro quadrado é usado e esse eletródio é separado do sangue pela fina membrana plástica que permite a difusão do

O_2, mas não a difusão de proteínas ou outras substâncias que vão "contaminar" o eletródio.

Frequentemente todos os três dispositivos de medida do pH, do CO_2 e da Po_2 são construídos no mesmo aparelho, e todas as três medidas podem ser feitas em 1 minuto ou próximo disso, utilizando-se amostra única de sangue do tamanho de uma gota. Assim, as alterações nos gases sanguíneos e no pH podem ser seguidas quase instantaneamente à beira do leito.

MEDIDA DO FLUXO EXPIRATÓRIO MÁXIMO

Em muitas doenças respiratórias e particularmente na asma, a resistência ao fluxo aéreo fica, em especial, intensa durante a expiração, algumas vezes causando tremenda dificuldade em respirar. Esse distúrbio levou à concepção do chamado *fluxo expiratório máximo*, que pode ser definido como se segue: quando a pessoa expira com grande intensidade, o fluxo expiratório de ar atinge um máximo além do qual não pode ser aumentado mais, mesmo com esforço adicional. Isso é o fluxo expiratório máximo. O fluxo expiratório máximo é muito maior quando os pulmões são cheios com grande volume de ar do que em situação na qual estejam quase vazios. Esses princípios podem ser entendidos pela análise da **Figura 43-1**.

A **Figura 43-1A** mostra o efeito do aumento de pressão aplicada às paredes externas dos alvéolos e das vias aéreas quando existe compressão da caixa torácica. As setas indicam que a mesma pressão comprime as paredes externas tanto dos alvéolos quanto dos bronquíolos. Portanto, não apenas essa pressão força o ar dos alvéolos para os bronquíolos, mas também existe tendência concomitante de colapso dos bronquíolos que se vai opor ao movimento do ar para o exterior. Uma vez que os bronquíolos estejam completamente colapsados, força expiratória adicional ainda pode aumentar o grau de pressão alveolar, mas isso também vai elevar o grau de colapso bronquiolar e a resistência aérea por igual quantidade, dessa forma, impedindo aumentos adicionais do fluxo. Portanto, além do nível crítico de força expiratória, o fluxo expiratório máximo já foi atingido.

A **Figura 43-1B** mostra o efeito de diferentes graus de colapso pulmonar (e, portanto, também de colapso bronquiolar) no fluxo expiratório máximo. A curva obtida nessa secção mostra o fluxo expiratório máximo em todos os níveis de volume pulmonar, após uma pessoa saudável inalar tanto ar quanto possível e, posteriormente, expirar com esforço expiratório máximo, até que ela não possa expirar qualquer quantidade adicional. Observe que a pessoa rapidamente produz o *fluxo aéreo expiratório máximo* de mais de 400 L/min. Entretanto, independentemente do esforço expiratório adicional que a pessoa consiga exercer, este ainda é o fluxo máximo que ela pode atingir.

Note também que, conforme o volume pulmonar fica menor, o fluxo expiratório máximo também diminui. A principal razão desse fenômeno é que, no pulmão aumentado, os brônquios e bronquíolos são mantidos parcialmente abertos pela tração elástica das paredes externas sobre seus elementos estruturais pulmonares; no entanto, conforme o pulmão fica menor, essas estruturas ficam relaxadas,

de modo que os brônquios e bronquíolos são colapsados mais facilmente pela pressão externa do tórax, assim também reduzindo, progressivamente, a taxa de fluxo expiratório máximo.

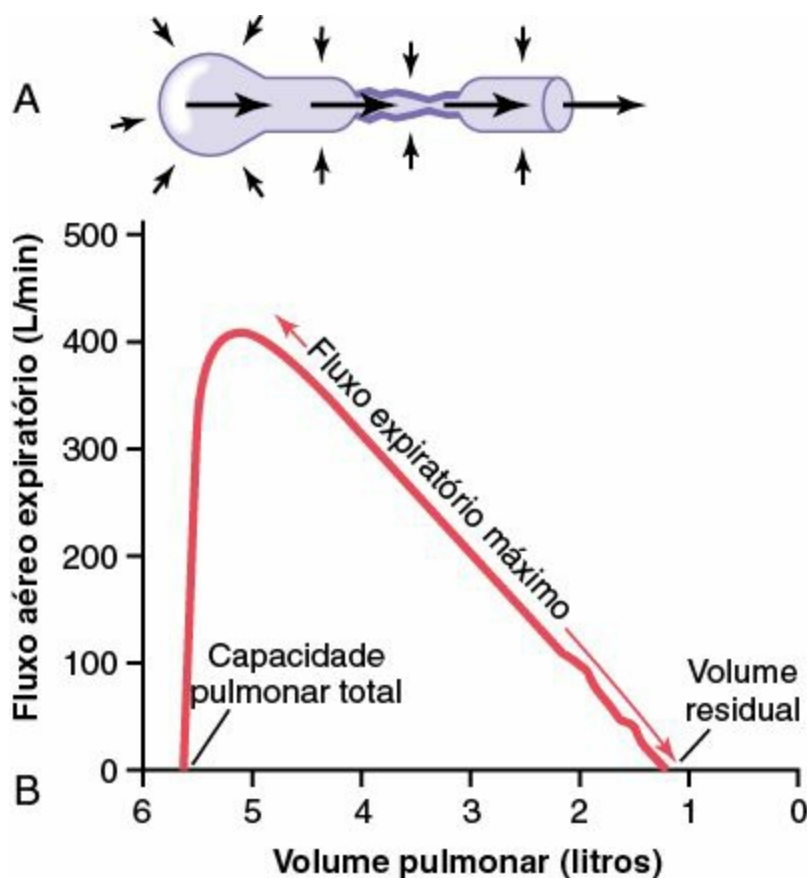



Figura 43-1. A, Colapso das vias aéreas respiratórias durante esforço expiratório máximo, efeito que limita o fluxo expiratório. **B,** Efeito do volume pulmonar no fluxo aéreo expiratório máximo, mostrando redução do fluxo aéreo expiratório máximo conforme o volume pulmonar fica menor.

Anormalidades da Curva Fluxo-Volume Expiratória Máxima. A Figura 43-2 mostra a curva normal de fluxo expiratório máximo-volume, juntamente com duas curvas de fluxo-volume adicionais obtidas em dois tipos de doenças pulmonares: restrição pulmonar e obstrução parcial das vias aéreas. Note que, na *restrição pulmonar*, ocorre redução tanto da capacidade pulmonar total (CPT) como do volume residual (VR). Além disso, visto que o pulmão não pode se expandir a seu volume máximo normal mesmo com o máximo esforço expiratório possível, o fluxo expiratório máximo não pode aumentar para se igualar à curva normal. Doenças que cursam com restrição pulmonar incluem as doenças fibróticas pulmonares, tais como *tuberculose* e *silicose*, e doenças que restrinjam a caixa torácica, por exemplo, *cifose, escoliose* e *pleurisia fibrótica.*

Nas doenças que cursam com *obstrução das vias aéreas*, geralmente é muito mais difícil expirar do que inspirar, visto que a tendência ao fechamento das vias aéreas é bastante aumentada pela pressão positiva extra necessária ao tórax para expirar. Em contraste, a pressão pleural negativa extra que ocorre durante a inspiração na realidade "traciona" as vias aéreas de modo que fiquem abertas, ao mesmo tempo que expande os alvéolos. Portanto, o ar tende a entrar no pulmão facilmente, mas, em

seguida, fica aprisionado. Ao longo de período de meses ou anos, esse efeito aumenta tanto a CPT quanto o VR, como mostrado pela curva verde na **Figura 43-2**. Igualmente, por causa da obstrução de vias aéreas e por elas colapsarem com maior facilidade do que as vias aéreas normais, o fluxo expiratório máximo fica bastante reduzido.

A *asma* é a clássica doença que ocasiona grave obstrução das vias aéreas. Obstrução importante das vias aéreas também ocorre em alguns estágios do *enfisema*.

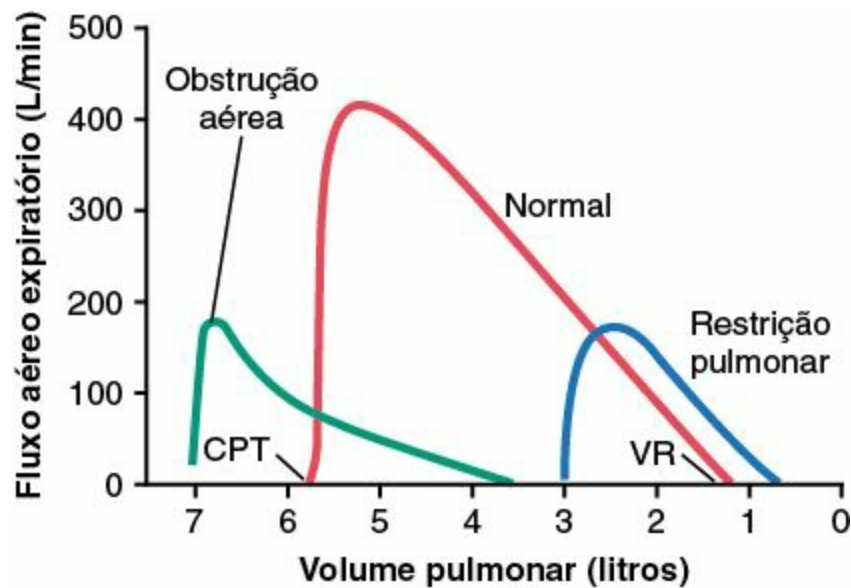



Figura 43-2. Efeito de duas anormalidades respiratórias — restrição pulmonar e obstrução aérea — na curva fluxo expiratório máximo-volume. CPT, capacidade pulmonar total; VR, volume residual.

CAPACIDADE VITAL EXPIRATÓRIA FORÇADA E VOLUME EXPIRATÓRIO FORÇADO

Outro teste clínico pulmonar útil, e que também é simples, consiste em se medir, com espirômetro, a *capacidade vital expiratória forçada* (CVF). Esse registro é mostrado na **Figura 43-3A** para o pulmão de pessoa normal e na **Figura 43-3B** para o pulmão de pessoa com obstrução parcial de vias aéreas. Ao realizar a manobra da CVF, a pessoa primeiramente faz inspiração para atingir a capacidade pulmonar total e, em seguida, exala o ar no interior do espirômetro, com esforço expiratório máximo, tão rápida e completamente quanto for possível. A distância total do declive inferior da medida do volume pulmonar representa a CVF, como mostrado na figura.

Agora, estude a diferença entre dois registros de: (1) pulmões normais; e (2) obstrução *parcial* de vias aéreas. As alterações do volume total das CVFs não são muito diferentes, indicando apenas moderada diferença nos volumes pulmonares básicos nas duas pessoas. Existe, no entanto, *diferença maior entre as quantidades de ar que essas pessoas expiram a cada segundo*, especialmente durante o primeiro segundo. Portanto, rotineiramente, compara-se o registro do volume expiratório forçado durante o primeiro segundo (VEF_1) com o normal. Na pessoa normal (**Figura 43-3A**), a

porcentagem da CVF expirada no primeiro segundo, dividida pela CVF total (VEF_1/CVF%), é de 80%. Entretanto, observe na **Figura 43-3B** que, com obstrução de vias aéreas, esse valor baixa para apenas 47%. Em pessoas com obstruções sérias, como com frequência ocorre na asma aguda, ela pode diminuir para menos de 20%.

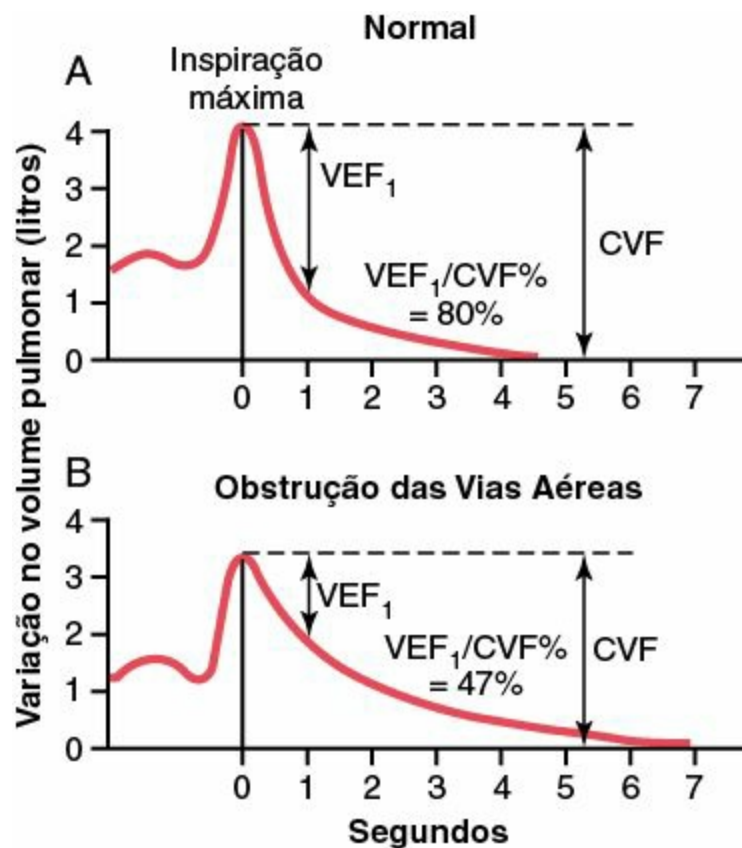



Figura 43-3. Registros durante a manobra de capacidade vital forçada: (**A**), em pessoa saudável e (**B**), em pessoa com obstrução parcial de vias aéreas. (O "zero", na escala de volume, corresponde ao volume residual.) VEF_1, volume expiratório máximo forçado durante o primeiro segundo; CVF, capacidade vital expiratória forçada.

FISIOPATOLOGIAS DE ANORMALIDADES PULMONARES ESPECÍFICAS

ENFISEMA PULMONAR CRÔNICO

O termo *enfisema pulmonar* significa, literalmente, excesso de ar nos pulmões. Entretanto, esse termo, em geral, é usado para descrever o processo obstrutivo complexo e destrutivo dos pulmões causado por muitos anos de tabagismo. O enfisema resulta das seguintes alterações fisiopatológicas pulmonares principais:

1. *Infecção crônica*, causada pela inalação de fumaça ou outras substâncias que irritam brônquios e bronquíolos. A infecção crônica perturba gravemente os mecanismos normais de proteção das vias aéreas, ocasionando, inclusive, paralisia parcial dos cílios do epitélio respiratório, efeito provocado pela nicotina. Como resultado, o muco não pode ser mobilizado, com facilidade, para fora das vias aéreas. Além disso, ocorre estímulo para secreção excessiva de muco, o que

exacerba ainda mais essa condição. Também se observa a inibição dos macrófagos alveolares, que passam a ser menos eficazes no combate a infecções.

2. A infecção, o muco excessivo e o edema inflamatório do epitélio bronquiolar causam *obstrução crônica* de muitas das pequenas vias aéreas.
3. A obstrução das vias aéreas torna especialmente difícil a expiração, ocasionando, dessa maneira, o *aprisionamento de ar no interior dos alvéolos* e sua hiperdistensão. Esse efeito, combinado com a infecção, causa *destruição importante de cerca de 50% a 80% das paredes alveolares*. Assim, o quadro final do pulmão enfisematoso é o mostrado nas **Figuras 43-4** (*superior*) e **43-5**.

Os efeitos fisiológicos do enfisema crônico são variáveis e dependem da gravidade da doença e dos níveis relativos de obstrução bronquiolar *versus* a destruição parenquimatosa. Entre as diferentes anormalidades estão as seguintes:

1. A obstrução bronquiolar *aumenta a resistência das vias aéreas* e resulta em aumento importante do trabalho da respiração. É especialmente difícil para a pessoa mover o ar pelos bronquíolos durante a expiração, por causa da força compressiva na parede externa do pulmão, não apenas comprimindo os alvéolos, mas também comprimindo os bronquíolos, o que aumenta ainda mais a resistência expiratória.
2. A perda acentuada de paredes alveolares *diminui a capacidade de difusão* pulmonar, o que reduz a função dos pulmões de oxigenar o sangue e remover o CO_2 circulante.
3. O processo obstrutivo é, frequentemente, muito pior em algumas partes dos pulmões do que em outras; assim, algumas regiões são bem ventiladas enquanto outras são pouco ventiladas. Essa situação frequentemente causa proporções ventilação-perfusão muito anormais, com $\dot{V}a/\dot{Q}$ muito baixa em algumas partes (derivação fisiológica), resultando em aeração insuficiente do sangue, e uma $\dot{V}a/\dot{Q}$ muito alta em outras regiões (espaço morto fisiológico), resultando em ventilação perdida, com ambos os efeitos ocorrendo nos mesmos pulmões.
4. A perda de grande parte das paredes alveolares também diminui o número de capilares pulmonares pelos quais o sangue pode passar. Como resultado, a resistência vascular pulmonar, com frequência, aumenta acentuadamente, causando *hipertensão pulmonar*, que, por sua vez, sobrecarrega o lado direito do coração e, muitas vezes, provoca insuficiência cardíaca direita.

O enfisema crônico, em geral, progride lentamente, ao longo de muitos anos. A hipoxia e a hipercapnia desenvolvem-se em virtude da hipoventilação de muitos alvéolos mais a perda das paredes alveolares. O resultado global de todos esses efeitos é a grave, prolongada e devastadora *fome de ar*, que pode durar anos até que a hipoxia e a hipercapnia causem a morte — preço alto a ser pago pelo tabagismo.

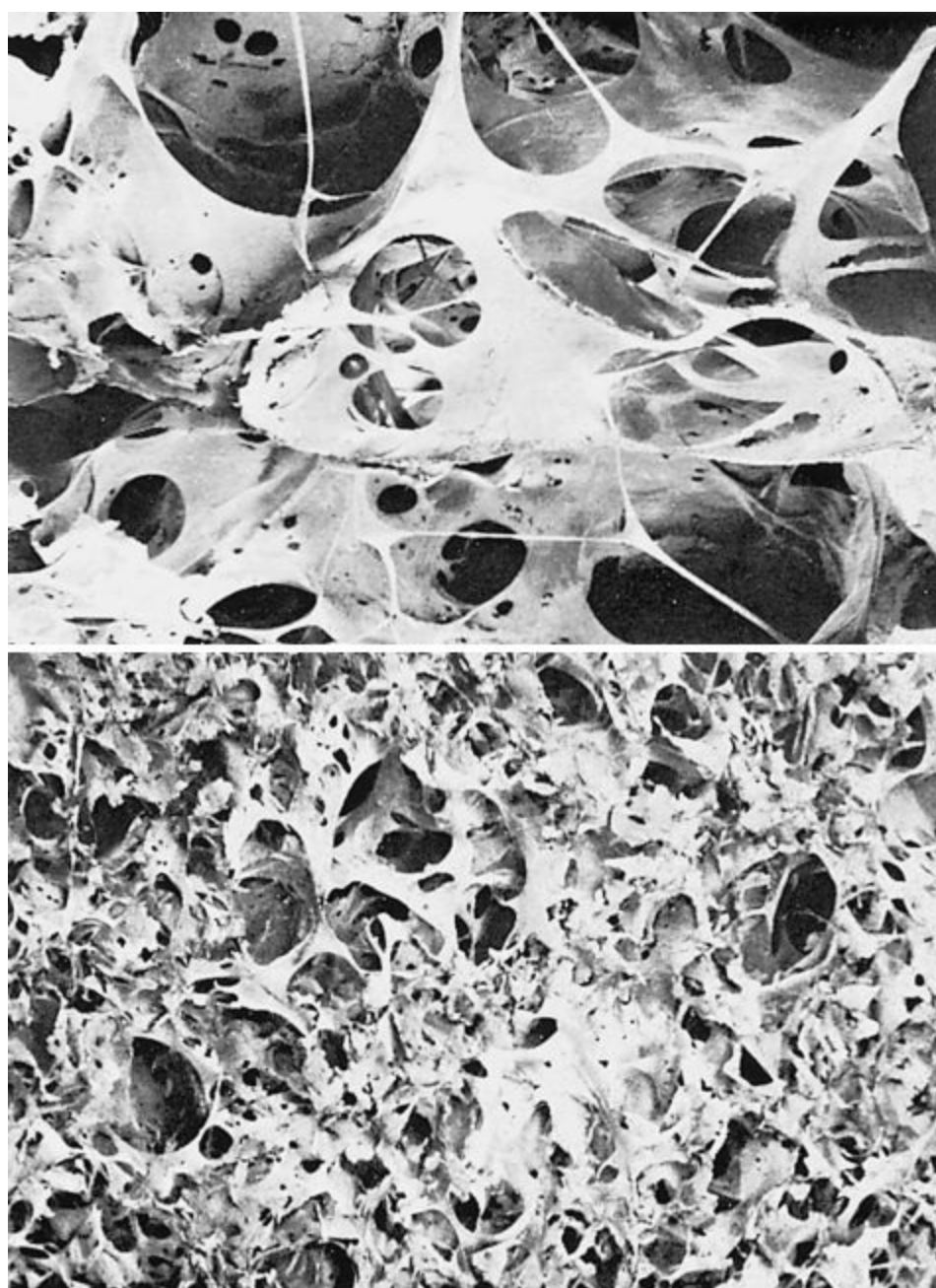



Figura 43-4. Contraste do pulmão enfisematoso (*superior*) com o pulmão normal (*inferior*), mostrando destruição alveolar extensa no enfisema. *(Cortesia de Patricia Delaney e o Department of Anatomy, The Medical College of Wisconsin.)*

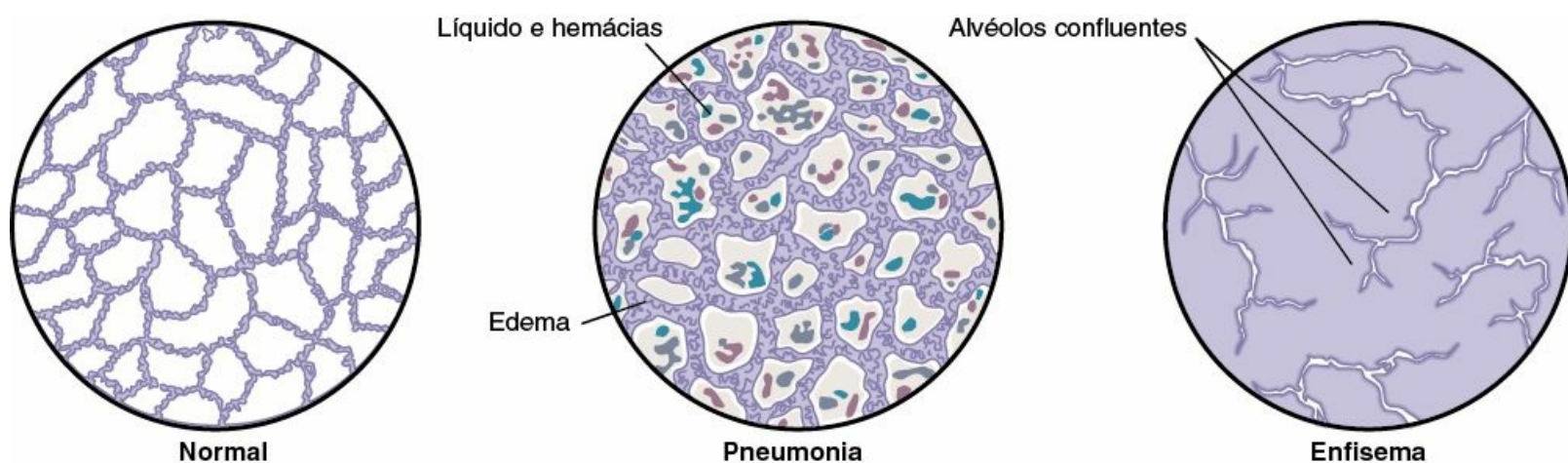



Figura 43-5. Alterações alveolares na pneumonia e no enfisema.

PNEUMONIA: INFLAMAÇÃO PULMONAR E LÍQUIDO NOS ALVÉOLOS

O termo *pneumonia* inclui qualquer condição inflamatória pulmonar em que alguns ou todos os alvéolos são preenchidos com líquido e hemácias, como mostrado na Figura 43-5. Tipo comum de *pneumonia* é a *bacteriana*, causada, mais frequentemente, por *pneumococos*. Essa doença se inicia com a infecção alveolar; a membrana pulmonar fica inflamada e muito porosa, de modo que o líquido e até mesmo hemácias e leucócitos escapam da corrente sanguínea para o interior dos alvéolos. Assim, os alvéolos infectados ficam, progressivamente, cheios com líquido e células, e a infecção se dissemina pela extensão das bactérias ou dos vírus de alvéolo em alvéolo. Por fim, grandes áreas dos pulmões, alguns lobos inteiros ou até mesmo todo um pulmão ficam "consolidados", o que significa que estão preenchidos com líquido e detritos celulares.

Em pessoas com pneumonia, a função das trocas gasosas dos pulmões diminui em diferentes estágios da doença. Nos estágios iniciais, o processo pneumônico pode estar localizado em apenas um pulmão, com redução da ventilação alveolar, enquanto o fluxo sanguíneo, pelos pulmões, continua normal. Essa condição causa duas anormalidades pulmonares principais: (1) redução da área de superfície total disponível da membrana respiratória; e (2) diminuição da proporção ventilação-perfusão. Ambos os efeitos causam *hipoxemia* (O_2 sanguíneo baixo) e *hipercapnia* (CO_2 alto).

A **Figura 43-6** mostra o efeito da redução da proporção ventilação-perfusão na pneumonia. O sangue que passa pelo pulmão aerado é 97% saturado pelo O_2, enquanto ao passar pelo pulmão não aerado, a saturação diminui para 60%. Portanto, a saturação média do sangue bombeado pelo coração esquerdo na aorta é de apenas 78%, o que é bem abaixo do normal.

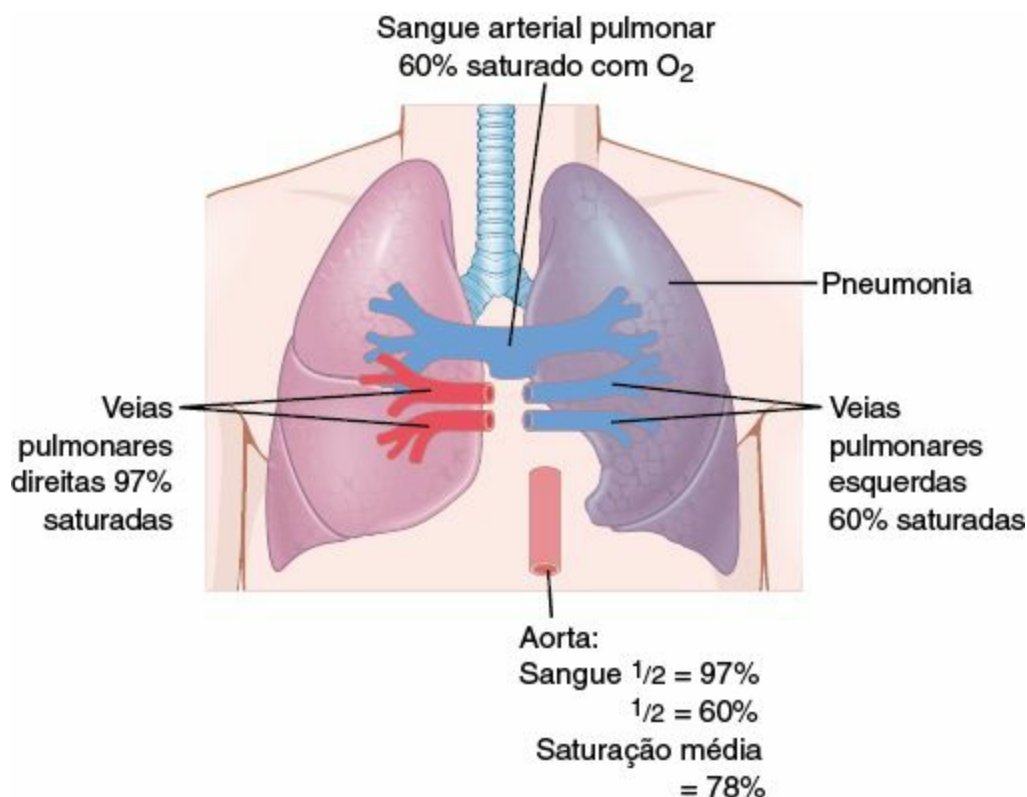



Figura 43-6. Efeito da pneumonia na porcentagem de saturação do oxigênio *(O2)*, na artéria pulmonar, nas veias pulmonares direita e esquerda e na aorta.

ATELECTASIA: COLAPSO DOS ALVÉOLOS

Atelectasia significa colapso alveolar. Pode ocorrer em áreas localizadas do pulmão ou em todo o pulmão. As causas mais comuns são (1) obstrução total das vias aéreas; ou (2) perda de surfactante nos líquidos que revestem os alvéolos.

Obstrução das Vias Aéreas Causa Colapso Pulmonar. A atelectasia secundária à obstrução das vias aéreas geralmente resulta de (1) bloqueio de muitos brônquios de pequeno calibre por muco; ou (2) obstrução de brônquio principal tanto por um grande tampão mucoso quanto por algum objeto sólido, como um tumor. O ar aprisionado além do bloqueio é absorvido em minutos a horas pelo sangue que flui pelos capilares pulmonares. Caso o tecido pulmonar seja maleável o suficiente, isso levará simplesmente ao colapso alveolar. No entanto, se o pulmão é rígido por causa de tecido fibrótico e não pode colapsar, a absorção do ar alveolar cria pressões muito negativas no interior dos alvéolos, o que puxa o líquido dos capilares pulmonares para os alvéolos, acarretando, assim, o enchimento completo do alvéolo com líquido de edema. Esse processo quase sempre é o resultado da atelectasia de todo um pulmão, uma condição chamada *colapso maciço* pulmonar.

Os efeitos na função pulmonar total causados pelo *colapso maciço* (atelectasia) de todo um pulmão são mostrados na **Figura 43-7**. O colapso do tecido pulmonar não apenas oclui o alvéolo, mas também quase sempre aumenta a *resistência ao fluxo sanguíneo* pelos vasos do pulmão colapsado. Esse aumento da resistência ocorre parcialmente por causa do próprio colapso pulmonar, que comprime e distorce os vasos conforme o volume diminui. Além disso, a hipoxia, nos alvéolos colapsados, causa vasoconstrição adicional, como explicado noCapítulo 39.

Em razão da vasoconstrição, o fluxo sanguíneo pelo pulmão atelectásico é muito reduzido. Felizmente, a maior parte do sangue é desviada para as áreas de pulmão ventilado e, portanto, mais bem aeradas. Na situação mostrada na **Figura 43-7**, cinco sextos do sangue passam pelo pulmão aerado e apenas um sexto passa pelo pulmão não aerado. Como resultado, a proporção ventilação-perfusão total é apenas moderadamente comprometida, de modo que o sangue aórtico é ligeiramente dessaturado de O_2, apesar da perda total da ventilação em todo um pulmão.

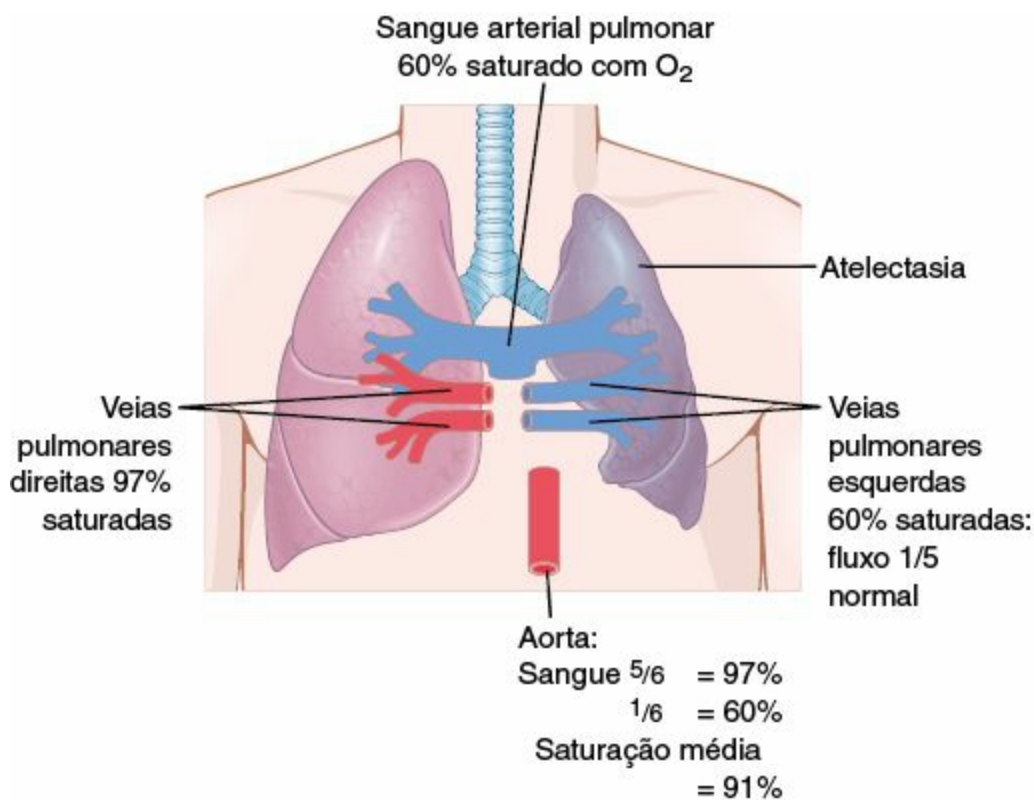



Figura 43-7. Efeito da atelectasia na saturação de oxigênio *(O2)* do sangue aórtico.

Falta de "Surfactante" como Causa do Colapso Pulmonar. A secreção e a função do *surfactante* no alvéolo foram discutidas noCapítulo 38. Foi demonstrado que o surfactante é secretado por células epiteliais alveolares especiais, para os líquidos que revestem a superfície interna do alvéolo. O surfactante, por sua vez, diminui a tensão superficial no alvéolo por 2 a 10 vezes, o que normalmente tem papel importante na prevenção do colapso alveolar. No entanto, em várias condições, como na *doença da membrana hialina* (também chamada *síndrome de angústia respiratória*) que frequentemente ocorre em recém-nascidos prematuros, a quantidade de surfactante secretada pelos alvéolos está tão reduzida que a tensão superficial do líquido alveolar fica várias vezes maior que o normal. Essa situação causa tendência séria ao colapso pulmonar ou ao enchimento alveolar por líquido. Como explicado no Capítulo 38, muitas dessas crianças morrem de asfixia, quando grandes porções dos pulmões ficam atelectásicas.

ASMA — CONTRAÇÃO ESPASMÓDICA DOS MÚSCULOS LISOS NOS BRONQUÍOLOS

A asma é caracterizada pela contração espástica da musculatura lisa dos bronquíolos, o que ocasiona sua obstrução parcial e extrema dificuldade para respirar. A doença acomete 3% a 5% de todas as pessoas em algum período da vida.

A causa comum para a asma é a hipersensibilidade contrátil bronquiolar em resposta às substâncias estranhas no ar. Em cerca de 70% dos pacientes abaixo de 30 anos de idade, a asma é provocada por hipersensibilidade alérgica, especialmente a sensibilidade ao pólen das plantas. Em pessoas com

mais idade, a causa é, quase sempre, a hipersensibilidade às partículas irritativas não alérgicas, tais como as presentes no ar poluído.

A pessoa normalmente alérgica tende a formar grandes e anormais quantidades de anticorpos IgE, e esses anticorpos causam reações alérgicas quando interagem com antígenos específicos que proporcionaram o desenvolvimento dos anticorpos na primeira ocasião, como explicado no Capítulo 35. Em pessoas com asma, esses *anticorpos estão ligados, principalmente, aos mastócitos* presentes no interstício pulmonar, em associação íntima com os bronquíolos e pequenos brônquios. Quando uma pessoa asmática respira o pólen para o qual é sensível (isto é, para o qual desenvolveu anticorpos IgE), este reage com os anticorpos ligados aos mastócitos, que liberam várias substâncias diferentes como resposta. Entre elas estão (a) *histamina;* (b) *substância de anafilaxia de reação lenta* (que é mistura de leucotrienos); (c) *fator quimiotático eosinofílico*; e (d) *bradicinina*. Os efeitos combinados de todos esses fatores, especialmente a substância de anafilaxia de reação lenta, produzem (1) edema localizado nas paredes dos pequenos bronquíolos, assim como secreção de muco espesso, no interior do lúmen bronquiolar; e (2) espasmo da musculatura lisa bronquiolar. Portanto, a resistência das vias aéreas aumenta bastante.

Como discutido neste Capítulo, o diâmetro bronquiolar nas pessoas com asma fica menor durante a expiração do que durante a inspiração, o que é causado pelo colapso bronquiolar durante o esforço expiratório que comprime as paredes externas dos bronquíolos. Visto que os bronquíolos dos pulmões asmáticos já estão parcialmente ocluídos, oclusão adicional, resultante de pressão externa, cria obstrução sobretudo grave durante a expiração, isto é, a pessoa asmática frequentemente pode inspirar de modo muito adequado, mas tem grande dificuldade para expirar. Os registros clínicos mostram (1) fluxo expiratório máximo bastante reduzido; e (2) redução do volume expiratório no tempo. Além disso, todos esses resultados juntos provocam dispneia ou "fome de ar", que é discutida adiante neste Capítulo.

A *capacidade residual funcional* e o *volume residual* pulmonar são especialmente aumentados durante uma crise asmática aguda, por causa da dificuldade em expirar o ar dos pulmões. Também, ao longo de anos, a caixa torácica fica permanentemente aumentada, causando o aspecto de "tórax em barril", e tanto a capacidade residual funcional quanto o volume residual pulmonar ficam aumentados da mesma forma.

TUBERCULOSE

Na tuberculose, os bacilos causam reação tecidual peculiar nos pulmões, incluindo (1) invasão do tecido afetado por macrófagos; e (2) "encarceramento" da lesão por tecido fibroso que forma o chamado *tubérculo*. Esse processo de encarceramento ajuda a limitar maior transmissão dos bacilos nos pulmões e, portanto, é parte do sistema de proteção contra a extensão da infecção. No entanto, em

cerca de 3% de todas as pessoas que desenvolvem tuberculose, caso não seja instituído o tratamento, o processo de encarceramento falha e os bacilos se disseminam por todo o pulmão, frequentemente causando destruição importante do parênquima com formação de grandes cavidades.

Dessa forma, a tuberculose, nos estágios finais, é caracterizada por muitas áreas de fibrose por todo o pulmão, assim como pela redução da quantidade total de tecido pulmonar funcional. Esses efeitos causam (1) *"trabalho" aumentado* por parte dos músculos respiratórios, a fim de realizar a ventilação pulmonar, e *capacidades vital e respiratória diminuídas*; (2) *redução total da área de superfície da membrana respiratória* e *aumento da espessura da membrana respiratória*, ocasionando, progressivamente, *redução da capacidade de difusão pulmonar;* e (3) *proporção ventilação-perfusão anormal* nos pulmões, reduzindo ainda mais a difusão pulmonar total de O_2 e CO_2.

HIPOXIA E TERAPIA COM OXIGÊNIO

Quase todas as condições discutidas nas seções anteriores deste Capítulo podem causar hipoxia celular grave por todo o corpo. Algumas vezes, a terapia com O_2 é de grande valor; outras vezes, é de valor moderado; e, ainda em outras ocasiões, quase não tem valor algum. Portanto, é importante entender os diferentes tipos de hipoxia; assim poderemos discutir os princípios fisiológicos da terapia com O_2. A seguir, a classificação descritiva das causas de hipoxia:

1. Oxigenação inadequada do sangue nos pulmões por causa de razões extrínsecas
   a. Deficiência de O_2 na atmosfera.
   b. Hipoventilação (distúrbios neuromusculares).
2. Doença pulmonar
   a. Hipoventilação causada pelo aumento da resistência das vias aéreas ou diminuição da complacência pulmonar.
   b. Proporção ventilação-perfusão alveolar anormal (incluindo o aumento do espaço morto fisiológico ou aumento da derivação fisiológica).
   c. Diminuição da difusão pela membrana respiratória.
3. Desvios arteriovenosos (desvios cardíacos "direita-esquerda")
4. Inadequação do transporte sanguíneo de O_2 aos tecidos
   a. Anemia ou anormalidade da hemoglobina.
   b. Deficiência circulatória generalizada.
   c. Deficiência circulatória localizada (periférica, cerebral, vasos coronarianos).
   d. Edema tecidual.
5. Inadequação da capacidade tecidual de usar o O_2.

a. Envenenamento das enzimas de oxidação celular.

b. Diminuição da capacidade metabólica celular de usar O_2 por causa da toxicidade, deficiência vitamínica ou outros fatores.

Essa classificação dos tipos de hipoxia fica principalmente autoevidente pelas discussões anteriores neste Capítulo. Apenas um dos tipos de hipoxia, na classificação, necessita de maior elaboração: a hipoxia causada pela incapacidade de as células teciduais do corpo usarem O_2.

Capacidade Inadequada de os Tecidos Usarem Oxigênio. A causa clássica para a incapacidade de os tecidos usarem O_2 é o *envenenamento por cianeto*, em que a ação da enzima *citocromo oxidase* é bloqueada pelo cianeto — em extensão tal que os tecidos simplesmente não podem usar o O_2, até mesmo quando grande quantidade está disponível. Da mesma forma, as deficiências de algumas *enzimas oxidativas celulares teciduais* ou de outros elementos do sistema oxidativo tecidual podem levar a esse tipo de hipoxia. Exemplo especial ocorre no *beribéri*, em que várias etapas importantes na utilização tecidual do O_2 e na formação do CO_2 estão comprometidas por causa da *deficiência de vitamina B*.

Efeitos da Hipoxia no Corpo. A hipoxia, se grave o suficiente, pode causar a morte celular por todo o corpo, mas em graus menos intensos, causa sobretudo (1) depressão da atividade mental, algumas vezes culminando em coma; e (2) redução da capacidade de trabalho muscular. Esses efeitos são especificamente discutidos no Capítulo 44, em relação à fisiologia em altas altitudes.

TERAPIA COM OXIGÊNIO EM DIFERENTES TIPOS DE HIPoXIA

O O_2 pode ser administrado (1) pela colocação da cabeça do paciente em “tenda” que contém ar enriquecido com O_2; (2) permitindo-se que o paciente respire O_2 puro ou altas concentrações, por meio de máscara; ou (3) por meio de cateter intranasal.

Relembrando os princípios fisiológicos básicos dos diferentes tipos de hipoxia pode-se prontamente decidir quando a terapia com O_2 será útil e, em caso positivo, quão útil será.

Na *hipoxia atmosférica*, a terapia com O_2 pode corrigir completamente o nível reduzido de O_2 no gás inspirado e, portanto, proporcionar terapia 100% efetiva.

Na *hipoxia de hipoventilação*, a pessoa respirando O_2 a 100% pode mobilizar cinco vezes mais O_2 para o interior dos alvéolos em cada respiração do que pela respiração do ar normal. Portanto, de novo, a terapia com O_2 pode ser extremamente benéfica. (Entretanto, isso não provê benefício algum para o excesso de CO_2, também causado pela hipoventilação.)

Na *hipoxia causada pela difusão prejudicada da membrana alveolar* ocorre, essencialmente, o mesmo resultado, como na hipoxia de hipoventilação, visto que a terapia com O_2 pode aumentar a

Po_2 nos alvéolos pulmonares de um valor normal de cerca de 100 mmHg para valores tão altos quanto 600 mmHg. Essa ação aumenta o gradiente de pressão do O_2 para sua difusão dos alvéolos para o sangue do valor normal de 60 mmHg para até 560 mmHg, uma elevação de mais de 800%. Esse efeito altamente benéfico da terapia com O_2 na hipoxia de difusão é demonstrado na **Figura 43-8**, que mostra que o sangue pulmonar, nesse paciente com edema pulmonar, capta O_2 3 a 4 vezes mais rapidamente do que ocorreria sem terapia alguma.

Na *hipoxia causada por anemia, transporte anormal de* O_2 *hemoglobínico, deficiência circulatória ou derivação fisiológica*, a terapia com O_2 tem muito menos valor, porque o O_2 normal já está disponível nos alvéolos. O problema é que um ou mais dos mecanismos de transporte do O_2 dos pulmões para os tecidos estão deficientes. Mesmo assim, pequena quantidade de O_2, entre 7% e 30%, pode ser *transportada no estado dissolvido* pelo sangue, quando o O_2 alveolar é aumentado ao máximo, mesmo que a quantidade transportada pela hemoglobina esteja bastante alterada. Essa pequena quantidade extra de O_2 pode ser a diferença entre a vida e a morte.

Nos diferentes tipos *de hipoxia causada pelo uso inadequado de* O_2 *pelos tecidos*, não existe anormalidade na captação do O_2 pelos pulmões, tampouco no transporte para os tecidos. Em vez disso, o sistema enzimático de metabolização tecidual é simplesmente incapaz de usar o O_2 que é fornecido. Portanto, a terapia com O_2 não terá qualquer benefício mensurável.

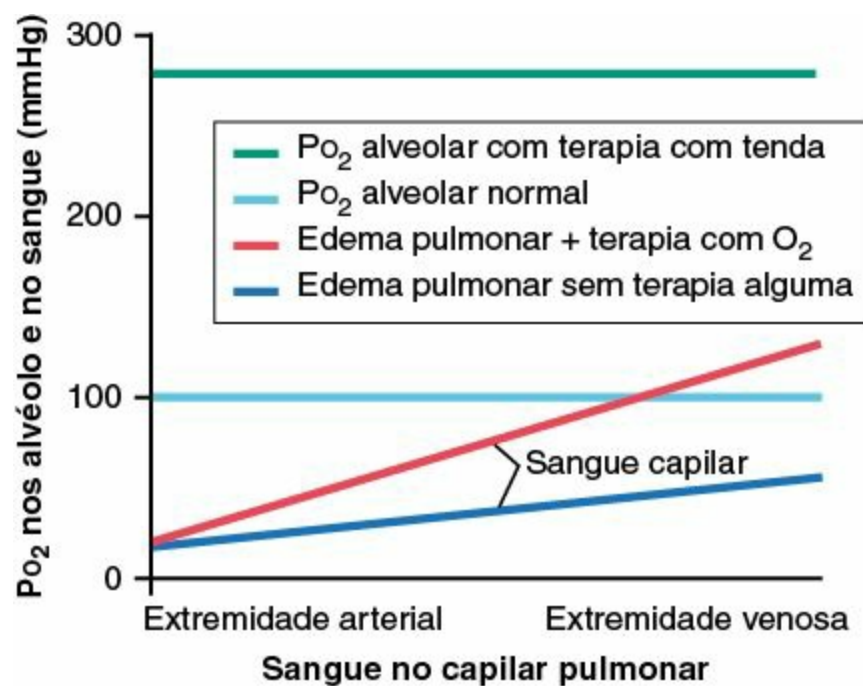



Figura 43-8. Absorção de oxigênio para o sangue capilar pulmonar, na situação de edema pulmonar com e sem terapia com tenda de oxigênio.

CIANOSE

O termo *cianose* significa pele com tonalidade azulada, o que é causado pela excessiva quantidade

de hemoglobina desoxigenada nos vasos sanguíneos cutâneos, especialmente nos capilares. Essa hemoglobina desoxigenada tem intensa cor azul-púrpura escura, que é transmitida para a pele.

Em geral, cianose definitiva aparece onde quer que o *sangue arterial* contenha mais de 5 gramas de hemoglobina desoxigenada em cada 100 mililitros de sangue. Uma pessoa com *anemia* quase nunca fica cianótica, porque não existem 5 gramas de hemoglobina suficientes para ser desoxigenadas em 100 mililitros de sangue arterial. De modo oposto, em pessoa com excesso de hemácias, como ocorre na *policitemia vera*, o excesso de hemoglobina disponível, que pode ficar desoxigenada, leva frequentemente à cianose, mesmo sob condições de outra forma normais.

HIPERCAPNIA — EXCESSO DE DIÓXIDO DE CARBONO NOS LÍQUIDOS CORPORAIS

Pode-se suspeitar, no primeiro momento, que qualquer condição respiratória que cause hipoxia também causaria hipercapnia. Entretanto, a hipercapnia geralmente ocorre em associação à hipoxia quando esta é causada por *hipoventilação* ou *deficiência circulatória*, pelas razões seguintes.

A hipoxia, ocasionada por *muito pouco* O_2 *no ar*, *muito pouca hemoglobina* ou *envenenamento das enzimas oxidativas,* está relacionada apenas à disponibilidade do O_2 ou ao uso do O_2 pelos tecidos. Portanto, é prontamente compreensível que a hipercapnia *não* seja concomitante nesses tipos de hipoxia.

Na hipoxia resultante de redução da difusão pela membrana pulmonar ou pelos tecidos, em geral, não ocorre hipercapnia séria concomitantemente, porque o CO_2 se difunde 20 vezes mais rápido que o O_2. Caso a hipercapnia realmente ocorra, ela de imediato estimula a ventilação pulmonar, o que corrige a hipercapnia, mas não necessariamente a hipoxia.

Pelo contrário, na hipoxia provocada por hipoventilação, a transferência de CO_2 entre os alvéolos e a atmosfera está tão afetada quanto a transferência de O_2. A hipercapnia, então, ocorre juntamente com a hipoxia. E, na deficiência circulatória, o fluxo diminuído de sangue reduz a remoção de CO_2 dos tecidos, resultando em hipercapnia tecidual, além de hipoxia tecidual. Entretanto, a capacidade de transporte do sangue para o CO_2 é três vezes maior do que para o O_2, de forma que a hipercapnia tecidual resultante é muito menor que a hipoxia tecidual.

Quando a Pco_2 alveolar aumenta acima de 60 a 75 mmHg, a pessoa, de outra forma normal, respira tão rápida e profundamente quanto possível, e a “fome de ar”, também chamada *dispneia*, passa a ser grave.

Caso a Pco_2 aumente para 80 a 100 mmHg, a pessoa fica letárgica e algumas vezes até mesmo semicomatosa. Anestesia e morte podem resultar quando a Pco_2 aumenta para 120 a 150 mmHg. Com esses altos níveis de Pco_2, o excesso de CO_2 começa a deprimir a respiração mais do que estimulá-

la, causando, assim, um ciclo vicioso: (1) mais CO_2; (2) maior redução da respiração; (3) dessa forma, mais CO_2 e assim por diante — culminando rapidamente na morte respiratória.

DISPNEIA

Dispneia significa angústia mental associada à incapacidade de ventilar suficientemente para satisfazer a demanda por ar. Um sinônimo comum é *fome de ar*.

Ao menos três fatores frequentemente estão envolvidos no desenvolvimento da sensação de dispneia. Eles são (1) anormalidade dos gases respiratórios nos líquidos corporais, especialmente a hipercapnia e, em menor extensão, a hipoxia; (2) a quantidade de trabalho que deve ser realizada pelos músculos respiratórios para prover ventilação adequada; e (3) estado mental.

Uma pessoa torna-se muito dispneica, sobretudo, pelo excesso de geração de CO_2 nos líquidos corporais. Algumas vezes, entretanto, os níveis de CO_2 e O_2 nos líquidos corporais são normais, mas para alcançar essa normalidade, a pessoa tem de respirar vigorosamente. Nesses casos, a atividade vigorosa dos músculos respiratórios frequentemente dá à pessoa à sensação de dispneia.

Finalmente, as funções respiratórias da pessoa podem ser normais e a dispneia ainda ser sentida por causa de estado mental anormal. Essa situação é chamada *dispneia neurogênica* ou *dispneia emocional*. Por exemplo, qualquer um, momentaneamente, ao pensar no ato de respirar, pode, de forma súbita, começar a respirar pouco mais profundamente do que o normal, por causa da sensação leve de dispneia. Essa sensação é bastante aumentada nas pessoas que têm medo psicológico de não ser capazes de receber quantidade suficiente de ar, como o que ocorre quando elas entram em quartos pequenos ou cheios de gente.

RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL

Ressuscitador. Muitos tipos de ressuscitadores respiratórios estão disponíveis e cada um deles tem seus próprios princípios característicos de operação. O ressuscitador, mostrado na **Figura 43-9A**, consiste em um tanque que supre de O_2 ou ar; em mecanismo para aplicar pressão positiva intermitente e, com algumas máquinas, também pressão negativa; e em máscara que se ajusta sobre a face do paciente ou dispositivo para conectar o equipamento a tubo endotraqueal. Esse aparelho força o ar pela máscara ou tubo endotraqueal até chegar aos pulmões do paciente durante o ciclo de pressão positiva do ressuscitador e, depois, em geral, permite que o ar flua passivamente para fora dos pulmões durante o restante do ciclo.

Os primeiros ressuscitadores costumavam ocasionar danos aos pulmões por causa da excessiva pressão positiva. O uso desses aparelhos durante certo tempo foi muito condenado. Entretanto, os ressuscitadores atuais têm limites ajustáveis de pressão positiva, que são comumente colocados à

pressão de 12 a 15 cmH_2O para pulmões normais (mas, algumas vezes, muito maior para pulmões não complacentes).

Respirador de Tanque ("Pulmão de Ferro"). A Figura 43-9B mostra o tanque de respiração com o corpo do paciente no interior do tanque e a cabeça protruindo por colar flexível, mas impermeável. Na extremidade do tanque oposta à cabeça em diafragma de couro gerenciado por motor, move-se para frente e para trás, com excursão suficiente para elevar ou abaixar a pressão no interior do tanque. Quando o diafragma se move para dentro, desenvolve-se pressão positiva ao redor do corpo e causa expiração; quando o diafragma se move para fora, a pressão negativa ocasiona inspiração. Válvulas no respirador controlam as pressões positiva e negativa. Comumente, esses valores são ajustados de forma que a pressão negativa, que produz a inspiração, caia para −10 a −20 cmH_2O, e a pressão positiva se eleve para 0 a $^+5$ cmH_2O.

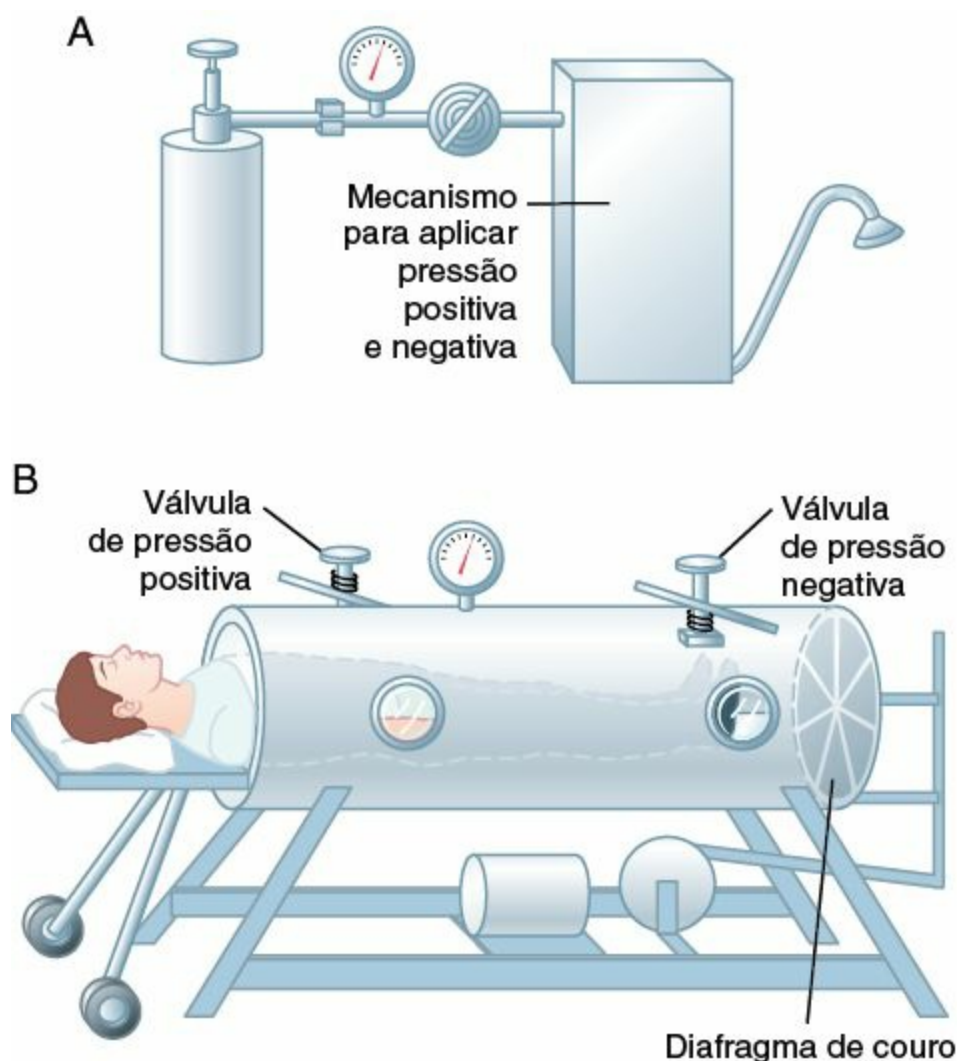



Figura 43-9. A, Ressuscitador. **B,** Tanque de respiração.

Efeito do Ressuscitador e do Respirador de Tanque no Retorno Venoso. Quando o ar é forçado para dentro dos pulmões sob pressão positiva por ressuscitador, ou quando a pressão ao

redor do corpo do paciente é *reduzida* pelo tanque de respiração, a pressão no interior dos pulmões fica maior que a pressão em qualquer parte do corpo. O fluxo sanguíneo das veias periféricas para o interior do tórax e do coração fica impedido. Como resultado, o uso excessivo de pressões positivas, tanto com o ressuscitador quanto com o tanque de respiração, pode reduzir o débito cardíaco — algumas vezes, para níveis letais. Por exemplo, exposição contínua por mais de alguns minutos a mais de 30 mmHg de pressão positiva nos pulmões pode causar a morte, por causa do retorno venoso inadequado ao coração.

Bibliografia

Barnes PJ: The cytokine network in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 118:3546, 2008.

Bel EH: Clinical practice. Mild asthma. N Engl J Med 369:549, 2013.

Casey KR, Cantillo KO, Brown LK: Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. Chest 131:1936, 2007.

Decramer M, Janssens W, Miravitlles M: Chronic obstructive pulmonary disease. Lancet 379:1341, 2012.

Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic. N Engl J Med 355:2226, 2006.

Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. N Engl J Med 363:2233, 2010.

Guarnieri M, Balmes JR: Outdoor air pollution and asthma. Lancet 383:1581, 2014.

Henderson WR, Sheel AW: Pulmonary mechanics during mechanical ventilation. Respir Physiol Neurobiol 180:162, 2012.

Holtzman MJ: Asthma as a chronic disease of the innate and adaptive immune systems responding to viruses and allergens. J Clin Invest 122:2741, 2012.

Noble PW, Barkauskas CE, Jiang D: Pulmonary fibrosis: patterns and perpetrators. J Clin Invest 122:2756, 2012.

Raoof S, Goulet K, Esan A, et al: Severe hypoxemic respiratory failure: part 2: nonventilatory strategies. Chest 137:1437, 2010.

Sharafkhaneh A, Hanania NA, Kim V: Pathogenesis of emphysema: from the bench to the bedside. Proc Am Thorac Soc 5:475, 2008.

Sin DD, McAlister FA, Man SF, Anthonisen NR: Contemporary management of chronic obstructive pulmonary disease: scientific review. JAMA 290:2301, 2003.

Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. Physiology (Bethesda) 28:404, 2013.

Tarlo SM, Lemiere C: Occupational asthma. N Engl J Med 370:640, 2014.

Taraseviciene-Stewart L, Voelkel NF: Molecular pathogenesis of emphysema. J Clin Invest 118:394, 2008.

Tuder RM, Petrache I: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Invest 122:2749, 2012.

Fisiologia da Aviação, do Espaço e do Mergulho em Alto Mar

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 44

Fisiologia da Aviação, das Altas Altitudes e do Espaço

À medida que os seres humanos ascenderam a altitudes cada vez mais altas, por meio da aviação, do alpinismo e da exploração espacial, tornou-se, progressivamente, mais importante compreender os efeitos da altitude e das baixas pressões gasosas sobre o corpo humano. Este Capítulo analisa esses problemas, bem como as forças de aceleração, imponderabilidade e outros desafios para a homeostasia do corpo, que ocorrem em altas altitudes e nos voos espaciais.

EFEITOS DA BAIXA PRESSÃO DE OXIGÊNIO SOBRE O CORPO

Pressões Barométricas em Diferentes Altitudes. A Tabela 44-1 apresenta as *pressões barométricas* e *de oxigênio* em diferentes altitudes, mostrando que, ao nível do mar, a pressão barométrica é de 760 mmHg; a 3.000 metros, de apenas 523 mmHg; e a 15.000 metros, de 87 mmHg. Essa diminuição da pressão barométrica constitui a causa básica de todos os problemas de hipoxia na fisiologia das altas altitudes porque, à medida que a pressão barométrica reduz, a pressão parcial de oxigênio (Po_2) na atmosfera diminui proporcionalmente, permanecendo por todo o tempo ligeiramente abaixo de 21% da pressão barométrica total; a Po_2 ao nível do mar é cerca de 159 mmHg, mas a 15.000 metros, é de apenas 18 mmHg.

Tabela 44-1 Efeitos da Exposição Aguda a Baixas Pressões Atmosféricas sobre as Concentrações no Gás Alveolar e na Saturação de Oxigênio Arterial*

			Respirando Ar			Respirando Oxigênio Puro		
Altitude (m/pés)	Pressão Barométrica (mmHg)	Po2 no Ar (mmHg)	Pco2 nos Alvéolos (mmHg)	Po2 nos Alvéolos (mmHg)	Saturação de Oxigênio Arterial (%)	Pco2 nos Alvéolos (mmHg)	Po2 nos Alvéolos (mmHg)	Saturação de Oxigênio Arterial (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
3.050/10.000	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
6.100/20.000	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
9.150/30.000	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
12.200/40.000	141	29				36	58	84
15.250/50.000	87	18				24	16	15

*Os números entre parênteses se referem aos valores aclimatizados.

Po2 ALVEOLAR EM DIFERENTES ALTITUDES

Dióxido de Carbono e Vapor d'Água Diminuem o Oxigênio Alveolar. Mesmo em altas altitudes, o dióxido de carbono (CO_2) é excretado, continuamente, do sangue pulmonar para os alvéolos. Por sua vez, a água se vaporiza para o ar inspirado vindo das superfícies respiratórias. Esses dois gases diluem o O_2 nos alvéolos, reduzindo, assim, a concentração de O_2. A pressão do vapor d'água, nos alvéolos permanece em 47 mmHg, enquanto a temperatura corporal for normal, independentemente da altitude.

No caso do CO_2, durante a exposição às altitudes muito elevadas, a pressão parcial de CO_2 alveolar (Pco_2) cai do valor a nível do mar, de 40 mmHg, para valores mais baixos. Na pessoa *aclimatada*, que aumenta sua ventilação por cerca de cinco vezes, a Pco_2 cai para aproximadamente 7 mmHg, por causa da respiração elevada.

Vejamos agora como as pressões desses dois gases afetam o O_2 alveolar. Suponhamos, por exemplo, que a pressão barométrica caia do valor normal de 760 mmHg ao nível do mar para 253 mmHg, que é o valor usualmente medido no topo do monte Everest, a 8.848 metros. Como 47 mmHg devem ser de vapor d'água, restam apenas 206 mmHg para todos os outros gases. Na pessoa *aclimatada*, 7 mmHg dos 206 mmHg devem ser de CO_2, restando apenas 199 mmHg. Se não houvesse utilização do O_2 pelo corpo, um quinto desses 199 mmHg seria O_2 e quatro quintos nitrogênio; isto é, a Po_2 nos alvéolos seria de 40 mmHg. Entretanto, parte desse oxigênio alveolar restante está continuamente sendo absorvida pelo sangue, deixando cerca de 35 mmHg de pressão de O_2 nos alvéolos. No topo do monte Everest, apenas as pessoas mais bem aclimatadas são capazes, com dificuldade, de sobreviver respirando ar. Mas, o efeito é muito diferente quando a pessoa está respirando O_2 puro, conforme veremos nas discussões a seguir.

Po2 Alveolar em Diferentes Altitudes. A quinta coluna da **Tabela 44-1** mostra os valores de

Po_2 aproximados nos alvéolos em diferentes altitudes, quando se está respirando ar, na pessoa *não aclimatada* e na *aclimatada*. Ao nível do mar, a Po_2 alveolar é de 104 mmHg. A 6.096 metros de altura, ela cai para cerca de 40 mmHg na pessoa não aclimatada, mas para apenas 53 mmHg na aclimatada. A razão da diferença entre esses dois casos é que a ventilação alveolar aumenta muito mais na pessoa aclimatada do que na pessoa não aclimatada, como discutiremos adiante.

Saturação da Hemoglobina com Oxigênio em Diferentes Altitudes. A **Figura 44-1** mostra a saturação de O_2 do sangue arterial em diferentes altitudes, enquanto a pessoa respira ar ou enquanto respira O_2. Até a altitude de cerca de 3.048 metros, mesmo quando é respirado ar, a saturação de O_2 arterial permanece pelo menos em 90%. Acima de 3.048 metros, a saturação de O_2 arterial cai rapidamente conforme mostrado pela curva azul da figura, até ficar ligeiramente abaixo de 70% a 6.096 metros, e muito menos em altitudes ainda mais altas.

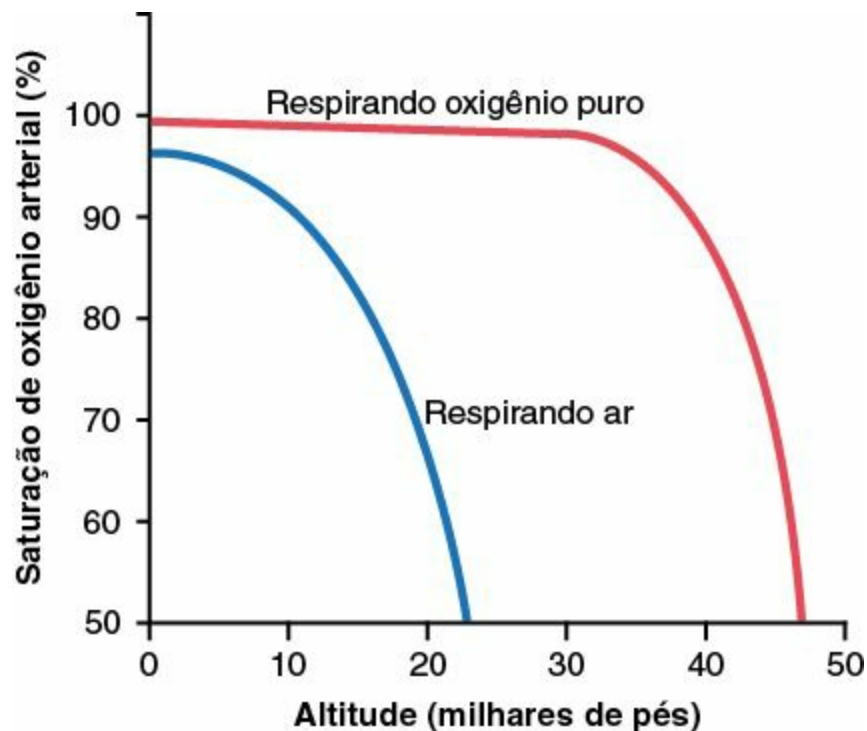



Figura 44-1. Efeito das altas altitudes sobre a saturação de oxigênio arterial quando se respira ar e quando se respira oxigênio puro.

O EFEITO DE RESPIRAR OXIGÊNIO PURO SOBRE A Po2 ALEVOLAR

Quando a pessoa respira O_2 puro em vez de ar, a maior parte do espaço nos alvéolos, antes ocupado por nitrogênio, é ocupado por O_2. A 9.144 metros, um aviador poderia ter Po_2 alveolar tão alta quanto 139 mmHg, em lugar dos 18 mmHg quando respira ar (**Tabela 44-1**).

A curva vermelha da **Figura 44-1** mostra a saturação de O_2 da hemoglobina do sangue arterial em diferentes altitudes, enquanto se está respirando O_2 puro. Observe que a saturação permanece acima

de 90% até que o aviador ascenda a cerca de 11.887 metros; a seguir, ela cai rápido para aproximadamente 50%, em torno de 14.325 metros.

O "Teto" Quando se Respira Ar e Quando se Respira Oxigênio em Aeroplano não Pressurizado. Quando se compara as duas curvas de saturação de O_2 do sangue arterial na **Figura 44-1**, observa-se que aviador respirando O_2 puro em aeroplano não pressurizado pode ascender a altitudes muito mais altas do que alguém respirando ar. Por exemplo, a saturação arterial a 14.325 metros, quando se está respirando oxigênio, é cerca de 50% e é equivalente à saturação de O_2 arterial a 7.010 metros, quando se está respirando ar. Além disso, como a pessoa não aclimatada geralmente pode permanecer consciente até que a saturação de O_2 arterial caia a 50% durante curtos tempos de exposição, o teto para o aviador em aeroplano não pressurizado, quando respira ar, é de cerca de 7.010 metros, e quando respira O_2 puro é em torno de 14.325 metros, contanto que o equipamento de fornecimento de O_2 opere perfeitamente.

EFEITOS AGUDOS DA HIPoXIA

Alguns dos efeitos agudos importantes da hipoxia na pessoa não aclimatada respirando ar, começando na altitude de cerca de 3.657 metros, são sonolência, lassidão, fadiga mental e muscular, algumas vezes dor de cabeça, ocasionalmente, náuseas e, às vezes, euforia. Esses efeitos progridem para o estágio de abalos musculares ou convulsões, acima de 5.486 metros, e terminam, acima de 7.010 metros, na pessoa não aclimatada, em coma, seguido logo depois pela morte.

Um dos efeitos mais importantes da hipoxia é a proficiência mental diminuída, que dificulta o julgamento, a memória e os movimentos motores individualizados. Por exemplo, se aviador não aclimatado permanecer a 4.572 metros durante 1 hora, a proficiência mental, em geral, cai para cerca de 50% do normal, e depois de 18 horas nesse nível, ela cai para aproximadamente 20% do normal.

ACLIMATAÇÃO À BAIXA Po2

A pessoa que permanecer em altas altitudes durante dias, semanas ou anos ficará cada vez mais *aclimatada* à baixa Po_2, assim, isso causa menos efeitos deletérios ao corpo. Após a aclimatação é possível que a pessoa trabalhe mais intensamente, sem efeitos hipóxicos, ou ascenda a altitudes ainda maiores.

Os principais meios pelos quais a aclimatação ocorre são (1) grande aumento da ventilação pulmonar; (2) número aumentado de hemácias; (3) aumento da capacidade de difusão dos pulmões; (4) vascularidade aumentada dos tecidos periféricos; e (5) capacidade aumentada das células teciduais usarem O_2, apesar da baixa Po_2.

Ventilação Pulmonar Aumentada — O Papel dos Quimiorreceptores Arteriais. A exposição imediata à baixa Po_2 estimula os quimiorreceptores arteriais, e essa estimulação aumenta a ventilação alveolar para o máximo de cerca de 1,65 vez o normal. Por essa razão, a compensação ocorre, em segundos, para a alta altitude, e ela isoladamente possibilita à pessoa ascender vários milhares de metros mais alto do que seria possível sem a ventilação aumentada. Assim, se a pessoa permanecer em altitude muito alta durante vários dias, os quimiorreceptores elevam a ventilação ainda mais, até cerca de cinco vezes o normal.

O aumento imediato da ventilação pulmonar com a subida para altas altitudes expele grandes quantidades de CO_2, reduzindo a Pco_2 e aumentando o pH dos líquidos corporais. Essas alterações *inibem* o centro respiratório do tronco cerebral e, desse modo, *se opõem ao efeito da baixa Po_2 de estimular a respiração, por intermédio dos quimiorreceptores arteriais periféricos nos corpos carotídeos e aórticos*. Entretanto, essa inibição se esvanece, progressivamente, durante os 2 a 5 dias subsequentes, permitindo que o centro respiratório responda, com força completa ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos pela hipoxia, e a ventilação aumenta para cerca de cinco vezes o normal.

Admite-se que a causa dessa inibição, que desaparece gradativamente, seja em grande parte a redução da concentração de íon bicarbonato no líquido cefalorraquidiano, bem como nos tecidos cerebrais. Essa redução, por sua vez, diminui o pH nos líquidos que circundam os neurônios quimiossensíveis do centro respiratório, aumentando, assim, a atividade estimuladora respiratória do centro.

Mecanismo importante para a diminuição gradual da concentração de bicarbonato é a compensação pelos rins da alcalose respiratória, como discutido no Capítulo 31. Os rins respondem à Pco_2 elevada, reduzindo a secreção de íon hidrogênio e aumentando a excreção de bicarbonato. Essa compensação metabólica da alcalose respiratória reduz, gradualmente, a concentração de bicarbonato e do pH plasmático e líquido cefalorraquidiano em direção aos valores normais e remove parte do efeito inibitório, sobre a respiração, da baixa concentração de íon hidrogênio. Assim, os centros respiratórios respondem muito mais ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos causado pela hipoxia depois que os rins compensam a alcalose.

Aumento nas Hemácias e na Concentração de Hemoglobina Durante a Aclimatação. Conforme discutido no Capítulo 33, a hipoxia é o principal estímulo para causar aumento da produção de hemácias. Ordinariamente, quando a pessoa permanece exposta a baixo O_2 durante semanas seguidas, o hematócrito se eleva lentamente do valor normal de 40 a 45 para média de cerca de 60, com aumento médio da concentração de hemoglobina do sangue total do normal de 15 g/dL para cerca de 20 g/dL.

Além disso, o volume sanguíneo também aumenta muitas vezes, por 20% a 30%, e esse aumento,

multiplicado pela concentração aumentada de hemoglobina sanguínea, produz aumento da hemoglobina corporal total por 50% ou mais.

Capacidade de Difusão Aumentada após a Aclimatação. A capacidade de difusão normal do O_2, através da membrana pulmonar, é cerca de 21 mL/mmHg, e essa capacidade de difusão pode elevar por até o triplo, durante o exercício. Aumento semelhante da capacidade de difusão ocorre nas altas altitudes.

Parte da elevação resulta do volume sanguíneo capilar pulmonar aumentado, o que expande os capilares e aumenta a área de superfície através da qual o O_2 pode se difundir para o sangue. Outra parte resulta do aumento do volume de ar pulmonar, que expande ainda mais a área de superfície da interface alveolocapilar. A parte final resulta do aumento da pressão arterial pulmonar, o que força o sangue para o maior número de capilares alveolares do que normalmente — em especial nas partes superiores dos pulmões, que são pouco perfundidas nas condições usuais.

Alterações no Sistema Circulatório Periférico durante a Aclimatação — Capilaridade Tecidual Aumentada. O débito cardíaco frequentemente aumenta em até 30% logo após a pessoa ascender para altas altitudes, mas a seguir, diminui de volta ao normal *ao longo de período de semanas à medida que o hematócrito sanguíneo aumenta,* de modo que a quantidade de O_2 transportada para os tecidos periféricos permanece aproximadamente normal.

Outra adaptação circulatória é o *aumento do número de capilares circulatórios sistêmicos* nos tecidos não pulmonares, o que é chamado *capilaridade tecidual aumentada* (ou *angiogênese*). Essa adaptação ocorre especialmente em animais nascidos e criados em altas altitudes, porém menos em animais que, ao longo da vida, são expostos às altas altitudes.

Nos tecidos ativos, expostos a hipóxia crônica, o aumento da capilaridade é especialmente acentuado. Por exemplo, a densidade capilar, no músculo ventricular direito eleva acentuadamente em virtude dos efeitos combinados da hipoxia e da excessiva carga de trabalho sobre o ventrículo direito, causada pela hipertensão pulmonar nas altas altitudes.

Aclimatação Celular. Em animais nativos de altitudes de 3.962 metros a 5.181 metros, as mitocôndrias, nas células, e os sistemas enzimáticos oxidativos celulares são ligeiramente mais abundantes do que em habitantes de regiões ao nível do mar. Portanto, presume-se que as células teciduais dos seres humanos aclimatados às altas altitudes também podem usar oxigênio mais eficientemente do que as suas contrapartes do nível do mar.

FATORES induzido POR HIPoXIA: O “INTERRUPTOR MESTRE” PARA A RESPOSTA DO ORGANISMO À HIPoXIA

Os *fatores induzidos por hipoxia (FIH)* são fatores de transcrição de ligação ao DNA que respondem a uma diminuição da disponibilidade de oxigênio e ativam vários genes que codificam proteínas necessárias para o fornecimento adequado de oxigênio aos tecidos e ao metabolismo energético. Os FIH estão praticamente em todas as espécies que respiram oxigênio, desde vermes primitivos aos seres humanos. Alguns dos genes controlados por FIH, em especial o FIH-1, são:

- Genes associados ao fator de crescimento endotelial vascular, que estimulam a angiogênese.
- Genes da eritropoetina que estimulam a produção de hemácias.
- Genes mitocondriais envolvidos na utilização de energia.
- Genes de enzimas glicolíticas envolvidas no metabolismo anaeróbico.
- Genes que aumentam a disponibilidade de óxido nítrico causador de vasodilatação pulmonar.

Na presença de oxigênio adequado, as subunidades de FIH necessárias para ativar diversos genes são reguladas no sentido descendente e são inativadas por hidroxilases de FIH específicos. Na hipoxia, as hidroxilases dos FIH estão, elas próprias, inativas, permitindo a formação de um complexo de FIH transcricionalmente ativo. Assim, os FIH atuam como um "interruptor mestre" que permite ao corpo responder adequadamente à hipoxia.

ACLIMATAÇÃO NATURAL DOS SERES HUMANOS NATIVOS QUE VIVEM EM ALTAS ALTITUDES

Muitos seres humanos nativos dos Andes e do Himalaia vivem em altitudes acima de 3.962 metros. Um grupo, nos Andes peruanos, vive em altitude de 5.334 metros e trabalha em mina na altitude de 5.791 metros. Muitos desses nativos nasceram nessas altitudes e ali vivem por todas as suas vidas. Os nativos são superiores até aos mais bem aclimatados, em todos os aspectos da aclimatação, naturais de baixas altitudes, mesmo que estes últimos também possam ter vivido em altas altitudes durante 10 anos ou mais. A aclimatação dos nativos começa na infância. O tamanho do tórax, em especial, é muito aumentado, enquanto o tamanho do corpo é menor, dando alta proporção de capacidade ventilatória à massa corporal. Os corações dos nativos, que desde o nascimento - bombeiam quantidades extras de débito cardíaco, são consideravelmente maiores que o dos naturais de baixas altitudes.

A distribuição de O_2 pelo sangue aos tecidos também é muito facilitada nesses nativos. Por exemplo, a **Figura 44-2** mostra curvas de dissociação do O_2-hemoglobina nos nativos que vivem a nível do mar e suas contrapartes que habitam a 4.572 metros. Observe que a Po_2 do oxigênio arterial nos nativos de altas altitudes é de apenas 40 mmHg, mas, em virtude da maior quantidade de hemoglobina, a quantidade de O_2 no seu sangue arterial é maior que a no sangue dos nativos em altitudes mais baixas. Observe também que a Po_2 venosa nos nativos das altas altitudes é apenas 15 mmHg menor que a Po_2 venosa dos habitantes de baixas altitudes, apesar da Po_2 arterial muito baixa,

indicando que o transporte de O_2 para os tecidos é extraordinariamente eficiente nos nativos das altas altitudes, naturalmente aclimatados.

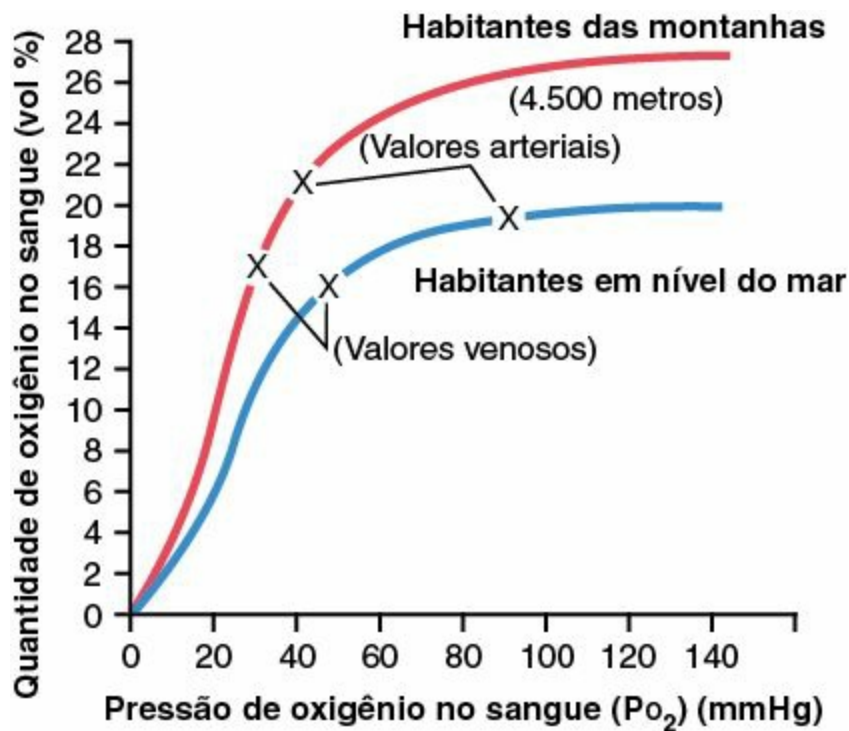



Figura 44-2. Curvas de dissociação de oxigênio-hemoglobina no sangue de residentes em altas altitudes (*curva vermelha*) e residentes a nível do mar (*curva azul*), mostrando os respectivos níveis de Po_2 arterial e venosa e conteúdo de oxigênio, conforme registrados nos seus ambientes naturais. *(Dados de Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966.)*

CAPACIDADE DE TRABALHO REDUZIDA NAS ALTAS ALTITUDES E O EFEITO POSITIVO DA ACLIMATAÇÃO

Além da depressão mental causada pela hipoxia, a capacidade de trabalho de todos os músculos (não apenas os músculos esqueléticos, mas também os cardíacos) está bastante diminuída no estado de hipoxia. Em geral, a capacidade de trabalho é reduzida na proporção direta à diminuição da intensidade máxima de captação de O_2 que o corpo é capaz de realizar.

Para dar ideia da importância da aclimatação no aumento da capacidade de trabalho, consideremos as grandes diferenças nas capacidades de trabalho, sob forma de porcentagem do normal, para pessoas não aclimatadas e aclimatadas, na altitude de 5.181 metros:

	Capacidade de Trabalho (Porcentagem do Normal)
Não aclimatadas	50
Aclimatadas durante 2 meses	68
Nativos vivendo a 4.023 metros, mas trabalhando a 5.181 metros	87

Assim, as pessoas naturalmente aclimatadas são capazes de realizar um trabalho diário, mesmo nas altas altitudes, quase igual ao de um habitante de baixas altitudes ao nível do mar; os habitantes de baixas altitudes bem aclimatados quase nunca são capazes de alcançar este resultado.

DOENÇA AGUDA DAS MONTANHAS E EDEMA PULMONAR DAS ALTAS ALTITUDES

Pequena porcentagem das pessoas que sobem muito rapidamente para grandes altitudes fica agudamente doente e pode morrer se não receber O_2 ou for removida rapidamente para altitude mais baixa. A doença começa de algumas horas a cerca de 2 dias após a subida. Dois eventos ocorrem, com frequência:

1. *Edema cerebral agudo.* Admite-se que esse edema resulte da dilatação local dos vasos sanguíneos cerebrais causada pela hipoxia. A dilatação das arteríolas aumenta o fluxo sanguíneo pelos capilares, aumentando assim a pressão capilar, o que, por sua vez, faz extravasar líquido para os tecidos cerebrais. O edema cerebral pode, então, levar à desorientação grave e a outros efeitos relacionados com a disfunção cerebral.
2. *Edema pulmonar agudo.* A causa do edema pulmonar agudo ainda é desconhecida, mas uma explicação é a seguinte: a hipoxia grave faz as arteríolas pulmonares constringirem-se poderosamente, mas a constrição é muito maior em algumas partes dos pulmões do que em outras, de modo que cada vez uma maior parte do fluxo sanguíneo pulmonar é forçada a passar por número cada vez menor de vasos pulmonares ainda não contraídos. O resultado postulado é que a pressão capilar nessas áreas dos pulmões fica especialmente alta, ocorrendo edema local. A extensão do processo progressivo para mais áreas dos pulmões leva ao edema pulmonar disseminado e à disfunção pulmonar grave, o que pode ser letal. Permitir que a pessoa respire O_2 geralmente reverte o processo em horas.

DOENÇA CRÔNICA DAS MONTANHAS

Ocasionalmente, a pessoa que permanecer em altas altitudes durante tempo demasiado longo desenvolve a *doença crônica das montanhas*, em que ocorrem os seguintes efeitos: (1) a massa de hemácias e o hematócrito ficam excepcionalmente elevados; (2) a pressão arterial pulmonar torna-se mais elevada ainda do que a elevação normal que ocorre durante a aclimatação; (3) o lado direito do coração fica muito aumentado; (4) a pressão arterial periférica começa a cair; (5) segue-se insuficiência cardíaca congestiva; e (6) a morte segue, frequentemente, a menos que a pessoa seja removida para altitude mais baixa.

As causas dessa sequência de eventos, provavelmente, são tríplices. Em primeiro lugar, a massa de

hemácias fica tão grande que a viscosidade sanguínea aumenta por várias vezes; essa viscosidade aumentada tende a *diminuir* o fluxo sanguíneo tecidual, de tal modo que o fornecimento de O_2 também começa a diminuir. Segundo, as arteríolas pulmonares entram em vasoconstrição por causa da hipoxia pulmonar. Essa vasoconstrição resulta do efeito constritor vascular hipóxico, que normalmente opera para desviar sangue dos alvéolos pouco oxigenados para os muito oxigenados, como explicado no Capítulo 39. Entretanto, como *todos* os alvéolos agora estão no estado de pouco O_2, todas as arteríolas são contraídas, a pressão arterial pulmonar se eleva excessivamente e o lado direito do coração se mostra insuficiente. Terceiro, o espasmo arterioloalveolar desvia grande parte do fluxo sanguíneo para vasos pulmonares não alveolares, causando assim excesso de fluxo sanguíneo de derivação pulmonar nos locais onde o sangue é pouco oxigenado, o que agrava ainda mais o problema. A maioria das pessoas com esse distúrbio se recupera em dias ou semanas, quando são removidas para altitude mais baixa.

EFEITOS DAS FORÇAS DE ACELERAÇÃO SOBRE O CORPO NA FISIOLOGIA DA AVIAÇÃO E DO ESPAÇO

Em virtude das alterações rápidas da velocidade e da direção do movimento, em aeroplanos ou naves espaciais, diversos tipos de forças de aceleração afetam o corpo durante o voo. No começo do voo, ocorre aceleração linear simples; ao término do voo, desaceleração; e a cada vez que o veículo faz uma curva, aceleração centrífuga.

FORÇAS DE ACELERAÇÃO CENTRÍFUGA

Quando o aeroplano faz uma curva, a força de aceleração centrífuga é determinada pela seguinte relação:

$$f = \frac{mv^2}{r}$$

na qual *f* é a força aceleradora centrífuga, *m* é a massa do objeto, *v* é a velocidade de viagem e *r* é o raio de curvatura da curva. Por essa fórmula, é óbvio que à medida que a velocidade aumenta a *força de aceleração centrífuga aumenta na proporção do quadrado da velocidade.* Também é óbvio que a força de aceleração é *diretamente proporcional à intensidade da curva* (*quanto menor o raio, mais intensa a curvatura*).

Medida da Força de Aceleração — "G". Quando o aviador está simplesmente sentado no seu assento, a força com a qual ele está fazendo pressão contra o assento resulta da tração da gravidade e é igual ao seu peso. A intensidade dessa força é dita $^+1$ G porque é igual à tração da gravidade. Se a

força com que ele pressiona contra o assento ficar cinco vezes o seu peso normal durante a recuperação de um mergulho, a força que atua sobre o assento é dita $^{+}5$ G.

Se o aeroplano fizer *loop* externo, de modo que a pessoa seja mantida presa pelo seu cinto de segurança, *G negativa* é aplicada ao seu corpo; se a força com a qual ela é retida pelo seu cinto for igual ao peso do seu corpo, a força negativa é −1 G.

EFEITOS DA FORÇA DE ACELERAÇÃO CENTRÍFUGA SOBRE O CORPO — (G POSITIVA)

Efeitos sobre o Sistema Circulatório. O efeito mais importante da aceleração centrífuga se dá sobre o sistema circulatório, porque o sangue é móvel e pode ser deslocado pelas forças centrífugas.

Quando o aviador é submetido a *G positiva*, o sangue é centrifugado em direção à parte mais inferior do corpo. Assim, se a força aceleradora centrífuga for $^{+}5$ G e a pessoa estiver uma posição em pé imobilizada, a pressão nas veias dos pés fica bastante aumentada (para cerca de 450 mmHg). Na posição sentada, a pressão passa a ser de aproximadamente 300 mmHg. Além disso, à medida que a pressão nos vasos da parte inferior do corpo aumenta, esses vasos se dilatam passivamente, de modo que parte importante do sangue, da região superior do corpo, é deslocada para os vasos inferiores. Uma vez que o coração não pode bombear a não ser que o sangue retorne a ele, quanto maior a quantidade de sangue "acumulada" dessa maneira, na parte inferior do corpo, menor a quantidade disponível para o débito cardíaco.

A **Figura 44-3** mostra as alterações nas pressões arteriais sistólica e diastólica (curvas superior e inferior, respectivamente), na parte superior do corpo, quando força uma aceleradora centrífuga de $^{+}3,3$ G é aplicada subitamente à pessoa sentada. Observe que ambas as pressões caem abaixo de 22 mmHg durante os primeiros segundos depois que a aceleração começa, mas, a seguir, retornam para pressão sistólica de cerca de 55 mmHg e pressão diastólica de 20 mmHg, em outros 10 a 15 segundos. Essa recuperação secundária é causada, principalmente, pela ativação dos reflexos - barorreceptores.

Aceleração maior que 4 a 6 G causa "escurecimento" da visão, em alguns segundos, e inconsciência logo depois. Se esse grande grau de aceleração continuar, a pessoa morrerá.

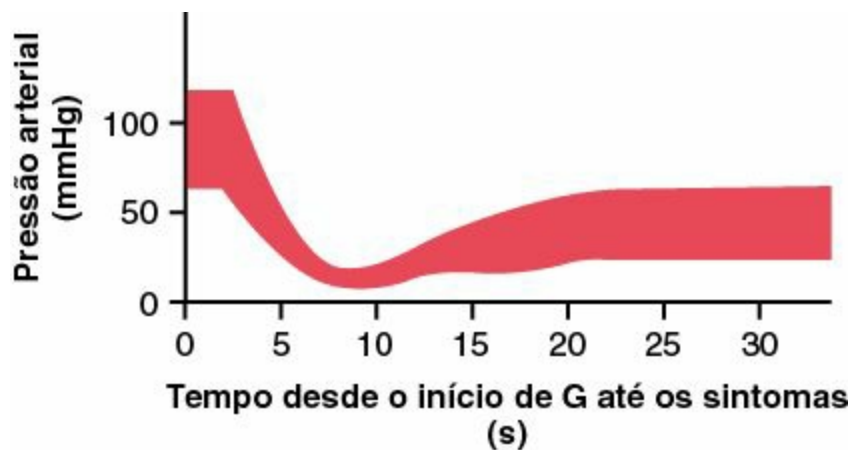



Figura 44-3. Alterações das pressões arteriais sistólica (*parte superior da curva*) e diastólica (*parte inferior da curva*) após exposição abrupta e continuada de uma pessoa sentada a força aceleradora de cima para baixo de 3,3 G. *(Dados de Martin EE, Henry JP: Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951.)*

Efeitos sobre as Vértebras. Forças de aceleração extremamente altas durante apenas fração de segundo podem fraturar as vértebras. O grau de aceleração positiva que a pessoa média é capaz de suportar na posição sentada, antes que ocorra fratura vertebral, é de cerca de 20 G.

G Negativa. Os efeitos da G negativa sobre o corpo são em condições agudas, menos drásticos, porém com possibilidade de serem permanentemente mais lesivos do que os efeitos da G positiva. O aviador é capaz, geralmente, de passar por *loops* externos até forças de aceleração negativa de −4 a −5 G sem causar dano permanente, embora cause intensa hiperemia momentânea da cabeça. Ocasionalmente, perturbações psicóticas durando de 15 a 20 minutos, ocorrem como resultado de edema cerebral.

Às vezes, forças G negativas podem ser tão grandes (p. ex., −20 G,) e a centrifugação do sangue para a cabeça é tão grande que a pressão arterial cerebral alcança 300 a 400 mmHg, algumas vezes fazendo com que se rompam pequenos vasos na superfície da cabeça e no cérebro. Entretanto, os vasos no interior do crânio mostram menos tendência a se romper do que seria esperado, pela seguinte razão: o líquido cefalorraquidiano é centrifugado em direção à cabeça, ao mesmo tempo em que o sangue é centrifugado em direção aos vasos cranianos, e a pressão bastante aumentada do líquido cefalorraquidiano atua como acolchoamento amortecedor no lado de fora do cérebro, para prevenir ruptura vascular intracerebral.

Uma vez que os olhos não são protegidos pelo crânio, intensa hiperemia ocorre durante forte G negativa. Como resultado, os olhos muitas vezes ficam cegos temporariamente, pelo “avermelhamento” dos campos visuais.

Proteção do Corpo Contra Forças de Aceleração Centrífuga. Procedimentos e aparelhos específicos foram desenvolvidos para proteger os aviadores contra o colapso circulatório que poderia ocorrer durante a G positiva. Primeiro, se o aviador contrair seus músculos abdominais até

grau extremo e inclinar-se para a frente, para comprimir o abdome, parte do acúmulo de sangue nos grandes vasos do abdome pode ser evitada, retardando o início do desfalecimento. Também foram desenvolvidas vestes especiais “anti-G” para impedir o acúmulo de sangue no abdome inferior e nas pernas. A mais simples delas aplica pressão positiva nas pernas e no abdome, inflando bolsas compressivas à medida que a G aumenta. Teoricamente, piloto submerso em tanque ou com roupa d’água poderia ter pouco efeito das forças G sobre a circulação, porque as pressões desenvolvidas na água atuando do lado de fora do corpo, durante a aceleração centrífuga balanceariam quase exatamente as forças que atuam no corpo. Entretanto, a presença de ar nos pulmões ainda faria com que ocorresse deslocamento do coração, dos tecidos pulmonares e do diafragma para posições gravemente anormais, apesar da submersão na água. Por essas razões, mesmo se esse procedimento fosse usado o limite de segurança quase certamente ainda seria menor que 10 G.

EFEITOS DE FORÇAS DE ACELERAÇÃO LINEAR SOBRE O CORPO

Forças de Aceleração em Viagem Espacial. Diferentemente do aeroplano, a nave espacial não é capaz de fazer curvas rápidas; portanto, a aceleração centrífuga é de pequena importância, exceto quando a nave espacial entra em giros anormais. No entanto, a aceleração no lançamento e a desaceleração na aterrissagem podem ser tremendas; ambas são tipos de *acelerações lineares* positiva e negativa.

A Figura 44-4 mostra o perfil aproximado da aceleração, durante o lançamento, de espaçonave de três estágios, demonstrando que o impulsor do primeiro estágio causa aceleração tão alta quanto 9 G, e o impulsor do segundo estágio, tão alta quanto 8 G. Na posição em pé, o corpo humano não seria capaz de resistir a tanta aceleração, mas em posição semideitada *transversal ao eixo de aceleração*, essa quantidade de aceleração pode ser suportada com facilidade, apesar do fato de as forças de aceleração continuarem às vezes durante vários minutos. Portanto, vemos a razão dos assentos reclinados usados pelos astronautas.

Problemas também ocorrem durante a desaceleração quando a espaçonave reentra na atmosfera. Pessoa viajando a Mach 1 (a velocidade do som e dos aeroplanos rápidos) pode ser desacelerada, com segurança, por distância de cerca de 193 metros, enquanto pessoa viajando com velocidade de Mach 100 (velocidade possível em viagem espacial interplanetária), necessitaria de distância de cerca de 16.093 quilômetros para a desaceleração segura. A principal razão para essa diferença é que a quantidade total de energia que precisa ser dissipada durante a desaceleração é proporcional ao *quadrado* da velocidade, o que, por si só, aumenta a distância exigida para desacelerações entre Mach 1 *versus* Mach 100 em aproximadamente 10.000 vezes. Mas, além disso, o ser humano pode suportar muito menos desaceleração se o período para essa desaceleração durar muito. Assim, a desaceleração deve ser realizada muito mais lentamente, a partir de altas velocidades, do que é

necessário a velocidades mais baixas.

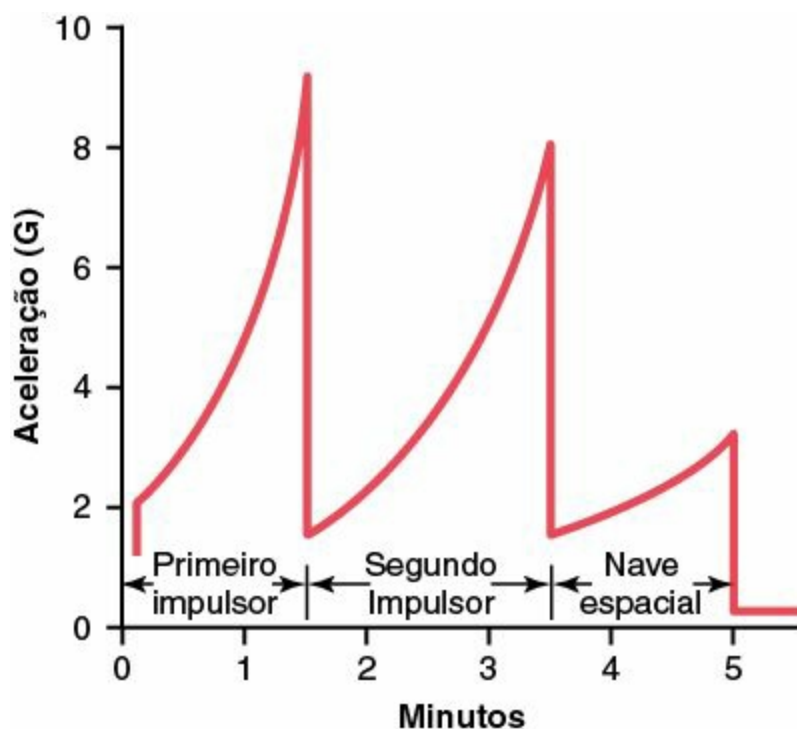



Figura 44-4. Forças de aceleração durante o lançamento de nave espacial.

Forças de Desaceleração Associadas aos Saltos de Paraquedas. Quando o paraquedista deixa o aeroplano, sua velocidade de queda é, de início, exatamente 0 metro por segundo. Entretanto, em virtude da força aceleradora da gravidade, em 1 segundo sua velocidade de queda é de 9,8 metros por segundo (se não houver resistência do ar); em 2 segundos, ela é de 19,6 metros por segundo; e assim por diante. À medida que a velocidade de queda aumenta, a resistência do ar que tende a retardar a queda também eleva. Finalmente, a força de desaceleração da resistência do ar contrabalança exatamente a força aceleradora da gravidade e, assim, depois de cair por cerca de 12 segundos, a pessoa estará caindo com "velocidade terminal" de 175 a 191 quilômetros por hora (53,3 metros por segundo). Se o paraquedista já tiver atingido a velocidade terminal antes de abrir seu paraquedas, uma "carga de choque de abertura" de até 544,3 quilogramas pode ocorrer no manto do paraquedas.

O paraquedas usual retarda a queda do paraquedista para cerca de um nono da velocidade terminal. Em outras palavras, a velocidade de aterrissagem é de cerca de 6,1 metros por segundo, e a força de impacto contra o solo é 1/81 da força de impacto sem um paraquedas. Mesmo assim a força de impacto ainda é suficientemente grande para causar considerável lesão no corpo, a não ser que o paraquedista seja, adequadamente, treinado em aterrissagem. Na realidade, a força do impacto com o solo é aproximadamente a mesma que seria experimentada ao saltar sem paraquedas de altura de cerca de 1,83 metro. A não ser que esteja prevenido, o paraquedista será induzido pelos seus sentidos a bater no solo com as pernas estendidas, e essa posição na aterrissagem produz forças de

desaceleração tremendas ao longo do eixo esquelético do corpo, resultando em fratura da sua pelve, vértebras ou perna. Consequentemente, o paraquedista treinado atinge o solo com os joelhos flexionados, mas com os músculos retesados para amortecer o choque da aterrissagem.

"CLIMA ARTIFICIAL" NA ESPAÇONAVE VEDADA

Uma vez que não existe atmosfera no espaço exterior, atmosfera e clima artificiais devem ser produzidos na espaçonave. Mais importante, a concentração de O_2 deve permanecer suficientemente alta e a concentração de CO_2 suficientemente baixa para prevenir sufocação. Em algumas missões espaciais iniciais, foi usada atmosfera na cápsula contendo O_2 puro à pressão de cerca de 260 mmHg, mas em moderno veículo espacial são usados gases aproximadamente iguais aos do ar normal, com quatro vezes mais nitrogênio que O_2 e pressão total de 760 mmHg. A presença de nitrogênio na mistura diminui bastante a probabilidade de incêndio e explosão. Isso também protege contra o desenvolvimento de focos locais de atelectasia pulmonar que, muitas vezes, ocorrem quando se respira O_2 puro, porque o O_2 é absorvido rapidamente quando os brônquios são, temporariamente, bloqueados por tampões mucosos.

Para viagem espacial que dure mais do que vários meses, é impraticável transportar suprimento adequado de O_2. Por essa razão, foram propostas técnicas de reciclagem para usar o mesmo O_2 muitas vezes, sequencialmente. Alguns processos de reciclagem dependem de procedimentos puramente físicos, como eletrólise da água para liberar O_2. Outros dependem de métodos biológicos, como o uso de algas com sua grande reserva de clorofila para liberar O_2 do CO_2 pelo processo de fotossíntese. Ainda não foi obtido um sistema completamente satisfatório para essa reciclagem.

IMPONDERABILIDADE NO ESPAÇO

A pessoa em satélite em órbita ou em espaçonave sem propulsor experimenta *imponderabilidade* ou estado de força G próximo de zero, que é, às vezes, chamado *microgravidade*, isto é, a pessoa não é puxada para o fundo, lados ou topo da espaçonave, mas simplesmente flutua dentro das suas câmaras. A causa dessa imponderabilidade não é falta de gravidade para puxar o corpo, porque a gravidade de qualquer corpo celeste nas proximidades ainda está ativa. Entretanto, a gravidade atua sobre a espaçonave e a pessoa ao mesmo tempo, de modo que ambas são tracionadas exatamente pelas mesmas forças de aceleração e na mesma direção. Por essa razão, a pessoa simplesmente não é -atraída para qualquer parede específica da espaçonave.

Desafios Fisiológicos da Imponderabilidade (Microgravidade). Os problemas fisiológicos da imponderabilidade não se comprovaram ter grande importância, contanto que o período de

imponderabilidade não seja longo demais. A maioria dos problemas que ocorrem está relacionada aos três efeitos da imponderabilidade: (1) tonturas e ânsia de vômito, durante os primeiros dias de viagem; (2) translocação de líquidos dentro do corpo, em virtude da falta de gravidade, que causa pressões hidrostáticas normais; e (3) atividade física diminuída, porque nenhuma força de contração muscular é requerida para contrabalançar a força de gravidade.

Quase 50% dos astronautas experimentam tonturas e náuseas e, às vezes, vômitos durante os primeiros 2 a 5 dias de viagem no espaço. Essa tontura provavelmente resulta de padrão não familiar de sinais de movimento, chegando aos centros do equilíbrio do encéfalo e, ao mesmo tempo, da falta de sinais gravitacionais.

Os efeitos observados da permanência prolongada no espaço são os seguintes: (1) diminuição do volume sanguíneo; (2) redução da massa de hemácias; (3) queda da força e da capacidade de trabalho muscular; (4) diminuição do débito cardíaco máximo; e (5) perda de cálcio e fosfato dos ossos, bem como perda de massa óssea. A maioria desses mesmos efeitos ocorre em pessoas que permanecem acamadas durante período extenso. Por essa razão, programas de exercício são executados pelos astronautas, durante missões espaciais prolongadas.

Em expedições precedentes do laboratório espacial, quando o programa de exercício tinha sido menos vigoroso, os astronautas apresentaram capacidades de trabalho gravemente diminuídas durante os primeiros dias após retornarem à Terra. Eles também tenderam a desmaio (e ainda o fazem, em certa extensão) ao ficarem de pé durante o primeiro dia ou depois do retorno à gravidade, em virtude do volume sanguíneo diminuído e das respostas reduzidas dos mecanismos de controle da pressão arterial.

"Descondicionamento" Cardiovascular, Muscular e Ósseo durante Exposição Prolongada à Imponderabilidade. Durante voos espaciais muito longos e exposição prolongada à microgravidade, ocorrem efeitos de "descondicionamento" gradual do sistema cardiovascular, dos músculos esqueléticos e dos ossos, apesar do exercício rigoroso durante o voo. Estudos de astronautas em voos espaciais que duraram vários meses mostraram que eles podem perder até 1% da sua massa óssea a cada mês mesmo quando continuam a se exercitar. Atrofia substancial dos músculos cardíaco e esquelético também ocorre durante exposição prolongada a ambiente de microgravidade.

Um dos efeitos mais sérios é o "descondicionamento" cardiovascular, que inclui capacidade diminuída de trabalho, volume sanguíneo reduzido, reflexos barorreceptores prejudicados e tolerância ortostática reduzida. Essas alterações limitam bastante a capacidade dos astronautas de permanecerem em pé ou efetuar atividades diárias normais, depois de retornar à gravidade completa da Terra.

Astronautas que retornam de voos espaciais que duraram 4 a 6 meses também são suscetíveis a

fraturas ósseas e podem necessitar de várias semanas antes de retornar à aptidão cardiovascular, óssea e muscular que tinham antes do voo. À medida que os voos espaciais se tornem mais longos, em preparação para possível exploração humana de outros planetas, como Marte, os efeitos da microgravidade prolongada poderiam impor ameaça muito séria aos astronautas depois de pousar, especialmente no caso de pouso de emergência. Por essas razões, considerável esforço de pesquisa foi dirigido para o desenvolvimento de contramedidas, além do exercício, que sejam capazes de prevenir ou atenuar mais eficazmente essas alterações. Contramedida que está sendo testada é a aplicação de "gravidade artificial" intermitente causada por curtos períodos (p. ex., 1 hora por dia) de aceleração centrífuga dos astronautas enquanto eles ficam sentados em centrífugas de braços curtos, especialmente projetadas, que criam forças de até 2 a 3 G.

Bibliografia

Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.

Brocato J, Chervona Y, Costa M: Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1α and beyond. Mol Pharmacol 85:651, 2014.

Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.

Hargens AR, Richardson S: Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. Respir Physiol Neurobiol 169(suppl 1):S30, 2009.

Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 52:467, 2010.

Naeije R, Dedobbeleer C: Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. Exp Physiol 98:1247, 2013.

Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007.

Prabhakar NR, Semenza GL: Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiol Rev 92:967, 2012.

San T, Polat S, Cingi C, et al: Effects of high altitude on sleep and respiratory system and theirs adaptations. Scientific World Journal 2013:241569, 2013.

Semenza GL: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. J Clin Invest 123:3664, 2013.

Sibonga JD: Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? Curr Osteoporos Rep 11:92, 2013.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. Nutrition 18:849, 2002.

Taylor CT, McElwain JC: Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans. Physiology (Bethesda) 25:272, 2010.

West JB: Man in space. News Physiol Sci 1:198, 1986.

West JB: High-altitude medicine. Am J Respir Crit Care Med 186:1229, 2012.

CAPÍTULO 45

Fisiologia de Mergulho Marítimo Profundo e Outras Condições Hiperbáricas

Quando seres humanos descem às profundezas do mar, a pressão em torno deles aumenta tremendamente. Para impedir que os pulmões se colapsem, o ar tem que ser fornecido em pressão muito alta para mantê-los inflados. Essa manobra expõe o sangue, nos pulmões, à pressão extremamente alta dos gases alveolares, condição chamada *hiperbarismo*. Além de certos limites, essas altas pressões podem produzir alterações importantes da fisiologia do corpo e podem ser letais.

Relação entre a Pressão e a Profundidade no Mar. Uma coluna d'água do mar de 33 pés (10 metros) exerce a mesma pressão, em seu fundo, do que a pressão da atmosfera acima do mar. Portanto, a pessoa a 33 pés (10 metros) abaixo da superfície do oceano está exposta a 2 atmosferas de pressão, com 1 atmosfera de pressão causada pelo peso do ar acima da água e a segunda atmosfera pelo peso da própria água. A 66 pés (20 metros), a pressão é de 3 atmosferas, e assim por diante, de acordo com a tabela na **Figura 45-1**.

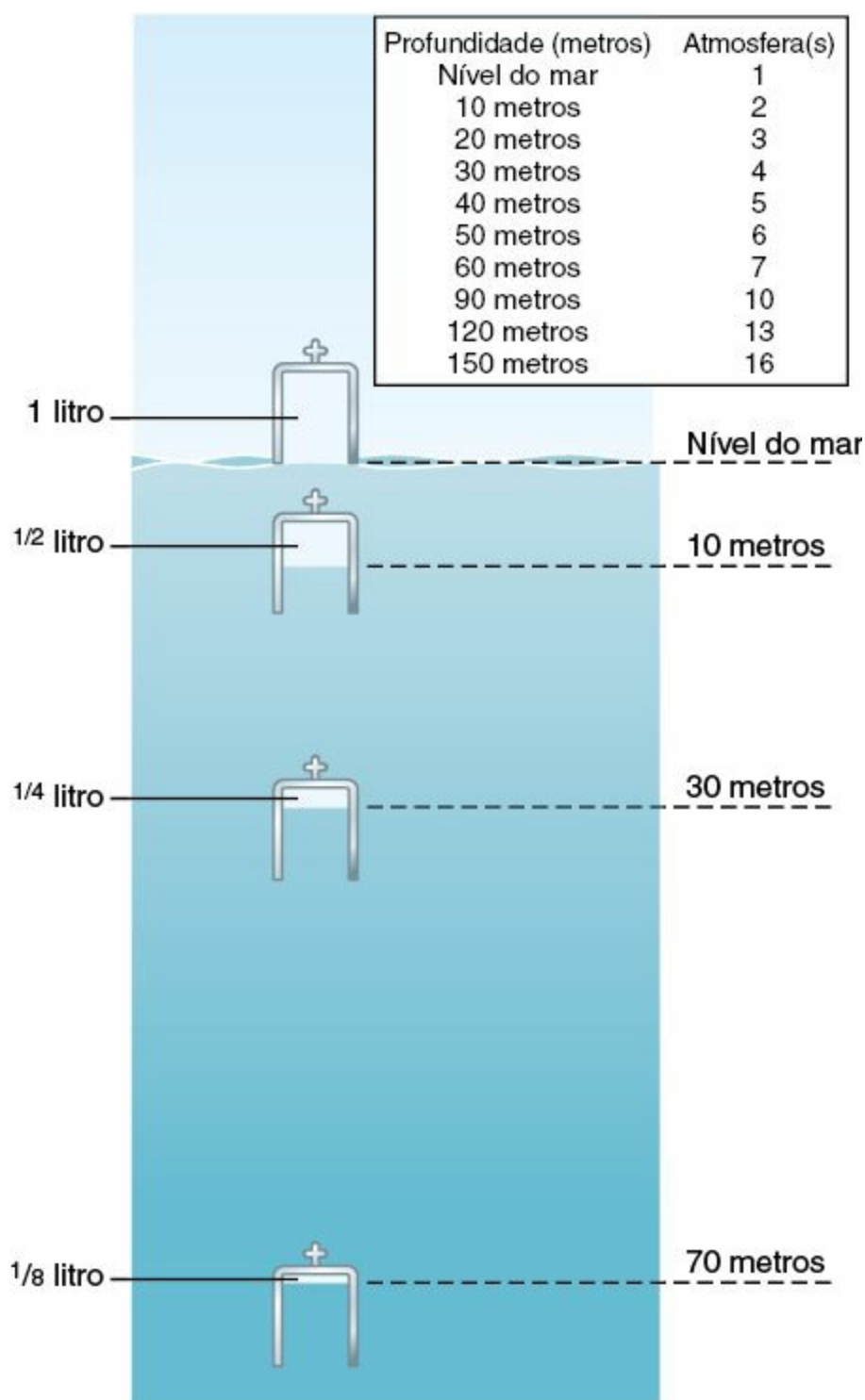



Figura 45-1. Efeito da profundidade do mar sobre a pressão (*acima*) e sobre o volume dos gases (*abaixo*).

Efeito da Profundidade do Mar sobre o Volume dos Gases — Lei de Boyle. Outro efeito importante da profundidade é a compressão dos gases em volumes cada vez menores. A ilustração da **Figura 45-1** mostra um recipiente em forma de sino, ao nível do mar, contendo 1 litro de ar. A 33 pés (10 metros) abaixo da superfície do mar, onde a pressão é de 2 atmosferas, o volume foi comprimido para apenas meio litro, e em 8 atmosferas (233 pés ou 70 metros) foi comprimido para um oitavo de litro. Assim, o volume para o qual uma dada quantidade de gás é comprimida, é inversamente proporcional à pressão. Esse princípio da física chama-se *lei de Boyle* e é extremamente importante na fisiologia do mergulho, porque a pressão aumentada pode colapsar as câmaras de ar do corpo do

mergulhador, em especial os pulmões, podendo causar séria lesão.

Muitas vezes, neste Capítulo, é necessário se referir ao *volume real* contra o *volume ao nível do mar*. Por exemplo, poderíamos falar de volume real de 1 litro na profundidade de 300 pés (90 metros); isso é a mesma *quantidade* de ar contida em um volume de 10 litros ao nível do mar.

EFEITOS DAS ALTAS PRESSÕES PARCIAIS DE GASES INDIVIDUAIS SOBRE O ORGANISMO

Os gases individuais aos quais o mergulhador é exposto quando está respirando ar são *nitrogênio,* O_2 e CO_2; cada um deles pode, às vezes, causar importantes efeitos fisiológicos sob altas pressões.

NARCOSE POR NITROGÊNIO NAS ALTAS PRESSÕES DE NITROGÊNIO

Cerca de quatro quintos do ar são nitrogênio. Na pressão, ao nível do mar, o nitrogênio não tem qualquer efeito importante sobre a fisiologia do organismo, mas sob altas pressões, ele pode ocasionar graus variados de narcose. Quando o mergulhador permanece nas profundezas do mar durante 1 hora ou mais e está respirando ar comprimido, a profundidade em que aparecem os primeiros sintomas de narcose é cerca de 120 pés (36 metros). A esse nível, o mergulhador começa a exibir jovialidade e perda de muitos dos seus cuidados. Entre 150 e 200 pés (45 e 60 metros), o mergulhador fica sonolento. Entre 200 e 250 pés (60 e 75 metros), sua força diminui consideravelmente e ele, muitas vezes, fica muito desajeitado para executar o trabalho necessário. Além de 250 pés (75 metros, pressão de 8,5 atmosferas), o mergulhador geralmente fica quase inútil, como resultado da narcose pelo nitrogênio, se ele permanecer nessas profundidades durante demasiado tempo.

A narcose por nitrogênio tem características semelhantes às da intoxicação alcoólica e, por essa razão, frequentemente foi chamada “êxtase das profundidades”. Admite-se que o mecanismo do efeito narcótico seja o mesmo que o da maioria dos outros gases anestésicos, isto é, ele se dissolve nas substâncias gordurosas das membranas neuronais e, em virtude do seu efeito *físico* de alterar a condutância iônica através das membranas, reduz a excitabilidade neuronal.

TOXICIDADE DO OXIGÊNIO EM ALTAS PRESSÕES

Efeito da Po2 Muito Alta sobre o Transporte de Oxigênio no Sangue. Quando a Po_2 no sangue se eleva acima de 100 mmHg, a quantidade de O_2 dissolvida na água do sangue aumenta acentuadamente. Esse efeito está representado na **Figura 45-2**, que apresenta a mesma curva de dissociação de O_2-hemoglobina mostrada no Capítulo 41, mas com a Po_2 alveolar se eleva para mais

de 3.000 mmHg. Também é mostrado, pela curva mais inferior na figura, o *volume de O_2 dissolvido no líquido do sangue* para cada nível de Po_2. Observe que na faixa normal da Po_2 alveolar (abaixo de 120 mmHg) quase nada do O_2 total no sangue é explicado pelo O_2 dissolvido, mas, à medida que a pressão de O_2 se eleva para os milhares de milímetros de mercúrio, grande parte do O_2 total está dissolvida na água do sangue, além do ligado à hemoglobina.

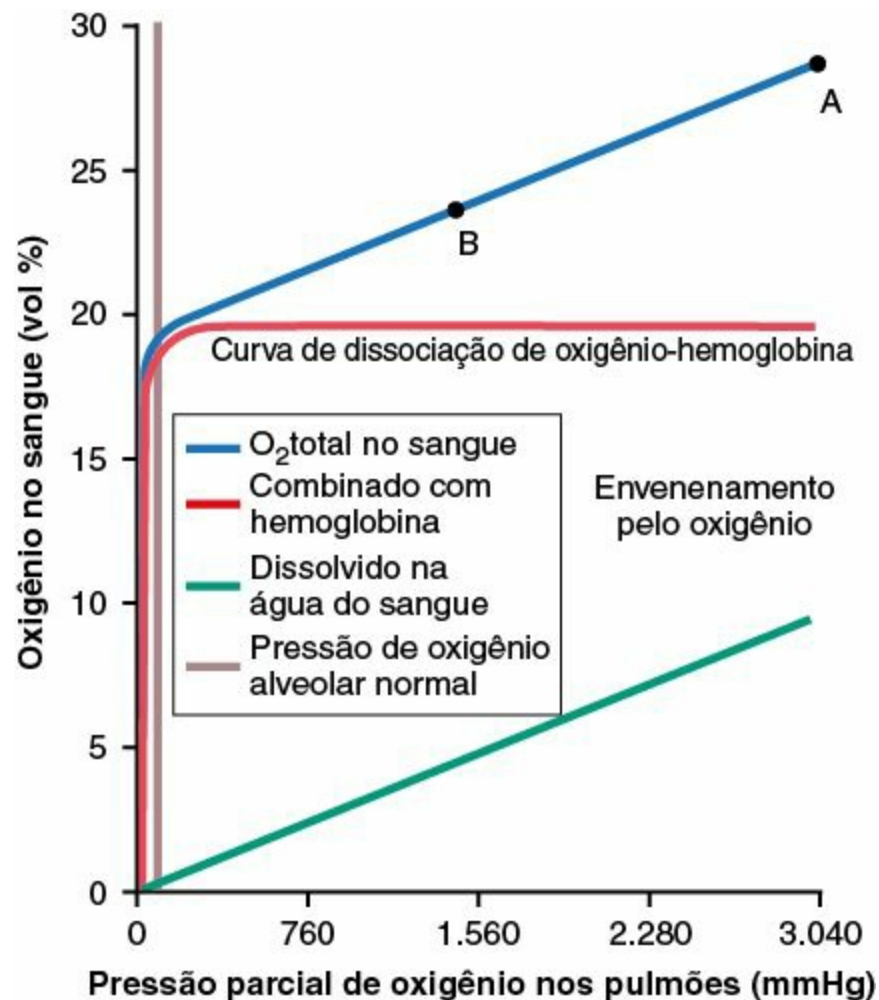



Figura 45-2. Quantidade de O_2 dissolvido no líquido do sangue e em combinação com hemoglobina em valores de Po_2 muito altos.

Efeito da Alta Po2 Alveolar sobre a Po2 Tecidual. Suponhamos que a Po_2 nos pulmões seja cerca de 3.000 mmHg (pressão de 4 atmosferas). Consultando a **Figura 45-2**, observa-se que essa pressão representa conteúdo total de O_2, em cada 100 mililitros de sangue, cerca de 29 volumes por cento, como demonstrado pelo ponto A na figura, o que significa 20 volumes por cento ligados à hemoglobina e 9 volumes por cento dissolvidos na água sanguínea. À medida que esse sangue passa pelos capilares teciduais e os tecidos utilizam sua quantidade normal de O_2, cerca de 5 mililitros de cada 100 mililitros de sangue, o conteúdo de O_2, ao deixar os capilares teciduais, ainda é de 24 volumes por cento (ponto B na figura). Nesse ponto, a Po_2 é aproximadamente 1.200 mmHg, o que significa que o O_2 é distribuído para os tecidos sob essa pressão extremamente alta, em vez do valor

normal de 40 mmHg. Assim, visto que a Po_2 alveolar se eleve acima do nível crítico, o mecanismo tampão da hemoglobina-O_2 (discutido no Capítulo 41) não é mais capaz de manter a Po_2 na faixa segura normal, entre 20 e 60 mmHg.

Envenenamento Agudo pelo Oxigênio. A Po_2 tecidual extremamente alta que ocorre quando o O_2 é respirado sob pressão de O_2 alveolar muito alta pode ser deletéria para muitos tecidos do organismo. Por exemplo, respirar O_2 sob pressão de oxigênio de 4 atmosferas (Po_2 = 3.040 mmHg) causará *convulsões seguidas por coma*, na maioria das pessoas, em 30 a 60 minutos. As convulsões muitas vezes ocorrem sem aviso e, por razões óbvias, tendem a ser letais para os mergulhadores submersos no mar.

Outros sintomas encontrados no envenenamento agudo pelo O_2, incluem náuseas, abalos musculares, tontura, distúrbios da visão, irritabilidade e desorientação. O exercício aumenta bastante a suscetibilidade do mergulhador à toxicidade do O_2, fazendo com que os sintomas apareçam muito mais precocemente e com gravidade muito maior do que na pessoa em repouso.

Oxidação Intracelular Excessiva como Causa de Toxicidade de Oxigênio para o Sistema Nervoso — "Radicais Livres Oxidantes". O O_2 molecular tem pouca capacidade de oxidar outros compostos químicos. Em vez disso, ele deve primeiramente ser convertido em forma "ativa" de O_2. Há diversas formas de oxigênio ativo, chamadas *radicais livres de oxigênio*. Um dos mais importantes deles é o *radical livre superóxido* O_2^-, e outro é o *radical peróxido*, na forma de *peróxido de hidrogênio*. Mesmo quando a Po_2 tecidual está normal, ao nível de 40 mmHg, pequenas quantidades de radicais livres estão continuamente sendo formadas do O_2 molecular dissolvido. Felizmente os tecidos também contêm múltiplas enzimas que removem rapidamente esses radicais livres, incluindo as *peroxidases*, as *catalases* e a *superóxido dismutases*. Por essa razão, desde que o mecanismo tampão da hemoglobina-O_2 mantenha Po_2 tecidual normal, os radicais livres oxidantes são removidos de modo suficientemente rápido, para que exerçam pouco ou nenhum efeito nos tecidos.

Acima da Po_2 alveolar crítica (isto é, acima de cerca de 2 atmosferas de Po_2), o mecanismo tampão da hemoglobina-O_2 falha, e a Po_2 tecidual pode, então, subir para centenas ou milhares de milímetros de mercúrio. Nesses níveis altos, as quantidades de radicais livres oxidantes literalmente inundam os sistemas enzimáticos destinados a removê-los e agora podem exercer efeitos destrutivos sérios e mesmo letais sobre as células. Um dos principais efeitos é oxidar os ácidos graxos poli-insaturados, que são componentes essenciais de muitas das membranas celulares. Outro efeito é oxidar algumas-das enzimas celulares, danificando gravemente os sistemas metabólicos celulares. Os tecidos nervosos são especialmente suscetíveis, por causa do seu alto conteúdo lipídico. Por essas razões, a

maioria dos efeitos letais agudos da toxicidade aguda pelo O_2 é causada por disfunção encefálica.

Envenenamento Crônico pelo Oxigênio Provoca Incapacidade Pulmonar. A pessoa pode ser exposta a apenas 1 atmosfera de pressão de O_2 quase indefinidamente, sem desenvolver toxicidade *aguda* pelo oxigênio do sistema nervoso que acabamos de descrever. Entretanto, depois de apenas cerca de 12 horas de exposição a 1 atmosfera de O_2, *congestão das vias aéreas pulmonares, edema pulmonar* e *atelectasia*, causados por lesão dos revestimentos dos brônquios e alvéolos, começam a se desenvolver. A razão para esse efeito nos pulmões, mas não em outros tecidos, é que os espaços aéreos dos pulmões ficam, diretamente, expostos à alta pressão de O_2, mas o O_2 é fornecido aos outros tecidos do corpo com Po_2 quase normal em virtude do sistema tampão da hemoglobina-O_2.

TOXICIDADE PELO DIÓXIDO DE CARBONO A GRANDES PROFUNDIDADES NO MAR

Se a aparelhagem de mergulho for adequadamente projetada e funcionar corretamente, o mergulhador não terá problemas devido à toxicidade porque a profundidade, por si só, não aumenta a pressão parcial de CO_2 nos alvéolos. Isto é verdade porque a profundidade não eleva a produção de CO_2 no corpo, e enquanto o mergulhador continuar a respirar volume corrente normal e expirar o CO_2 à medida que ele for formado, a pressão de CO_2 alveolar será mantida no valor normal.

Em certos tipos de aparelhagem de mergulho, no entanto, como o escafandro e alguns tipos de aparelhos com reinalação, o CO_2 pode acumular-se no ar do espaço morto do aparelho e ser novamente respirado pelo mergulhador. Até uma pressão alveolar de CO_2 (Pco_2) de cerca de 80 mmHg, o dobro da nos alvéolos normais, o mergulhador geralmente tolera esse acúmulo aumentando o volume respiratório por minuto até o máximo de 8 a 11 vezes, para compensar o CO_2 aumentado. Além de 80 mmHg de Pco_2 alveolar, a situação passa a ser intolerável e por fim o centro respiratório começa a ser deprimido, em vez de excitado, por causa dos efeitos metabólicos teciduais negativos da alta Pco_2. A respiração do mergulhador então começa a ser insuficiente, em vez de compensar. Além disso, o mergulhador desenvolve acidose respiratória grave e graus variados de letargia, narcose e, finalmente, até mesmo anestesia, conforme discutido no Capítulo 43.

DESCOMPRESSÃO DO MERGULHADOR APÓS EXPOSIÇÃO EXCESSIVA A ALTAS PRESSÕES

Quando a pessoa respira ar sob alta pressão durante longo tempo, a quantidade de nitrogênio dissolvida nos líquidos do corpo aumenta. A razão para isso é que o sangue, que flui pelos capilares

pulmonares, fica saturado com nitrogênio, sob a mesma alta pressão que na mistura da respiração alveolar. E, ao longo de várias horas, nitrogênio suficiente é transportado para todos os tecidos do corpo, para elevar a pressão parcial de nitrogênio tecidual até um nível igual à pressão de nitrogênio no ar respirado.

Uma vez que o nitrogênio não é metabolizado pelo corpo, ele permanece dissolvido em todos os tecidos corporais até que a pressão do nitrogênio nos pulmões seja diminuída de volta para algum nível mais baixo, momento no qual o nitrogênio pode ser removido pelo processo respiratório inverso; entretanto, essa remoção, às vezes, leva horas para ocorrer e constitui a origem de múltiplos problemas chamados, coletivamente *doença da descompressão*.

Volume de Nitrogênio Dissolvido nos Líquidos do Corpo em Diferentes Profundidades. Ao nível do mar, quase exatamente 1 litro de nitrogênio está dissolvido em todo o corpo. Ligeiramente menos que a metade desse nitrogênio está dissolvida na água do corpo e pouco mais da metade na gordura do corpo. Isso é verdade porque o nitrogênio é cinco vezes mais solúvel na gordura que na água.

Depois que o mergulhador ficou saturado com nitrogênio, o *volume de nitrogênio, ao nível do mar*, dissolvido no corpo em diferentes profundidades, é o seguinte:

Pés	Litros
0 (0 metro)	1
33 (10 metros)	2
100 (30 metros)	4
200 (60 metros)	7
300 (90 metros)	10

São necessárias várias horas para que as pressões gasosas do nitrogênio, em todos os tecidos corporais, entrem aproximadamente em equilíbrio com a pressão gasosa de nitrogênio nos alvéolos. A razão para esse requisito é que o sangue não flui, de modo suficientemente rápido, e o nitrogênio não se difunde com rapidez suficiente para causar equilíbrio instantâneo. O nitrogênio dissolvido na água do corpo chega ao equilíbrio quase completo em menos de 1 hora, mas o tecido gorduroso, exigindo cinco vezes mais transporte de nitrogênio e tendo suprimento sanguíneo relativamente escasso, só atinge o equilíbrio depois de várias horas. Por essa razão, se a pessoa permanecer abaixo da água em níveis profundos durante apenas alguns minutos, pouco nitrogênio se dissolve nos líquidos e tecidos do corpo, ao passo que, se a pessoa permanecer em nível profundo durante várias horas, tanto a água quanto a gordura do corpo ficam saturadas com nitrogênio.

Doença da Descompressão (Também Conhecida por: Bends, Doença do Ar Comprimido, Doença do Caisson, Paralisia de Mergulhador, Disbarismo). Se o mergulhador esteve nas profundezas do mar por tempo suficientemente, longo para que grandes quantidades de nitrogênio tenham se dissolvido no seu corpo, e se ele subitamente voltar à superfície do mar, quantidades importantes de bolhas de nitrogênio podem se desenvolver nos líquidos do corpo, celular ou intracelularmente, e podem causar lesão pequena ou séria, em quase toda área corporal, dependendo do número e do tamanho das bolhas formadas; esse fenômeno é chamado *doença da descompressão*.

Os princípios subjacentes à formação de bolhas estão mostrados na **Figura 45-3**. Na **Figura 45-3A**, os tecidos do mergulhador se equilibraram com a alta *pressão de nitrogênio dissolvido* (PN_2 = 3.918 mmHg), cerca de 6,5 vezes a quantidade normal de nitrogênio nos tecidos. Enquanto o mergulhador permanecer na profundidade do mar, a pressão contra o lado de fora do seu corpo (5.000 mmHg) comprime todos os tecidos do corpo suficientemente para manter dissolvido o gás nitrogênio em excesso. Entretanto, quando o mergulhador sobe, de forma súbita, para o nível do mar (**Figura 45-3B**), a pressão sobre o lado exterior do seu corpo passa a ser de apenas 1 atmosfera (760 mmHg), enquanto a pressão gasosa nos líquidos do corpo é a soma das pressões do vapor d'água, do CO_2, do O_2 e do nitrogênio, ou total de 4.065 mmHg, 97% causados pelo nitrogênio. Obviamente, esse valor total de 4.065 mmHg é muito maior que a pressão de 760 mmHg sobre o lado de fora do corpo. Por essa razão, os gases podem escapar do estado dissolvido e formar bolhas, constituídas quase inteiramente por nitrogênio, tanto nos tecidos quanto no sangue, onde elas obstruem muitos vasos sanguíneos pequenos. As bolhas podem aparecer durante muitos minutos a horas, porque às vezes os gases podem permanecer dissolvidos no estado "supersaturado" durante horas, antes de formarem bolhas.

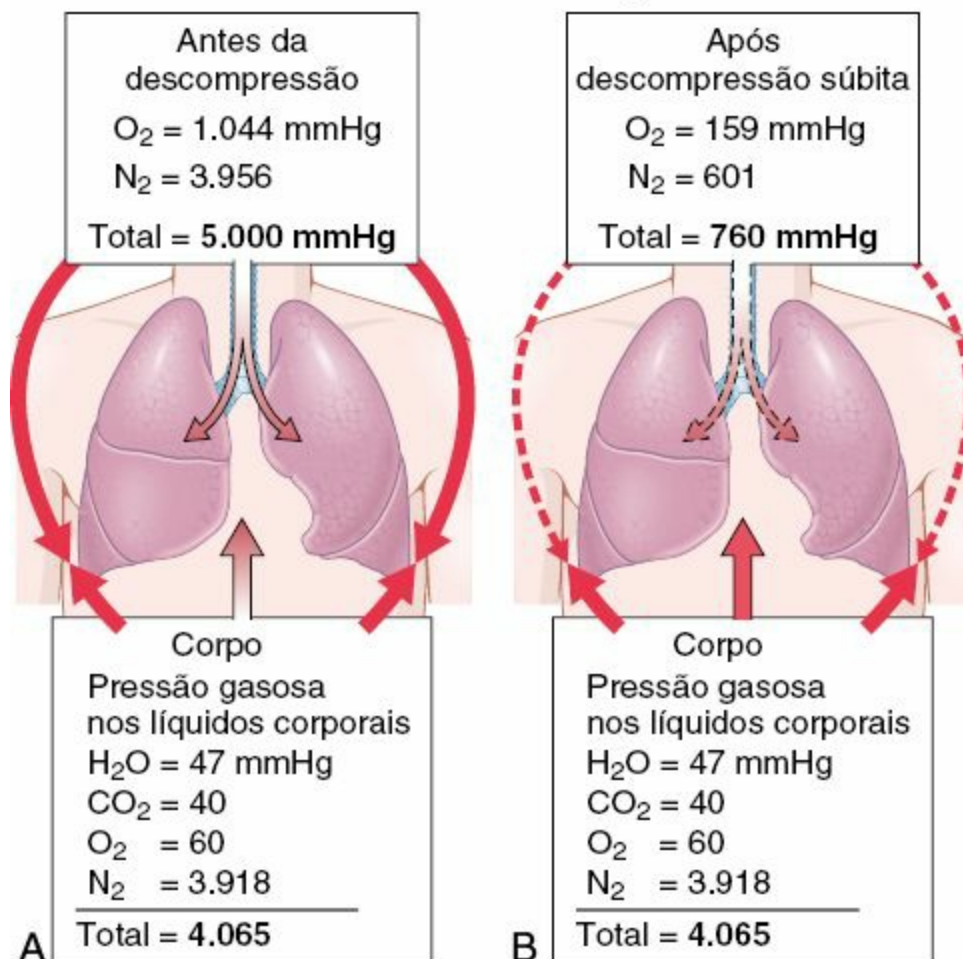



Figura 45-3. Pressões gasosas no interior do corpo e fora do corpo, mostrando (**A**) saturação do corpo por altas pressões gasosas, quando se respira ar na pressão total de 5.000 mmHg e (**B**) os grandes excessos de pressões intracorporais que são responsáveis pela formação de bolhas nos tecidos, quando a pressão intra-alveolar pulmonar e é retornada subitamente de 5.000 mmHg para a pressão normal de 760 mmHg.

Sintomas da Doença da Descompressão (Bends). Os sintomas da doença da descompressão são causados por bolhas de gás que bloqueiam muitos vasos sanguíneos em diferentes tecidos. De início, apenas os menores vasos sanguíneos são bloqueados por bolhas diminutas, mas à medida que as bolhas coalescem, são afetados vasos progressivamente maiores. Isquemia tecidual e às vezes morte tecidual são o resultado.

Na maioria das pessoas com doença da descompressão, os sintomas são dor nas articulações e nos músculos das pernas e braços, afetando 85% a 90% das pessoas que desenvolvem a doença da descompressão. A dor articular explica o termo restrição à movimentação (*bends*) que, muitas vezes, é aplicado a essa condição.

Em 5% a 10% das pessoas com doença da descompressão ocorrem sintomas do sistema nervoso, variando de tontura em cerca de 5%, a paralisia ou colapso e inconsciência, em até 3%. A paralisia pode ser temporária, mas, em alguns casos, a lesão é permanente.

Finalmente, cerca de 2% das pessoas com doença da descompressão desenvolvem “sufocação” causada por números imensos de microbolhas que obstruem os capilares dos pulmões; esse distúrbio

é caracterizado por séria falta de ar frequentemente seguida por edema pulmonar grave e, ocasionalmente, morte.

Eliminação do Nitrogênio do Corpo; Tabelas de Descompressão. Se o mergulhador for trazido à superfície lentamente, parte suficiente do nitrogênio dissolvido pode, em geral, ser eliminada pela expiração dos pulmões, para evitar a doença da descompressão. Cerca de dois terços do nitrogênio total são liberados em 1 hora e em torno de 90% em 6 horas.

Tabelas de descompressão foram preparadas pela Marinha dos Estados Unidos para detalhar os procedimentos para a descompressão segura. Para dar ao leitor uma ideia do processo de descompressão, o mergulhador que esteve respirando ar e esteve no fundo do mar durante 60 minutos, na profundidade de 190 pés (57 metros), é descomprimido de acordo com o seguinte esquema:

10 minutos à profundidade de 50 pés (15 metros)

17 minutos à profundidade de 40 pés (12 metros)

19 minutos à profundidade de 30 pés (9 metros)

50 minutos à profundidade de 20 pés (6 metros)

84 minutos à profundidade de 10 pés (3 metros)

Assim, para período de trabalho no fundo de apenas 1 hora, o tempo total para a descompressão é de cerca de 3 horas.

Descompressão em Tanque e Tratamento da Doença da Descompressão. Outro procedimento amplamente usado para descompressão de mergulhadores profissionais consiste em colocar o mergulhador em tanque pressurizado e, a seguir, baixar a pressão gradualmente de volta à pressão atmosférica normal, usando essencialmente o mesmo programa de tempo descrito anteriormente.

O tanque de descompressão é ainda mais importante para tratar pessoas, cujos sintomas de doença da descompressão se desenvolvam minutos ou mesmo horas depois que elas retornaram à superfície. Nesse caso, o mergulhador é recomprimido imediatamente em nível profundo. A seguir, é efetuada a descompressão, durante um período várias vezes mais longo do que o período usual de descompressão.

"Mergulho de Saturação" e Uso de Misturas de Hélio-Oxigênio em Mergulhos Profundos. Quando os mergulhadores têm de trabalhar em níveis muito profundos — entre 250 pés (75 metros) e quase 1.000 pés (300 metros) — eles frequentemente moram em grande tanque de descompressão durante dias ou semanas de cada vez, permanecendo sob compressão a um nível de pressão próximo do em que estarão trabalhando. Esse procedimento mantém os tecidos e líquidos do corpo saturados com os gases a que eles estarão expostos enquanto estiverem mergulhando. A seguir,

quando retornam ao mesmo tanque, depois do trabalho, não ocorrem alterações significativas da pressão, e assim não acontecem bolhas de descompressão.

Em mergulhos muito profundos, especialmente durante mergulho de saturação, em geral é usado hélio na mistura gasosa, em vez de nitrogênio, por três razões: (1) ele apresenta apenas cerca de um quinto do efeito narcótico do nitrogênio; (2) apenas cerca da metade do volume de hélio se dissolve nos tecidos do corpo, em comparação com o nitrogênio, reduzindo, assim, o problema de doença da descompressão; e (3) a baixa densidade do hélio (um sétimo da densidade do nitrogênio) mantém mínima a resistência das vias aéreas para respirar, o que é muito importante, porque o nitrogênio muito comprimido é tão denso que a resistência das vias aéreas fica extrema, às vezes colocando o trabalho de respirar além do suportável.

Finalmente, nos mergulhos muito profundos é importante reduzir a concentração de O_2 na mistura gasosa, porque de outro modo resultaria em toxicidade pelo O_2. Por exemplo, à profundidade de 700 pés (210 metros) (22 atmosferas), mistura de O_2 a 1% fornecerá todo o O_2 necessário ao mergulhador, enquanto mistura de O_2 a 21% (a porcentagem no ar) fornece Po_2 aos pulmões de mais de 4 atmosferas, nível muito provável de causar convulsões em tão pouco tempo quanto 30 minutos.

MERGULHO COM SCUBA (SELF CONTAINED UNDERWATER BREATHING APPARATUS)

Antes da década de 1940, quase todo mergulho usava escafandro conectado à mangueira, pela qual o ar era bombeado da superfície para o mergulhador. Então, em 1943, o explorador francês Jacques Cousteau popularizou um aparelho autônomo de respiração subaquática conhecido como SCUBA. O tipo de aparelho SCUBA usado em mais de 99% de todos os mergulhos esportivos e comerciais é o *sistema de demanda de circuito aberto*, mostrado na **Figura 45-4**. Esse sistema consiste nos seguintes componentes: (1) um ou mais tanques contendo ar comprimido ou alguma outra mistura para respirar; (2) válvula “redutora” de primeiro estágio, para reduzir a pressão muito alta dos tanques a um nível de baixa pressão; (3) combinação de válvula de “demanda” de inalação e válvula de exalação que permite que o ar seja puxado para dentro dos pulmões com leve pressão negativa da respiração e, a seguir, seja exalado para o mar sob pressão ligeiramente positiva em relação à pressão circundante; e (4) máscara e sistema de tubulação com pequeno “espaço morto”.

O sistema de demanda opera do seguinte modo: a válvula de redução do primeiro estágio reduz a pressão dos tanques, de modo que o ar fornecido à máscara tem pressão de apenas alguns mmHg maior que a pressão da água circundante. A mistura para respirar não flui continuamente para a máscara. Em vez disso, a cada inspiração, uma leve pressão negativa extra na válvula de demanda da máscara puxa para abrir o diafragma da válvula e essa ação libera ar automaticamente do tanque para a máscara e dos pulmões. Dessa maneira, somente a quantidade de ar necessária para inalação entra

na máscara. Em seguida à expiração, o ar não pode retornar para o tanque, mas em vez disso é expirado para a água.

O problema mais importante do aparelho autônomo de respiração subaquática é a quantidade limitada de tempo que se pode permanecer abaixo da superfície da água; por exemplo, apenas alguns minutos são possíveis na profundidade de 200 pés (60 metros). O motivo dessa limitação é que o imenso fluxo de ar dos tanques é necessário para remover o CO_2 para fora dos pulmões — quanto maior a profundidade, maior o fluxo de ar em termos de *quantidade* de ar por minuto que é necessária, porque os *volumes* foram comprimidos para pequenos tamanhos.

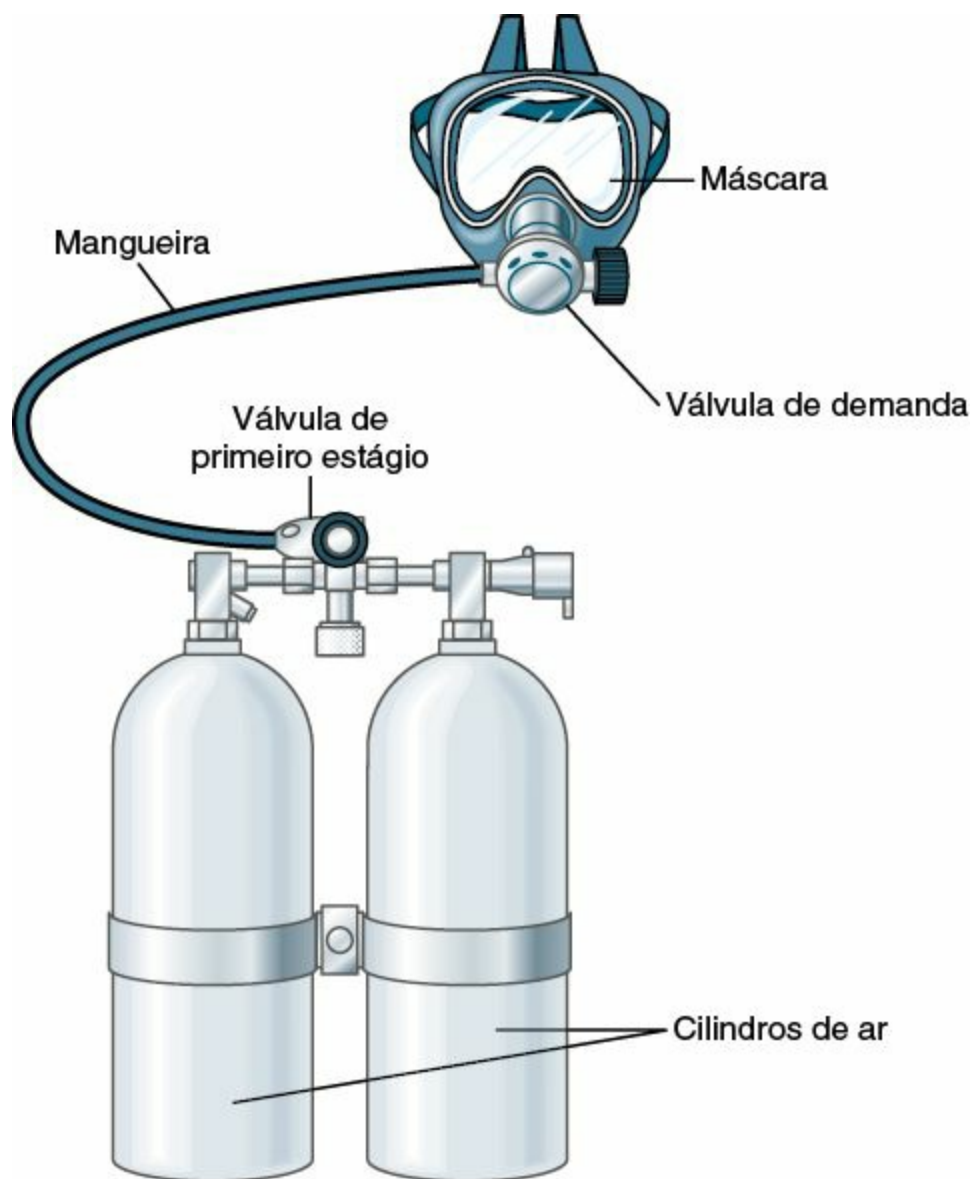



Figura 45-4. Aparelho SCUBA do tipo de demanda de circuito aberto.

PROBLEMAS FISIOLÓGICOS ESPECIAIS EM SUBMARINOS

Escape de Submarinos. Essencialmente, os mesmos problemas encontrados no mergulho marítimo profundo são com frequência encontrados com relação a submarinos, em especial quando é

necessário escapar de submarino submerso. O escape é possível até uma grande profundidade como 300 pés (60 metros) sem usar qualquer aparelho. Entretanto, o uso adequado de aparelhos de reinalação, em especial quando se usa hélio, pode em teoria permitir o escape tão profundo quanto 600 pés (180 metros) ou talvez mais.

Um dos principais problemas do escape é a prevenção de embolia por ar. À medida que a pessoa ascende, os gases nos pulmões se expandem e às vezes rompem vaso sanguíneo pulmonar, forçando os gases a entrar no vaso e causando embolia gasosa da circulação. Por essa razão, quando a pessoa ascende, ela deve fazer esforço especial para exalar continuamente.

Problemas de Saúde no Ambiente Interno do Submarino. Excetuado o escape, a medicina submarina geralmente gira em torno de vários problemas de engenharia, para excluir os perigos ao ambiente interno. Primeiro, nos submarinos atômicos, existe o problema dos riscos da radiação, mas com blindagem apropriada a quantidade de radiação recebida pela tripulação submersa no mar tem sido menor que a radiação normal recebida acima da superfície pelos raios cósmicos.

Segundo, gases venenosos ocasionalmente escapam para a atmosfera do submarino e têm de ser controlados com muita rapidez. Por exemplo, durante submersão de várias semanas, o ato de fumar, pela tripulação, pode liberar monóxido de carbono suficiente para causar envenenamento por monóxido de carbono, se não for removido rapidamente. E, em certas ocasiões, foi constatado que mesmo o gás freon se difundiu para fora dos sistemas de refrigeração em quantidade suficiente para causar toxicidade.

OXIGENOTERAPIA HIPERBÁRICA

As intensas propriedades oxidantes do O_2 em alta pressão (*oxigênio hiperbárico*) podem ter valiosos efeitos terapêuticos em diversas condições clínicas importantes. Por essa razão, grandes tanques de pressão estão agora disponíveis em muitos centros médicos, dentro dos quais os pacientes podem ser postos e tratados com O_2 hiperbárico. O O_2 é geralmente administrado a valores de Po_2 de 2 a 3 atmosferas de pressão por máscara ou tubo endotraqueal, enquanto o gás em torno do corpo é ar normal comprimido ao mesmo nível de alta pressão.

Acredita-se que os mesmos radicais livres oxidantes responsáveis pela toxicidade do O_2 também sejam responsáveis por pelo menos alguns dos benefícios terapêuticos. Seguem-se algumas das condições nas quais a oxigenoterapia hiperbárica foi especialmente benéfica.

Um uso bem-sucedido do oxigênio hiperbárico foi para tratamento da *gangrena gasosa*. As bactérias que causam essa condição, os *clostrídios*, crescem melhor sob condições anaeróbicas e param de crescer sob pressões de O_2 acima de cerca de 70 mmHg. Portanto, a oxigenação hiperbárica dos tecidos pode com frequência deter inteiramente o processo infeccioso e assim

converter a condição, que antigamente era quase 100% fatal, em uma que é curada na maioria dos casos pelo tratamento precoce com terapia hiperbárica.

Outras condições nas quais a oxigenoterapia hiperbárica foi valiosa ou possivelmente valiosa incluem doença da descompressão, embolia gasosa arterial, envenenamento por monóxido de carbono, osteomielite e infarto do miocárdio.

Bibliografia

Butler PJ: Diving beyond the limits. News Physiol Sci 16:222, 2001.

Doolette DJ, Mitchell SJ: Hyperbaric conditions. Compr Physiol 1:163, 2011.

Leach RM, Rees PJ, Wilmshurst P: Hyperbaric oxygen therapy. BMJ 317:1140, 1998.

Lindholm P, Lundgren CE: The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. J Appl Physiol 106:284, 2009.

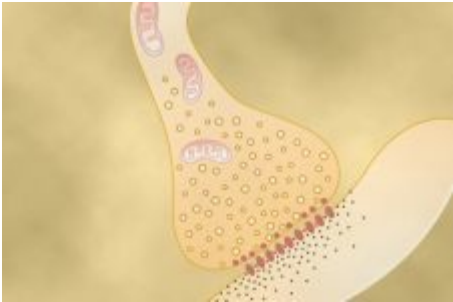
Moon RE, Cherry AD, Stolp BW, Camporesi EM: Pulmonary gas exchange in diving. J Appl Physiol 106:668, 2009.

Neuman TS: Arterial gas embolism and decompression sickness. News Physiol Sci 17:77, 2002.

Panneton MW: The mammalian diving response: an enigmatic reflex to preserve life? Physiology (Bethesda) 28:284, 2013.

Pendergast DR, Lundgren CE: The underwater environment: cardiopulmonary, thermal, and energetic demands. J Appl Physiol 106:276, 2009.

Thom SR: Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. J Appl Physiol 106:988, 2008.

Vann RD, Butler FK, Mitchell SJ, Moon RE: Decompression illness. Lancet 377:153, 2011.

O Sistema Nervoso: A. Princípios Gerais e Fisiologia Sensorial

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 46

Organização do Sistema Nervoso, Funções Básicas das Sinapses e Neurotransmissores

O sistema nervoso é único, em relação à vasta complexidade dos processos cognitivos e das ações de controle que pode executar. Ele recebe, a cada minuto, literalmente, milhões de dados (*bits)* de informação provenientes de diferentes órgãos e nervos sensoriais e, então, os integra para determinar as respostas a serem executadas pelo corpo.

Antes de discutir o sistema nervoso, no entanto, é recomendado que o leitor reveja os Capítulos 5 e 7, que apresentam os princípios que regem os potenciais de membrana e a transmissão de sinais pelos nervos e pelas junções neuromusculares.

PLANO GERAL DO SISTEMA NERVOSO

NEURÔNIO DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: A UNIDADE FUNCIONAL BÁSICA

O sistema nervoso central contém mais de *100 bilhões de neurônios*. A **Figura 46-1** mostra a estrutura de neurônio típico, encontrado no córtex motor cerebral. Sinais aferentes chegam a esse neurônio por meio de sinapses localizadas principalmente nos dendritos neuronais, além das que chegam também ao corpo celular. Para diferentes tipos de neurônios, podem existir desde algumas poucas centenas até cerca de 200.000 conexões sinápticas aferentes. Por sua vez, o sinal eferente desse mesmo neurônio trafega por axônio único. Esse axônio pode ter muitas ramificações distintas

que se dirigem para outras regiões do sistema nervoso ou para a periferia do corpo.

Característica especial da maioria das sinapses é que o sinal normalmente se propaga apenas na direção anterógrada, do axônio de um neurônio precedente para os dendritos localizados nos neurônios seguintes. Esse fenômeno possibilita que o sinal trafegue na direção necessária para executar as funções nervosas requeridas.

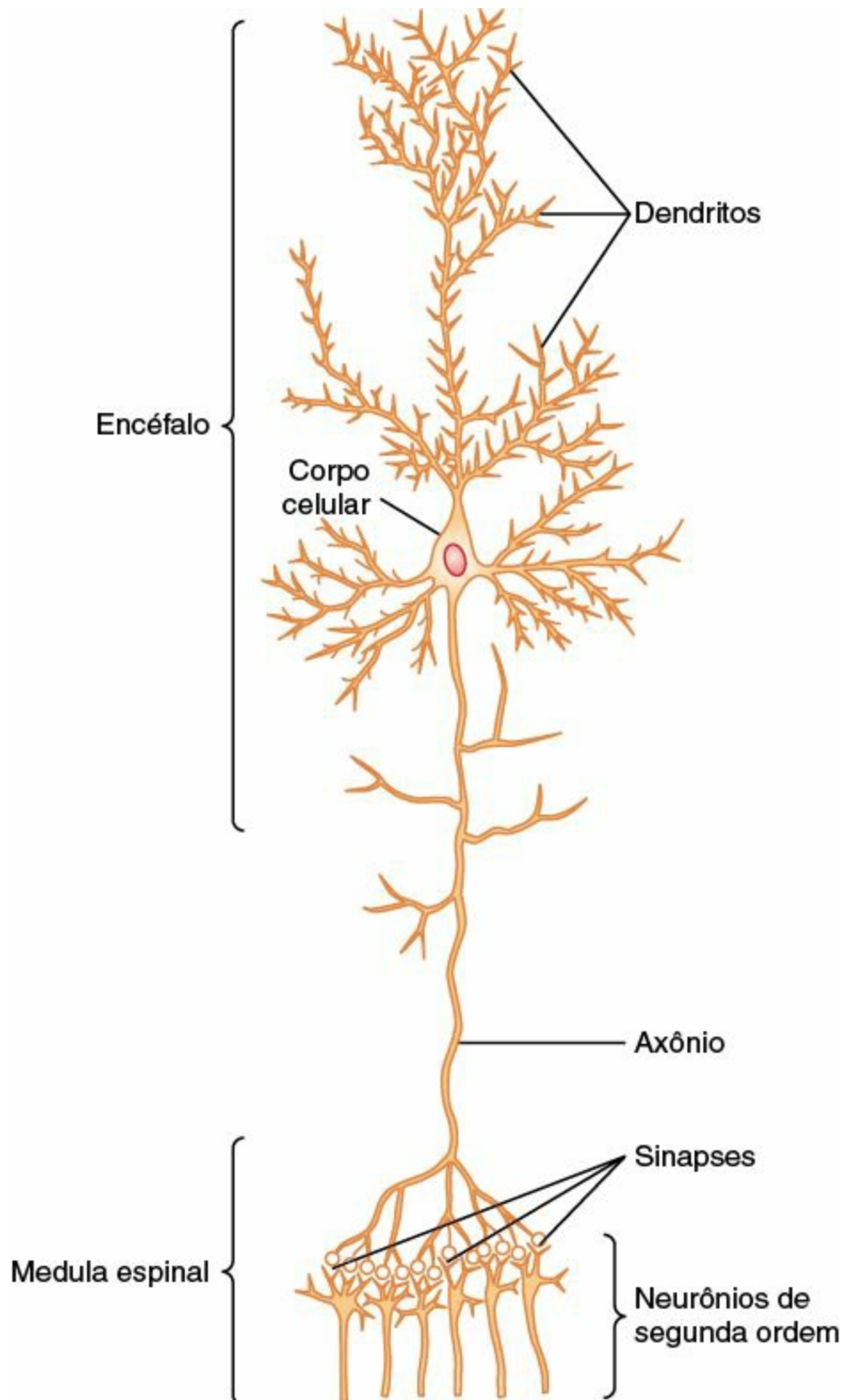



Figura 46-1. Estrutura de grande neurônio do encéfalo onde estão apontadas suas partes funcionais mais importantes. *(Modificado de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1987.)*

PARTE SENSORIAL DO SISTEMA NERVOSO — OS RECEPTORES SENSORIAIS

Muitas atividades do sistema nervoso se iniciam pelas experiências sensoriais que excitam os *receptores sensoriais*, sejam os receptores visuais nos olhos, os receptores auditivos nos ouvidos, os receptores táteis na superfície do corpo, ou receptores de outros tipos. Essas experiências sensoriais podem provocar reações cerebrais imediatas ou essas informações podem ser armazenadas no cérebro, sob a forma de memória, por minutos, semanas, ou anos, e determinar reações do organismo em data futura.

A **Figura 46-2** mostra a porção *somática* do sistema sensorial, que transmite informação sensorial vinda de receptores localizados em toda a superfície do corpo e de algumas estruturas profundas. Essa informação chega ao sistema nervoso central pelos nervos periféricos e é conduzida imediatamente para múltiplas áreas sensoriais localizadas: (1) em todos os níveis da medula espinal; (2) na formação reticular do bulbo, da ponte e do mesencéfalo; (3) no cerebelo; (4) no tálamo; e (5) em áreas do córtex cerebral.

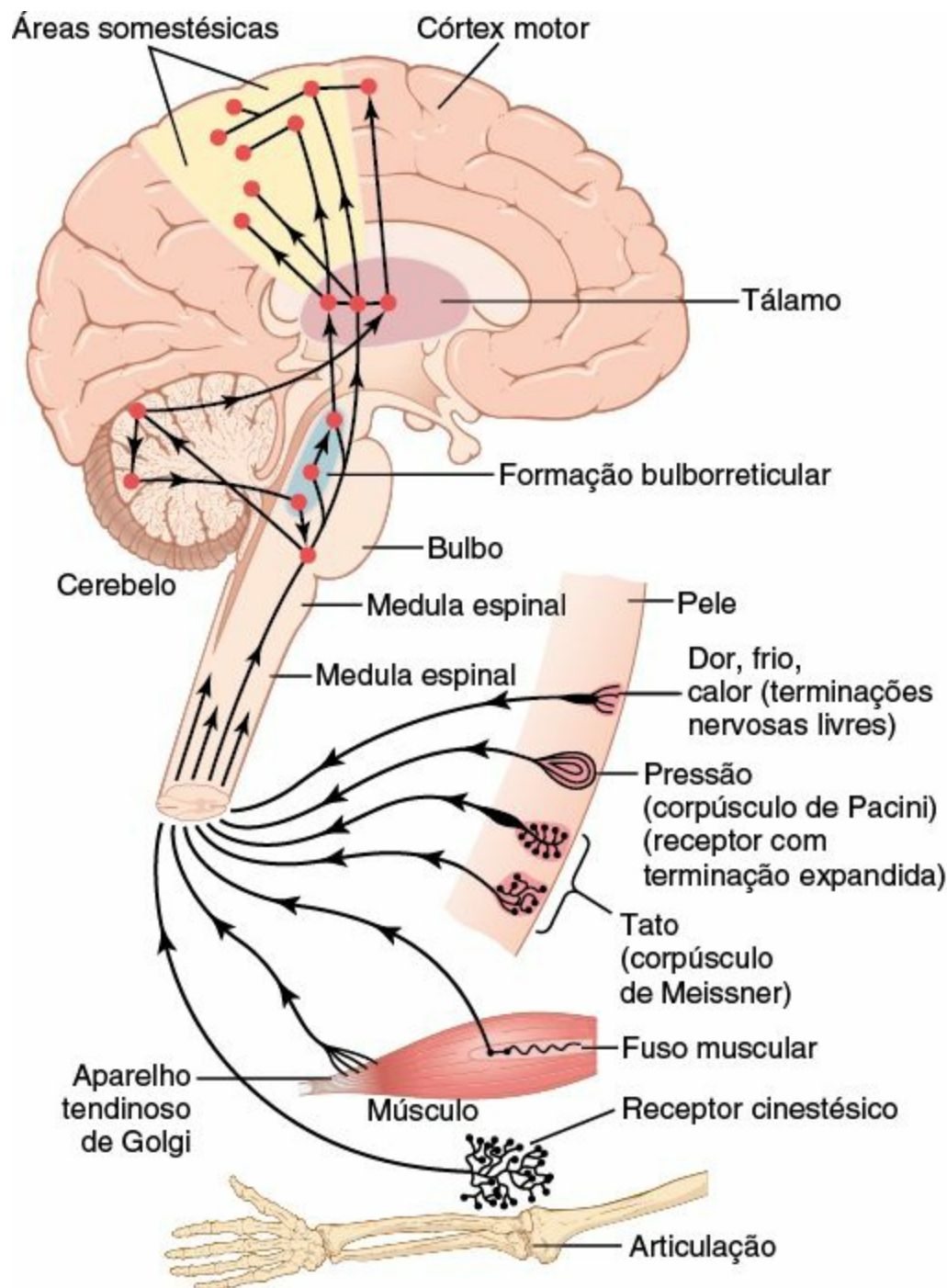



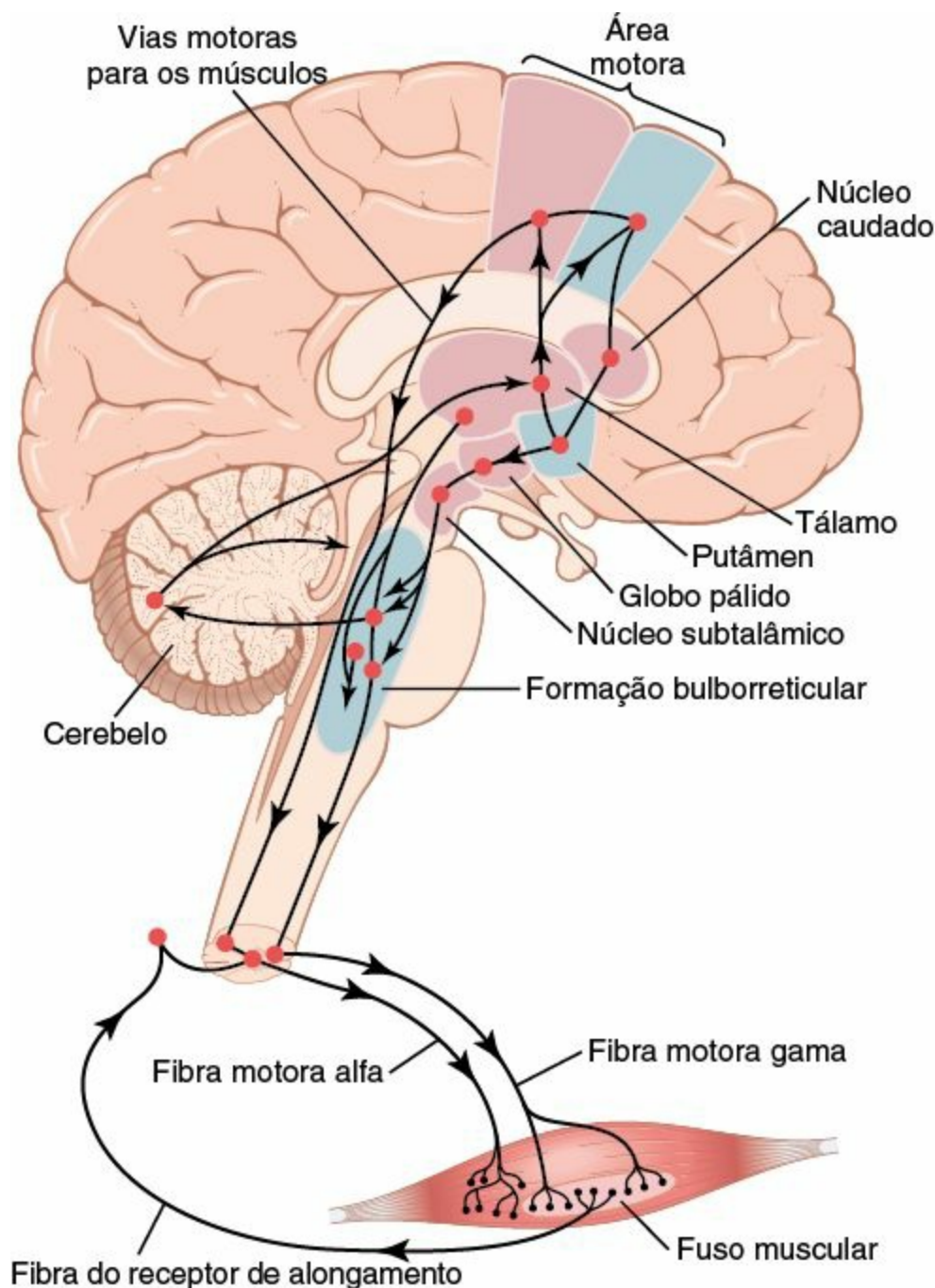
Figura 46-2. Eixo somatossensorial do sistema nervoso.

PARTE MOTORA DO SISTEMA NERVOSO — OS EFETORES

O papel eventual mais importante do sistema nervoso é o de controlar as diversas atividades do corpo. Essa função é realizada pelo controle: (1) da contração dos músculos esqueléticos apropriados, por todo o corpo, (2) da contração da musculatura lisa dos órgãos internos, (3) da secreção de substâncias químicas pelas glândulas exócrinas e endócrinas que agem em diversas partes do corpo. Essas atividades são coletivamente chamadas *funções motoras* do sistema nervoso, e os músculos e glândulas são denominados *efetores*, porque são as estruturas anatômicas que verdadeiramente executam as funções ditadas pelos sinais nervosos.

A **Figura 46-3** representa o *neuroeixo motor "esquelético"* do sistema nervoso que controla a contração da musculatura esquelética. Operando em paralelo a esse eixo, existe outro sistema, chamado *sistema nervoso autônomo*, que exerce controle sobre a musculatura lisa, as glândulas e outros sistemas internos do corpo; isso é discutido no Capítulo 61.

Observe, na **Figura 46-3**, que os músculos esqueléticos podem ser controlados por diferentes níveis do sistema nervoso central, incluindo: (1) a medula espinal; (2) a formação da substância reticular bulbar, pontina e mesencefálica; (3) os gânglios da base; (4) o cerebelo; e (5) o córtex motor. Cada uma dessas áreas executa sua própria função específica. As regiões inferiores sendo responsáveis principalmente pelas respostas musculares automáticas, instantâneas aos estímulos sensoriais, e as regiões superiores comandando os movimentos musculares complexos, deliberados, controlados por processos cognitivos cerebrais.

Figura 46-3. Eixo neural motor esquelético do sistema nervoso.

PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES — FUNÇÃO "INTEGRATIVA" DO SISTEMA NERVOSO

Uma das mais importantes funções do sistema nervoso é a de processar a informação aferente, de modo que sejam efetuadas respostas mentais e motoras *apropriadas*. Mais de 99% de toda a informação sensorial é descartada pelo cérebro como irrelevante e sem importância. Por exemplo, em geral, não percebemos as partes do corpo que estão em contato com nossas vestimentas, assim como a pressão que a cadeira exerce sobre o nosso corpo quando sentamos. Da mesma forma, a atenção é atraída apenas para objeto ocasional em nosso campo de visão e mesmo o ruído perpétuo que nos cerca é normalmente relegado ao subconsciente.

Entretanto, quando importante informação sensorial excita nossa mente, esta é imediatamente canalizada para regiões integrativas e motoras apropriadas do cérebro, para poder provocar respostas desejadas. Tanto a canalização quanto o processamento da informação, são chamados *funções integrativas* do sistema nervoso. Assim, se a pessoa encostar a mão em fogão quente, a resposta instantânea adequada é a de afastar a mão. Seguem-se outras respostas associadas, como mover o corpo inteiro para longe do fogão, e talvez até gritar de dor.

O PAPEL DAS SINAPSES NO PROCESSAMENTO DE INFORMAÇÕES

A sinapse é o ponto de contato entre um neurônio e o neurônio seguinte. Adiante, neste Capítulo, iremos discutir os detalhes da função sináptica. Entretanto, é importante ressaltar aqui que as sinapses determinam as direções em que os sinais nervosos vão se distribuir pelo sistema nervoso. Algumas sinapses transmitem sinais de um neurônio para outro com facilidade, enquanto outras transmitem sinais, mas com dificuldade. Deve-se considerar também que sinais *facilitatórios* e *inibitórios* vindos de diferentes áreas do sistema nervoso podem controlar a transmissão sináptica, algumas vezes abrindo as sinapses para a transmissão e, em outras, fechando-as. Além disso, enquanto determinados neurônios pós-sinápticos respondem com grande número de impulsos, outros respondem apenas com alguns. Portanto, as sinapses executam ação seletiva, algumas vezes bloqueando sinais fracos, enquanto permitem que sinais fortes passem e, em outros momentos, selecionando e amplificando determinados sinais fracos, e, com frequência, transmitindo tais sinais em muitas direções em vez de restringi-los à direção única.

ARMAZENAMENTO DA INFORMAÇÃO — MEMÓRIA

Apenas pequena fração das informações sensoriais, mesmo considerando as mais relevantes, provoca normalmente resposta motora imediata. No entanto, a maior parte dessas informações é

armazenada para o controle futuro das atividades motoras e para uso nos processos cognitivos. A maior parte desse armazenamento ocorre no *córtex cerebral* e mesmo as regiões subcorticais do encéfalo e a medula espinal podem armazenar pequenas quantidades de informação.

O armazenamento da informação é o processo chamado *memória* e é também função exercida pelas sinapses. Cada vez que determinados tipos de sinais sensoriais passam por sequência de sinapses, essas sinapses ficam mais capazes de transmitir o mesmo tipo de sinal em outras oportunidades. Esse processo é chamado *facilitação*. Depois de os sinais sensoriais passarem inúmeras vezes por sinapses, estas ficam tão facilitadas que os sinais, gerados pelo próprio sistema nervoso central, podem também promover a transmissão de impulsos pela mesma sequência de sinapses até na ausência da aferência sensorial. Esse processo dá à pessoa a percepção de estar experienciando as sensações originais, embora essas percepções sejam apenas memórias das sensações.

Os mecanismos precisos pelos quais a facilitação a longo prazo das sinapses participa do processo de memória são ainda incertos, mas o que se sabe sobre esse fato e outros detalhes do processo de memória sensorial estão discutidos no Capítulo 58.

Uma vez que as informações tenham sido armazenadas no sistema nervoso sob a forma de memória, elas passam a ser parte do mecanismo do processamento do cérebro, para uso futuro sob a forma do “pensamento”, isto é, os processos cognitivos cerebrais comparam as novas experiências sensoriais com as memórias armazenadas; as memórias, desse modo, ajudam a selecionar nova informação sensorial importante e a transmiti-la às áreas apropriadas de armazenamento da informação, para uso futuro, ou para áreas motoras, com o intuito de provocar respostas efetoras imediatas.

GRANDES NÍVEIS FUNCIONAIS DO SISTEMA NERVOSO

O sistema nervoso humano herdou capacidades funcionais especiais de cada um dos estágios evolutivos humanos. Dessa herança, três níveis principais do sistema nervoso central têm características funcionais específicas: (1) o *nível da medula espinal;* (2) o *nível cerebral inferior* ou *nível subcortical;* e (3) o *nível cerebral superior* ou *nível cortical*.

NÍVEL MEDULAR

Muitas vezes, concebemos a medula espinal como apenas uma via de passagem para os sinais vindos da periferia do corpo em direção ao encéfalo, ou na direção oposta, do encéfalo e de volta ao corpo. Essa ideia está longe da verdade. Mesmo em situações em que a medula espinal foi seccionada em níveis cervicais muitas de suas funções altamente organizadas continuam sendo executadas. Por exemplo, os circuitos neurais intrínsecos da medula podem ser responsáveis por: (1) movimentos de marcha; (2) reflexos que afastam partes do corpo de objetos que causam dor; (3) reflexos que

enrijecem as pernas para sustentar o corpo contra a gravidade; e (4) reflexos que controlam os vasos sanguíneos locais, movimentos gastrointestinais ou excreção urinária. De fato, os níveis supraespinais do sistema nervoso geralmente operam não pelo envio de sinais diretamente para a - periferia do corpo, mas, sim, enviando sinais aos centros de controle da medula espinal, ou seja, simplesmente "comandando" esses centros para que realizem suas funções.

NÍVEL CEREBRAL INFERIOR OU SUBCORTICAL

Muitas, senão a maioria, das que chamamos atividades subconscientes do corpo são controladas por regiões encefálicas subcorticais, isto é, no bulbo, na ponte, no mesencéfalo, no hipotálamo, no tálamo, no cerebelo e nos gânglios da base. Por exemplo, o controle subconsciente da pressão arterial e da respiração é executado principalmente pelo bulbo e pela ponte. O controle do equilíbrio é função combinada das porções mais antigas do cerebelo, juntamente com a formação reticular bulbar, pontina e mesencefálica. Os reflexos alimentares, como a salivação e a ação de lamber os lábios, em resposta ao sabor da comida, são controlados por áreas localizadas no bulbo, na ponte, no mesencéfalo, na amígdala e no hipotálamo. Além disso, muitos padrões emocionais, como raiva, excitação, resposta sexual, reação à dor e reação ao prazer, podem continuar a ocorrer mesmo após a destruição de grande parte do córtex cerebral.

NÍVEL CEREBRAL SUPERIOR OU CORTICAL

Após a descrição anterior sobre muitas das funções do sistema nervoso que ocorrem na medula e nas estruturas subcorticais, poderíamos perguntar: que funções restam para serem executadas pelo córtex cerebral? A resposta a essa questão é complexa, mas começa com o fato de que o córtex cerebral é a região extremamente grande de armazenamento de memórias. O córtex nunca funciona sozinho e, sim, sempre em associação às estruturas subcorticais do sistema nervoso central.

Sem o córtex cerebral, as funções dos centros subcorticais são, em geral, imprecisas. O vasto reservatório de informação cortical normalmente converte essas funções em operações determinadas e precisas.

Por fim, o córtex cerebral é essencial para a maior parte dos nossos processos mentais, porém não pode funcionar sozinho. De fato, são as estruturas subcorticais e não o córtex que iniciam o *estado de vigília* no córtex cerebral, desse modo, promovendo a abertura do banco de memórias para ser acessado pela maquinaria do pensamento, presente no encéfalo. Assim, cada porção do sistema nervoso executa funções específicas, no entanto, é o córtex que abre o mundo de informações armazenadas para que seja explorado pela mente.

COMPARAÇÃO DO SISTEMA NERVOSO COM UM COMPUTADOR

Quando os computadores foram inicialmente desenvolvidos, logo se tornou evidente que essas máquinas têm muitas características em comum com o sistema nervoso. Primeiramente, todos os computadores têm circuitos de entrada que podem ser comparados com a porção sensorial do sistema nervoso e também circuitos de saída análogos à porção motora do sistema nervoso.

Em computadores simples, os sinais de saída são controlados diretamente pelos sinais de entrada, operando, de maneira similar, à dos reflexos simples da medula espinal. Em computadores mais complexos, a saída é determinada, tanto pelos sinais de entrada, quanto pelas informações que tenham sido previamente armazenadas na memória do computador, o que é análogo aos reflexos mais complexos e aos mecanismos de processamento da região cortical do sistema nervoso. Além disso, à medida que os computadores ficam ainda mais complexos, é necessário adicionar mais outra unidade ao sistema, que é chamada *unidade de processamento central*, responsável por determinar a sequência de todas as operações. Essa unidade é análoga aos mecanismos de controle encefálicos que direcionam nossa atenção em primeiro lugar para o pensamento, a sensação ou a atividade motora e depois para outro, e assim por diante, até que ocorram sequências complexas de pensamentos ou ações.

A **Figura 46-4** é um diagrama de bloco simples que esquematiza o sistema de computador. Mesmo rápido estudo desse diagrama demonstra sua similaridade com o sistema nervoso. O fato de que os componentes básicos do computador de uso geral são análogos aos do sistema nervoso humano demonstra que o encéfalo apresenta muitas características semelhantes a um computador que, continuamente, coleta informações sensoriais e as utiliza com as informações armazenadas para computar o curso diário da atividade corporal.

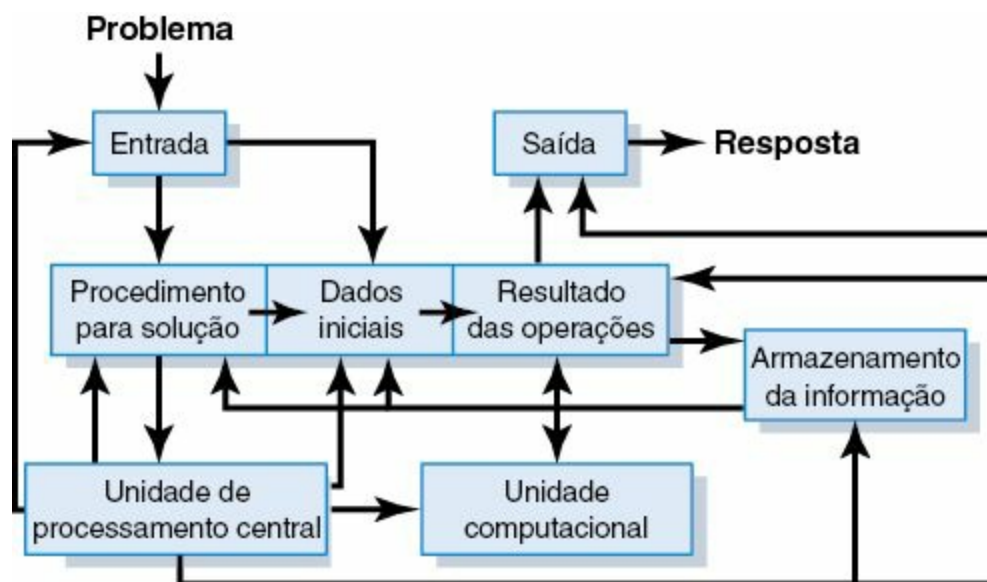



Figura 46-4. Esquema geral de computador mostrando os componentes básicos e suas inter-relações.

SINAPSES DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A informação é transmitida para o sistema nervoso central, em sua maior parte, na forma de potenciais de ação, chamados simplesmente *impulsos nervosos* que se propagam por sucessão de neurônios, um após o outro. Entretanto, além disso, cada impulso (1) pode ser bloqueado, na sua transmissão de um neurônio para o outro; (2) pode ser transformado de impulso único em impulsos repetitivos; ou (3) pode ainda ser integrado a impulsos vindos de outros neurônios, para gerar padrões de impulsos muito complexos em neurônios sucessivos. Todas essas funções podem ser classificadas como *funções sinápticas dos neurônios*.

TIPOS DE SINAPSES — QUÍMICAS E ELÉTRICAS

Há dois tipos principais de sinapses (**Figura 46-5**): (1) *químicas*; e (2) *elétricas*.

A maioria das sinapses utilizadas para a transmissão de sinais no sistema nervoso central da espécie humana são *sinapses químicas*. Nessas sinapses, o primeiro neurônio secreta por seu terminal a substância química chamada *neurotransmissor* (frequentemente, chamada *substância transmissora*), e esse neurotransmissor, por sua vez, vai atuar em proteínas receptoras, presentes na membrana do neurônio subsequente, para promover excitação, inibição ou ainda modificar de outro modo a sensibilidade dessa célula. Mais de 40 neurotransmissores importantes foram descobertos nos últimos anos. Alguns dos mais conhecidos são: acetilcolina, norepinefrina, epinefrina, histamina, ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, serotonina e glutamato.

Nas *sinapses elétricas*, os citoplasmas das células adjacentes estão conectados diretamente por aglomerados de canais de íons chamados *junções comunicantes (*gap junctions*)*, que permitem o movimento livre dos íons de uma célula para outra. Tais junções são discutidas noCapítulo 4, e é por meio dessas junções comunicantes e de outras junções similares que os potenciais de ação são transmitidos de fibra muscular lisa para a próxima no músculo liso visceral (Capítulo 8), e de célula muscular cardíaca para a próxima no músculo cardíaco (Capítulo 10).

Embora a maioria das sinapses no cérebro seja química, no sistema nervoso central podem coexistir e interagir sinapses químicas e elétricas. A transmissão bidirecional das sinapses elétricas permite-lhes colaborar na coordenação das atividades de grandes grupos de neurônios interconectados. Por exemplo, as sinapses elétricas são úteis para detectar a coincidência de despolarizações subliminares simultâneas dentro de um grupo de neurônios interconectados; isso permite aumentar a sensibilidade neural e promover o disparo sincronizado de um grupo de neurônios interconectados.

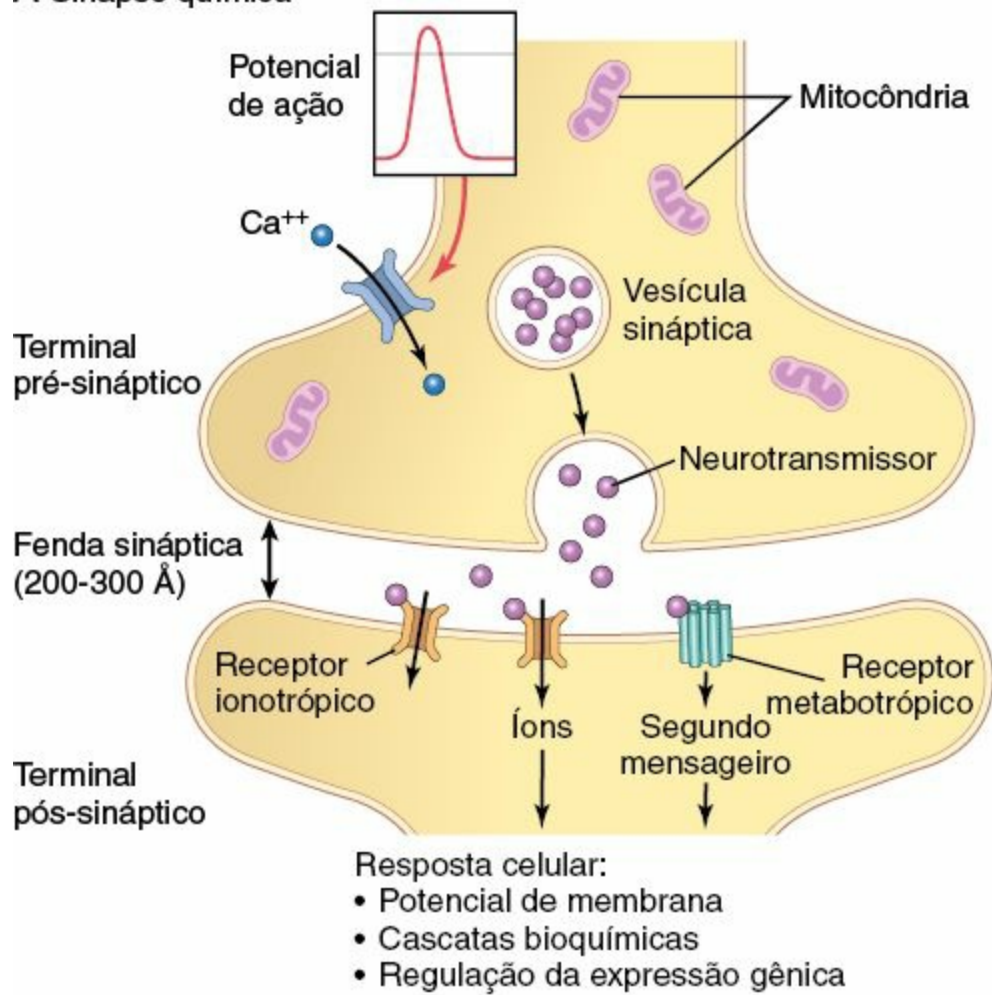
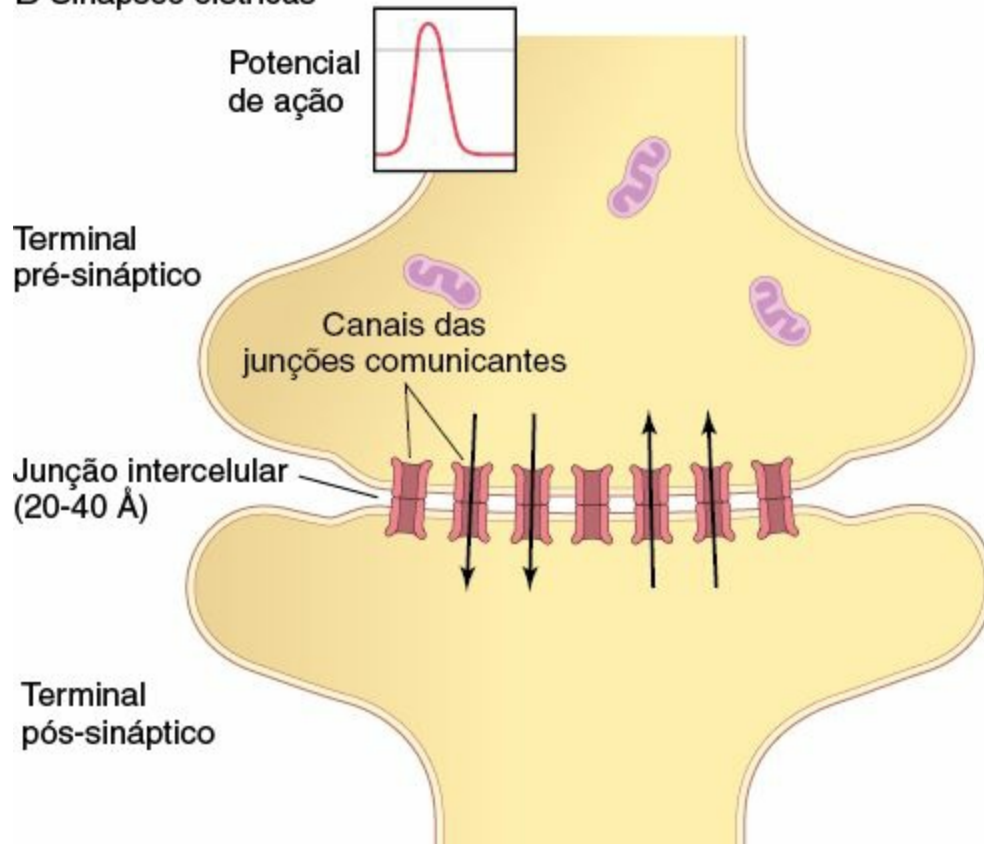



Figura 46-5. Anatomia fisiológica de uma sinapse química **(A)** e de uma sinapse elétrica **(B)**.

Condução "Unidirecional" nas Sinapses Químicas. As sinapses químicas têm característica extremamente importante, que as torna muito adequadas para transmitir a maioria dos sinais do sistema nervoso. Essa característica é tal que os sinais sejam sempre transmitidos em uma única direção, ou seja, do neurônio que secreta o neurotransmissor, chamado *neurônio pré-sináptico*, para o neurônio no qual o neurotransmissor age, o *neurônio pós-sináptico*. Esse fenômeno é o *princípio da condução unidirecional* que ocorre nas sinapses químicas, e é muito diferente da condução pelas sinapses elétricas que, em geral, transmitem os sinais em ambas as direções.

Um mecanismo de condução unidirecional permite que os sinais sejam direcionados para alvos específicos. Na verdade, é essa transmissão específica dos sinais, para áreas discretas e extremamente focalizadas, tanto do sistema nervoso quanto nos terminais dos nervos periféricos, que permite ao sistema nervoso executar sua miríade de funções sensoriais, motoras, de memorização e muitas outras.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DA SINAPSE

A **Figura 46-6** mostra um esquema de *neurônio motor anterior* típico encontrado no corno anterior da medula espinal. Esse neurônio é composto por três partes principais: o *corpo celular* ou *soma* que constitui a maior parte do neurônio; o *axônio* único que se estende do corpo celular, deixa a medula espinal e se incorpora a nervos periféricos; e os *dendritos*, inúmeras projeções ramificadas do soma, que se estendem, quando muito, por 1 milímetro para as áreas adjacentes da medula.

Encontram-se de 10.000 a 200.000 pequenos botões sinápticos, chamados *terminais pré-sinápticos*, nas superfícies dos dendritos e do corpo celular do neurônio motor: cerca de 80% a 95% estão situados nos dendritos e apenas de 5% a 20% no corpo celular. Esses terminais pré-sinápticos são as porções terminais de ramificações de axônios de diversos outros neurônios. Muitos desses terminais pré-sinápticos são *excitatórios* — ou seja, secretam um neurotransmissor que estimula o neurônio pós-sináptico. Entretanto, outros terminais pré-sinápticos são *inibitórios* — ou seja secretam um neurotransmissor que inibe o neurônio pós-sináptico.

Neurônios localizados em outras partes da medula e do encéfalo diferem do neurônio motor no (1) tamanho do corpo celular; (2) no comprimento, tamanho e número de dendritos, tendo comprimento de quase zero a muitos centímetros; (3) no comprimento e calibre do axônio; e (4) no número de terminais pré-sinápticos, que pode variar de alguns poucos até cerca de 200.000. Essas diferenças fazem os neurônios de partes diversas do sistema nervoso reagirem de modo diferente dos sinais sinápticos aferentes e, assim, executarem muitas funções distintas.

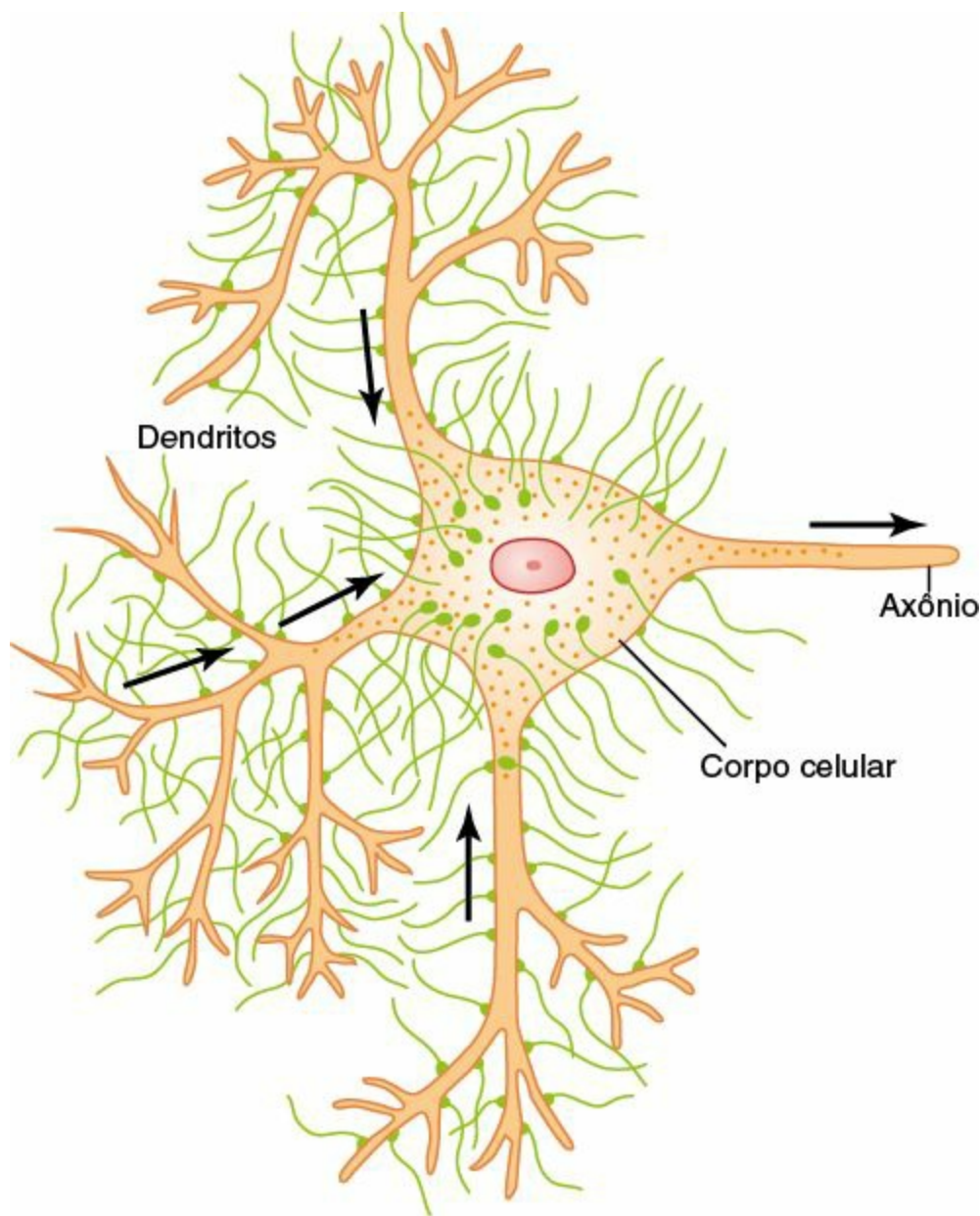



Figura 46-6. Neurônio motor anterior típico exibindo terminações pré-sinápticas no corpo celular e nos dendritos. Note também o axônio único.

Terminais Pré-sinápticos. Estudos dos terminais pré-sinápticos, com o auxílio do microscópio eletrônico, demonstram que esses terminais têm formas anatômicas variadas, mas a maioria se assemelha a pequenos botões redondos ou ovalados e, assim, são por vezes chamados *botões terminais*, *pés terminais* ou *botões sinápticos*.

A **Figura 46-5A** ilustra a estrutura básica de uma sinapse química ao mostrar um terminal pré-sináptico único na superfície da membrana de neurônio pós-sináptico. O terminal pré-sináptico é separado do corpo celular do neurônio pós-sináptico pela *fenda sináptica*, cuja largura fica na faixa de 200 a 300 angstroms. O terminal tem dois tipos de estruturas internas importantes para a função excitatória ou inibitória da sinapse: as *vesículas transmissoras* e as *mitocôndrias*. As vesículas transmissoras contêm o *neurotransmissor* que, quando liberada na fenda sináptica, *excita* ou *inibe* o neurônio pós-sináptico. Excita o neurônio pós-sináptico se a membrana neuronal contiver *receptores excitatórios*, e inibe o neurônio se a membrana tiver *receptores inibitórios*. As mitocôndrias

fornecem o trifosfato de adenosina (ATP), que, por sua vez, supre a energia necessária para sintetizar novas moléculas da substância transmissora.

Quando o potencial de ação chega ao terminal pré-sináptico, a despolarização de sua membrana faz com que pequeno número de vesículas libere moléculas de neurotransmissores na fenda sináptica. A liberação dessas moléculas, por sua vez, provoca alterações imediatas nas características de permeabilidade da membrana neuronal pós-sináptica, o que leva à excitação ou à inibição do neurônio pós-sináptico, dependendo das características do receptor neuronal.

Mecanismo pelo Qual o Potencial de Ação Provoca a Liberação do Neurotransmissor pelos Terminais Pré-sinápticos — o Papel dos Íons Cálcio

A membrana do terminal pré-sináptico é chamada *membrana pré-sináptica*. Essa membrana tem grande número de *canais de cálcio dependentes de voltagem.* Quando o potencial de ação despolariza a membrana pré-sináptica, esses canais de cálcio se abrem e permitem a passagem de inúmeros íons cálcio para o terminal pré-sináptico. A quantidade de neurotransmissor que é, então, liberada na fenda sináptica é diretamente proporcional ao número de íons cálcio que entram. O mecanismo preciso, pelo qual os íons cálcio provocam essa liberação, não é conhecido em sua totalidade, mas pensa-se que seja o apresentado a seguir.

Quando os íons cálcio entram no terminal pré-sináptico, se ligam a moléculas de proteínas especiais, presentes na superfície interna da membrana pré-sináptica, chamadas *sítios de liberação*. Essa ligação, por sua vez, provoca a abertura dos sítios de liberação através da membrana, permitindo que algumas vesículas, contendo os neurotransmissores, liberem seu conteúdo na fenda sináptica, após cada potencial de ação. No caso das vesículas que armazenam acetilcolina, de 2.000 a 10.000 moléculas do neurotransmissor estão em cada vesícula, havendo vesículas suficientes no terminal pré-sináptico para manter a neurotransmissão, promovida por poucas centenas a 10.000 potenciais de ação.

Ação da Substância Transmissora sobre o Neurônio Pós-sináptico — Função das “Proteínas Receptoras”

A membrana do neurônio pós-sináptico contém grande número de *proteínas receptoras* também mostradas na **Figura 46-5A**. As moléculas desses receptores têm dois componentes importantes: (1) o *componente de ligação*, que se exterioriza da membrana na fenda sináptica — local onde se liga o neurotransmissor, vindo do terminal pré-sináptico —; e (2) o *componente intracelular*, que atravessa toda a membrana pós-sináptica até alcançar o interior do neurônio pós-sináptico. A ativação dos receptores controla a abertura dos canais iônicos na célula pós-sináptica segundo uma

de duas formas seguintes: (1) por *controle direto dos canais iônicos* para permitir a passagem de tipos específicos de íons, através da membrana; ou (2) mediante a ativação de um *"segundo mensageiro"* que não é canal iônico e, sim, molécula que, projetando-se para o citoplasma da célula, ativa uma ou mais substâncias localizadas no interior do neurônio pós-sináptico. Esses segundos mensageiros aumentam ou diminuem determinadas funções celulares específicas.

Os receptores de neurotransmissores que ativam diretamente os canais iônicos são designados, em geral, por *receptores ionotrópicos*, enquanto os que atuam através de sistemas de segundos mensageiros recebem o nome de *receptores metabotrópicos*.

Canais Iônicos. Os canais iônicos na membrana neuronal pós-sináptica são, em geral, de dois tipos: (1) *canais catiônicos* que, na maioria das vezes, permitem a passagem dos íons sódio quando abertos, mas que, por vezes, deixam passar também íons potássio e/ou cálcio; e (2) *canais aniônicos* que permitem a passagem de íons cloreto e também de pequenas quantidades de outros ânions.

Os *canais catiônicos* que conduzem os íons sódio são revestidos com cargas negativas. Essas cargas atraem os íons sódio carregados positivamente para o canal, quando seu diâmetro aumenta para até dimensão maior que a do íon sódio hidratado. Entretanto, essas mesmas cargas negativas *repelem os íons cloreto e outros ânions* e impedem sua passagem.

Para *canais aniônicos*, quando o diâmetro do canal fica grande o bastante, íons cloreto passam pelo canal até atingirem o lado oposto, enquanto o fluxo de cátions como sódio, potássio e cálcio está bloqueado principalmente porque seus íons hidratados são muito grandes para passar por eles.

Aprenderemos adiante que, quando canais catiônicos se abrem e permitem a entrada de íons sódio com carga positiva, suas cargas positivas irão, por sua vez, excitar o neurônio. Portanto, um neurotransmissor que abre os canais catiônicos é chamado *transmissor excitatório*. Por sua vez, a abertura de canais aniônicos permite a passagem de cargas elétricas negativas, o que inibe o neurônio. Desse modo, os neurotransmissores que abrem esses canais são chamados *transmissores inibitórios*.

Quando um neurotransmissor ativa o canal iônico, o canal em geral abre em fração de milissegundos; quando a substância transmissora não está mais presente, o fechamento do canal é igualmente rápido. A abertura e o fechamento dos canais iônicos são os meios para o controle muito rápido dos neurônios pós-sinápticos.

Sistema de "Segundos Mensageiros" no Neurônio Pós-sináptico. Muitas funções do sistema nervoso — por exemplo, o processo da memória — requerem mudanças prolongadas nos neurônios, com a duração de segundos a meses após a substância transmissora inicial já se ter dissipado. Os canais iônicos não são capazes de provocar alterações prolongadas no neurônio pós-sináptico, porque esses canais se fecham em milissegundos após a substância transmissora não estar

mais presente. Entretanto, em muitos casos, a excitação ou inibição neuronal pós-sináptica prolongada é realizada pela ativação do sistema químico de “segundos mensageiros” no neurônio pós-sináptico, sendo este segundo mensageiro responsável por provocar o efeito prolongado.

Existem diversos tipos de sistemas de segundos mensageiros. Um dos tipos mais comuns utiliza o grupo de proteínas chamadas *proteínas G*. A **Figura 46-7** mostra uma proteína G receptora da membrana. O complexo de proteínas G inativo está livre no citosol e é formado por guanosina difosfato (GDP) mais três componentes: o componente alfa (a), que é a porção *ativadora* da proteína G, e os componentes beta (b) e gama (g), que estão ligados ao componente alfa. Enquanto o complexo de proteínas G estiver ligado ao GDP, ele permanece inativo.

Quando o receptor é ativado por um neurotransmissor, após um impulso nervoso, o receptor sofre uma mudança conformacional, que deixa exposto um local de ligação ao complexo de proteínas G, que em seguida se liga a uma porção do receptor que se destaca no interior da célula. Esse processo permite que a subunidade a libere GDP e, simultaneamente, se ligue a uma guanosina trifosfato (GTP) ao mesmo tempo que separa as proporções b e g do complexo. O complexo a-GTP desanexado tem liberdade de movimento no citoplasma celular e executa uma ou mais de múltiplas funções, dependendo da característica específica de cada tipo de neurônio. Em seguida, podem ocorrer as quatro mudanças seguintes, que se ilustram na **Figura 46-7**:

1. *Abertura de canais iônicos específicos na membrana da célula pós-sináptica.* É apresentado, no canto superior direito da figura, canal de potássio que se abre em resposta à proteína G; esse canal, em geral, permanece aberto por tempo prolongado, ao contrário do rápido fechamento dos canais iônicos ativados diretamente, que não utilizam do sistema de segundos mensageiros.
2. *Ativação do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ou monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) na célula neuronal.* Lembre-se de que tanto o AMP cíclico quanto o GMP cíclico podem ativar a maquinaria metabólica muito específica do neurônio e, assim, podem iniciar qualquer um dos muitos resultados químicos, incluindo as alterações a longo prazo da estrutura da célula, que, por sua vez, alteram a excitabilidade do neurônio por longo tempo.
3. *Ativação de uma ou mais enzimas intracelulares.* A proteína G pode ativar diretamente uma ou mais enzimas intracelulares. Por sua vez, essas enzimas podem induzir uma das muitas funções químicas específicas da célula.
4. *Ativação da transcrição gênica.* A ativação da transcrição gênica é um dos efeitos mais importantes da ativação do sistema de segundos mensageiros, porque a transcrição gênica pode provocar a formação de novas proteínas pelo neurônio, dessa forma, modificando a sua maquinaria metabólica ou sua estrutura. Na verdade, sabe-se que as alterações estruturais dos neurônios, quando ativadas de forma apropriada, de fato ocorrem especialmente nos processos de memória a longa duração.

A inativação da proteína G ocorre quando o GTP ligado à subunidade a é hidrolisado para formar GDP. Essa ação leva a que a subunidade a libere-se da sua proteína-alvo, o que inativa os sistemas de segundos mensageiros, e em seguida volta a combinar-se com as subunidades b e g, retornando o complexo de proteínas G ao seu estado inativo.

Está claro que a ativação dos sistemas de segundos mensageiros no neurônio, ou dos tipos que envolvem as proteínas G ou outros, é extremamente importante para modificar as características das respostas a longo prazo das diferentes vias neuronais. Retornaremos a essa questão em mais detalhes no Capítulo 58, quando da discussão sobre as funções da memória do sistema nervoso.

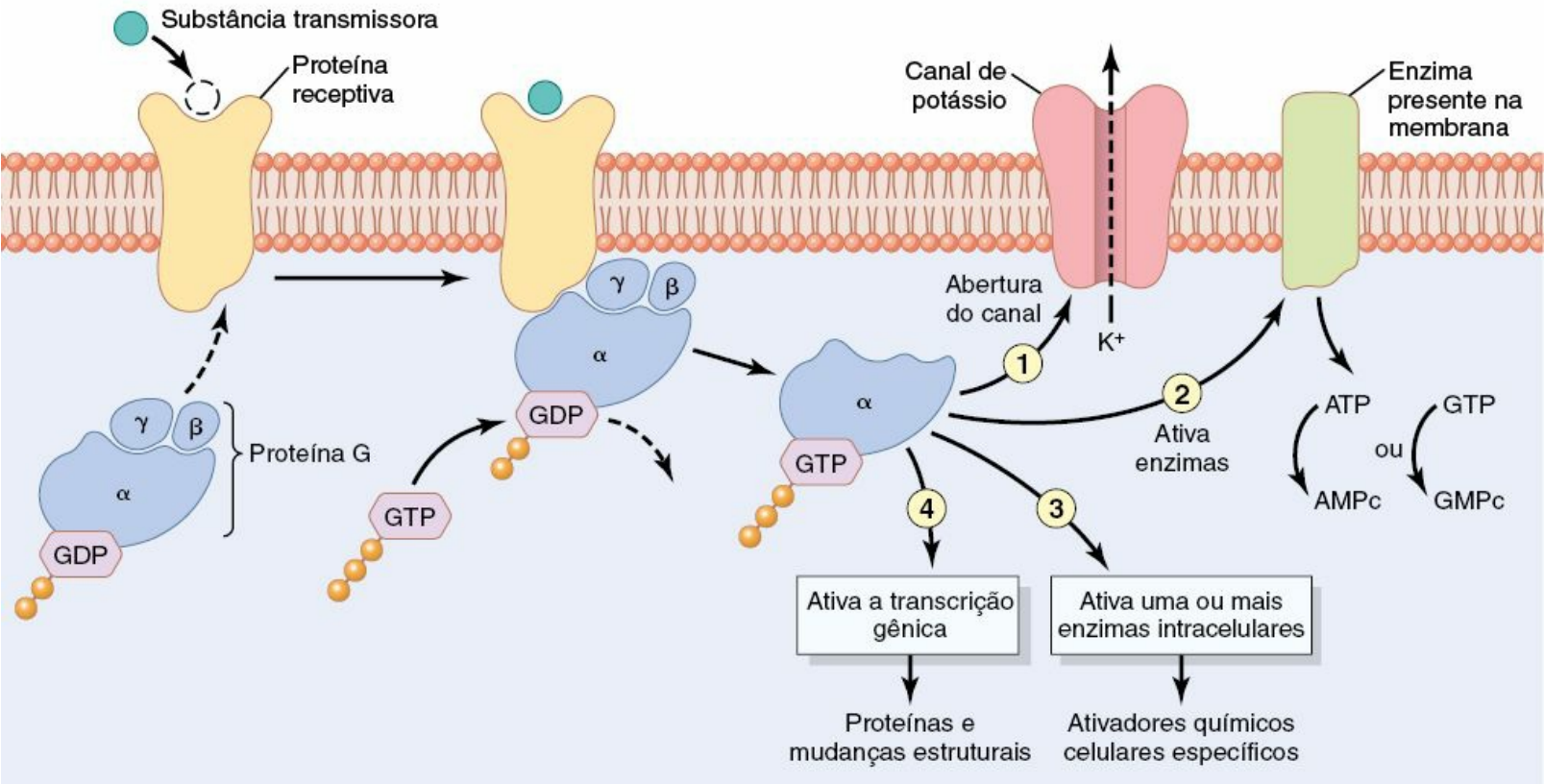



Figura 46-7. Sistema de "segundos mensageiros" em que a substância transmissora de neurônio inicial pode ativar o segundo neurônio mediante, primeiramente, causando uma modificação transformacional no receptor que libera a subunidade alfa (a) ativada da "proteína G" no citoplasma do segundo neurônio. Quatro possíveis efeitos subsequentes à ativação da proteína G são mostrados, incluindo: *1*, abertura de canal iônico na membrana do segundo neurônio; *2*, ativação de sistema enzimático presente na membrana do neurônio; *3*, ativação de sistema enzimático intracelular; e/ou *4*, promovendo a transcrição gênica no segundo neurônio. O regresso da proteína G ao estado inativo tem lugar quando a guanosina trifosfato *(GTP)* ligada à subunidade a é hidrolisada a guanosina difosfato *(GDP)* e as subunidades b e g voltam a unir-se à subunidade a.

Receptores Excitatórios ou Inibitórios na Membrana Pós-sináptica

Pela ativação, alguns receptores pós-sinápticos provocam excitação do neurônio pós-sináptico, e outros causam inibição. A importância da existência desses dois tipos de receptores, inibitórios e excitatórios, é que dá dimensão adicional à função nervosa, possibilitando a contenção ou a excitação das ações neuronais.

Os diferentes mecanismos moleculares e de membrana utilizados por diversos receptores para induzir excitação ou inibição incluem os seguintes:

Excitação

1. *Abertura dos canais de sódio, permitindo o fluxo de grande número de cargas elétricas positivas para a célula pós-sináptica*. Esse evento celular aumenta o potencial intracelular da membrana em direção ao potencial mais positivo, no sentido de atingir o nível do limiar para sua excitação. Esse é de longe o meio mais generalizado utilizado para causar excitação.
2. Condução reduzida pelos canais de cloreto ou potássio ou de ambos. Esse evento diminui a difusão de íons cloreto, com carga negativa para o neurônio pós-sináptico ou a difusão de íons potássio com carga positiva para fora da célula. Em ambos os casos, o efeito é o de fazer com que o potencial interno da membrana mais positivo do que o normal, o que tem caráter excitatório.
3. Diversas alterações no metabolismo do neurônio pós-sináptico, para excitar a atividade celular ou em alguns casos, aumentar o número de receptores de membrana excitatórios, ou diminuir o número de receptores inibitórios da membrana.

Inibição

1. *Abertura dos canais para íon cloreto na membrana neuronal pós-sináptica.* Esse fenômeno permite a rápida difusão dos íons cloreto com carga negativa do meio extracelular para o interior do neurônio pós-sináptico, dessa forma, transportando cargas negativas para o interior da célula e aumentando a negatividade interna, o que tem caráter inibitório.
2. *Aumento na condutância dos íons potássio para o exterior dos neurônios.* Esse evento permite que íons positivos se difundam para o meio extracelular, provocando aumento da negatividade do lado interno da membrana do neurônio, o que é inibitório para a célula.
3. *Ativação de enzimas receptoras* que inibem as funções metabólicas celulares, promovendo aumento do número de receptores sinápticos inibitórios, ou diminuindo o número de receptores excitatórios.

SUBSTÂNCIAS QUÍMICAS QUE ATUAM COMO TRANSMISSORES SINÁPTICOS

Mais de 50 substâncias químicas foram demonstradas ou sugeridas como transmissores sinápticos. Diversas delas estão listadas nas **Tabelas 46-1** e **46-2**, que fornecem dois grupos distintos de transmissores sinápticos. Um dos grupos se constitui por *neurotransmissores com moléculas pequenas e de ação rápida*. O outro é formado por grande número de *neuropeptídeos*, de tamanho molecular muito maior e que são em geral de ação muito mais lenta.

Os neurotransmissores com moléculas pequenas e de ação rápida são os que induzem as respostas mais agudas do sistema nervoso, como a transmissão de sinais sensoriais para o encéfalo e dos sinais motores do encéfalo para os músculos. Os neuropeptídeos, ao contrário, geralmente provocam ações mais prolongadas, como mudanças a longo prazo do número de receptores neuronais, abertura ou fechamento por longos períodos de certos canais iônicos e possivelmente também as mudanças a longo prazo do número ou dimensão das sinapses.

Tabela 46-1 Neurotransmissores de Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

Classe I
Acetilcolina
Classe II: As Aminas
Norepinefrina
Epinefrina
Dopamina
Serotonina
Histamina
Classe III: Aminoácidos
Ácido gama-aminobutírico (GABA)
Glicina
Glutamato
Aspartato
Classe IV
Óxido nítrico (NO)

Tabela 46-2 Neurotransmissores Peptídicos de Ação Lenta ou Fatores de Crescimento

Hormônios Liberadores Hipotalâmicos
Hormônio liberador de tirotropina
Hormônio liberador do hormônio luteinizante
Somatostatina (fator inibitório do hormônio de crescimento)
Peptídeos Hipofisários
Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
b-endorfina
Hormônio a-melanócito estimulante
Prolactina
Hormônio luteinizante
Tirotropina
Hormônio de crescimento
Vasopressina
Ocitocina

Peptídeos que Agem no Intestino e no Cérebro
Encefalina leucina

Encefalina metionina

Substância P

Gastrina

Colecistocinina

Peptídeo intestinal vasoativo (VIP)

Fator de crescimento neural

Fator neurotrópico derivado do cérebro

Neurotensina

Insulina

Glucagon

De Outros Tecidos
Angiotensina II

Bradicinina

Carnosina

Peptídeos do sono

Calcitonina

Neurotransmissores de Moléculas Pequenas e de Ação Rápida

Em muitos casos, os neurotransmissores constituídos por pequenas moléculas são sintetizados no citosol do terminal pré-sináptico e entram nas vesículas sinápticas situadas no terminal por meio de transporte ativo. Dessa forma, cada vez que o potencial de ação atinge o terminal pré-sináptico, poucas vesículas liberam ao mesmo tempo seu neurotransmissor na fenda sináptica. Esse evento normalmente ocorre em questão de milissegundos ou menos pelo mecanismo descrito nateriormente. A ação subsequente desse neurotransmissor de molécula pequena, nos receptores de membrana do neurônio pós-sináptico, geralmente ocorre também no período de milissegundos ou menos. Na maioria das vezes, o efeito que o neurotransmissor provoca é no sentido de aumentar ou diminuir a condutância dos canais iônicos; exemplo é o aumento da condutância ao sódio, que provoca excitação, ou a elevação da condutância ao potássio ou ao cloreto, o que causa inibição.

Reciclagem de Vesículas que Armazenam Neurotransmissores de Molécula Pequena.

As vesículas que armazenam e liberam os neurotransmissores de molécula pequena são continuamente recicladas e utilizadas, por vezes, repetidas. Depois de se fundir à membrana sináptica e se abrir para liberar a substância transmissora, a membrana da vesícula, no primeiro momento, simplesmente passa a fazer parte da membrana sináptica. Entretanto, no período de segundos a minutos, a porção da vesícula aderida à membrana se invagina de volta ao interior do

terminal pré-sináptico e se desprende para formar nova vesícula. Essa membrana vesicular ainda contém as proteínas enzimáticas apropriadas ou as proteínas transportadoras necessárias para sintetizar e/ou armazenar a nova substância transmissora na vesícula.

A acetilcolina é típico neurotransmissor de moléculas pequenas de ação rápida que obedece aos princípios de síntese e de liberação já citados. Esse neurotransmissor é sintetizado no terminal pré-sináptico, da acetilcoenzima A e da colina na presença da enzima *colina acetiltransferase*. É então transportado para as vesículas específicas. Quando essas vesículas, em seguida, liberam a acetilcolina na fenda sináptica durante a transmissão sináptica neuronal, a acetilcolina é rapidamente hidrolisada a acetato e colina pela enzima *colinesterase*, presente no retículo de proteoglicanos, que preenche o espaço da fenda sináptica. Depois, novamente no terminal pré-sináptico, as vesículas são recicladas, e a colina é transportada ativamente de volta ao terminal para ser utilizada mais uma vez na síntese de nova molécula de acetilcolina.

Características de Alguns Importantes Neurotransmissores de Molécula Pequena. A *acetilcolina* é secretada por neurônios em diversas áreas do sistema nervoso, mas especificamente por (1) terminais das grandes células piramidais do córtex motor; (2) vários tipos diferentes de neurônios nos gânglios da base; (3) neurônios motores que inervam os músculos esqueléticos; (4) neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso autônomo; (5) neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático; e (6) alguns dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. Em muitos casos, a acetilcolina tem efeito excitatório; entretanto, sabe-se que tem efeitos inibitórios em algumas terminações nervosas parassimpáticas periféricas, tal como a inibição do coração pelo nervo vago.

A *norepinefrina* é secretada por terminais de diversos neurônios, cujos corpos celulares estão localizados no tronco cerebral e no hipotálamo. Especificamente, os neurônios secretores de norepinefrina, localizados no *locus ceruleus* situado na ponte, enviam fibras nervosas para áreas encefálicas muito disseminadas do encéfalo auxiliando no controle da atividade geral e na disposição da mente, tal como o aumento do nível de vigília. Em muitas dessas áreas, a norepinefrina provavelmente se liga a receptores excitatórios, mas, ao contrário, em poucas áreas liga-se a receptores inibitórios. A norepinefrina é secretada também pela maioria dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático, onde excita alguns órgãos e inibe outros.

A *dopamina* é secretada por neurônios que se originam na substância negra. Esses neurônios se projetam principalmente para a região estriatal dos gânglios da base. O efeito da dopamina é em geral inibitório.

A *glicina* é secretada principalmente nas sinapses da medula espinal. Acredita-se que sempre atue como neurotransmissor inibitório.

O *GABA* é secretado por terminais nervosos situados na medula espinal, no cerebelo, nos gânglios

da base e em diversas áreas do córtex. Acredita-se que tenha sempre efeito inibitório.

O *glutamato* é secretado por terminais pré-sinápticos, em muitas vias sensoriais aferentes, assim como em diversas áreas do córtex cerebral. Seu efeito, provavelmente é sempre excitatório.

A *serotonina* é secretada por núcleos que se originam na rafe mediana do tronco cerebral e se projetam para diversas áreas encefálicas e da medula espinal, especialmente para os cornos dorsais da medula espinal e para o hipotálamo. A serotonina age como inibidor das vias da dor na medula espinal, e acredita-se que sua ação inibitória nas regiões superiores do sistema nervoso auxilie no controle do humor do indivíduo, possivelmente até mesmo provocando o sono.

O *óxido nítrico* é especialmente secretado por terminais nervosos em áreas encefálicas responsáveis pelos comportamentos a longo prazo e pela memória. Assim, esse sistema de neurotransmissão poderá, futuramente, explicar algumas funções do comportamento e da memória que até hoje têm sido um desafio. O óxido nítrico difere dos outros neurotransmissores de pequena molécula por seu mecanismo de formação, no terminal pré-sináptico, e por sua ação no neurônio pós-sináptico. O óxido nítrico não é formado e armazenado em vesículas no terminal pré-sináptico, como os outros neurotransmissores. Na verdade, é sintetizado quase instantaneamente, conforme sua necessidade, quando se difunde para fora dos terminais pré-sinápticos, durante segundos, em vez de ser liberado em embalagens vesiculares. Em seguida, difunde-se para os neurônios pós-sinápticos adjacentes. No neurônio pós-sináptico, o óxido nítrico, em geral, não induz grandes alterações do potencial de membrana, mas, na verdade, modifica as funções metabólicas intracelulares que promovem alterações na excitabilidade do neurônio por segundos, minutos ou até mesmo por mais tempo.

Neuropeptídeos

Os neuropeptídeos são sintetizados de outro modo e têm ações que são, muitas vezes, lentas e muito diferentes das dos neurotransmissores de molécula pequena. Os neuropeptídeos não são sintetizados no citosol dos terminais pré-sinápticos. Na verdade, são sintetizados como partes integrais de grandes moléculas proteicas pelos ribossomos situados do corpo celular do neurônio.

As moléculas proteicas entram nos espaços internos do retículo endoplasmático do corpo celular e, subsequentemente, no aparelho de Golgi, onde passam por duas alterações: primeira, a proteína formadora de neuropeptídeo é clivada, por ação enzimática, em fragmentos menores, sendo alguns deles o próprio neuropeptídeo ou seu precursor. Segunda, o aparelho de Golgi empacota o neuropeptídeo em vesículas diminutas que são liberadas no citoplasma. As vesículas são transportadas até as terminações das fibras nervosas pelo *fluxo axônico* do citoplasma do axônio, sendo transportadas em velocidade de apenas alguns centímetros por dia. Por fim, essas vesículas liberam seu conteúdo nos terminais neuronais em resposta a potenciais de ação da mesma forma que

os neurotransmissores de molécula pequena. Entretanto, a vesícula passa por autólise e não é reutilizada.

Devido ao método laborioso de formação dos neuropeptídeos, quantidades bem menores desses são normalmente liberadas em relação às quantidades liberadas de neurotransmissores de pequena molécula. Essa diferença é parcialmente compensada pelo fato de que os neuropeptídeos têm, em geral, potência de mil vezes ou maior da que os neurotransmissores de molécula pequena. Outra característica importante dos neuropeptídeos é que eles, por vezes, provocam ações muito mais prolongadas. Algumas dessas ações incluem o fechamento prolongado dos canais de cálcio, mudanças por longo tempo na maquinaria metabólica celular, alterações prolongadas na ativação ou desativação de genes específicos, no núcleo celular, e/ou mudanças por longo tempo no número de receptores excitatórios ou inibitórios. Alguns desses efeitos duram dias, mas outros, possivelmente, por meses ou anos. O conhecimento sobre as funções dos neuropeptídeos está apenas começando a se desenvolver.

EVENTOS ELÉTRICOS DURANTE A EXCITAÇÃO NEURONAL

Os eventos elétricos na excitação neuronal têm sido estudados especialmente, nos grandes neurônios motores dos cornos anteriores da medula espinal. Portanto, os eventos, descritos nas seções subsequentes, se referem essencialmente a esses neurônios. Excetuando-se as diferenças quantitativas, esses eventos se aplicam à maioria dos neurônios do sistema nervoso.

Potencial de Repouso da Membrana do Corpo Celular do Neurônio. A **Figura 46-8** esquematiza o corpo celular do neurônio motor espinal, indicando um *potencial de repouso da membrana* em torno de −65 milivolts. Esse potencial de membrana em repouso é menos negativo do que os −90 milivolts, encontrados nas grandes fibras nervosas periféricas e nas fibras de músculo esquelético; a voltagem mais baixa é importante porque permite o controle, tanto positivo quanto negativo do grau de excitabilidade do neurônio, ou seja, a diminuição da voltagem para valor menos negativo torna a membrana do neurônio mais excitável, enquanto o aumento dessa voltagem para valor mais negativo torna o neurônio menos excitável. Esse mecanismo é a base para as duas funções do neurônio — tanto excitação como inibição — como explicado em detalhe nas seções a seguir.

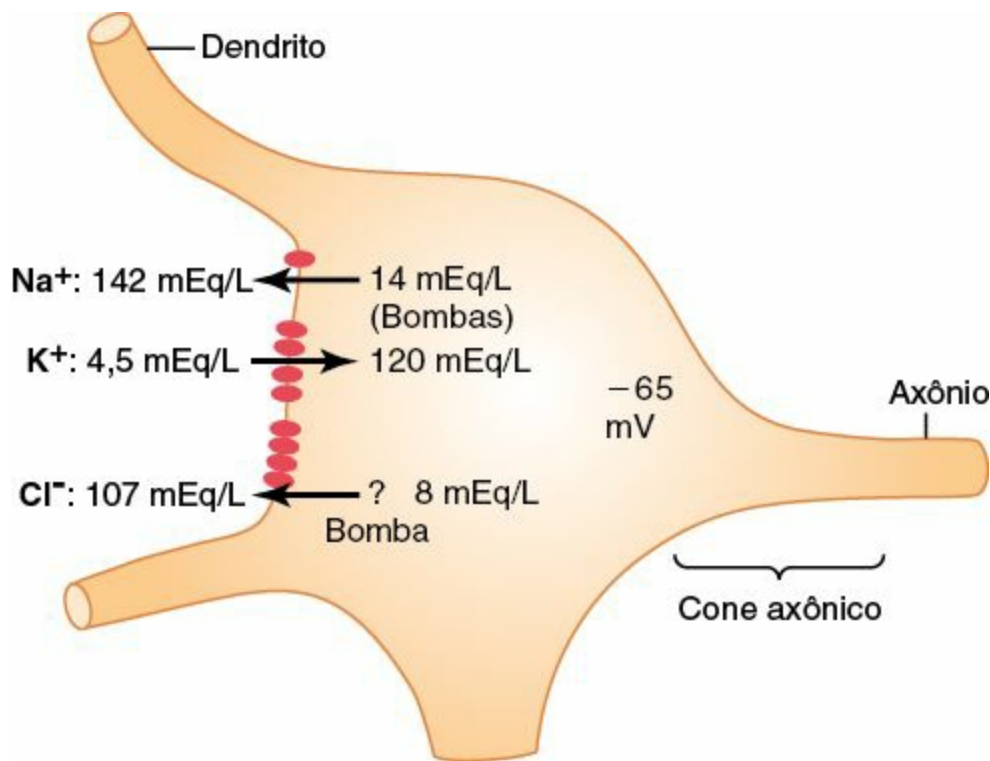



Figura 46-8. Distribuição dos íons sódio, potássio e cloreto através da membrana do corpo celular neuronal; origem do potencial de membrana intrassomático.

Diferenças de Concentração dos Íons através da Membrana do Corpo Celular do Neurônio. A Figura 46-8 também aponta as diferenças entre as concentrações de três íons, através da membrana do corpo celular do neurônio que são os mais importantes para a função do neurônio: íons sódio, íons potássio e íons cloreto. Na parte superior da figura, a *concentração dos íons sódio* é mostrada como sendo *alta no líquido extracelular* (142 mEq/L), porém *baixa no neurônio* (14 mEq/L). O gradiente de concentração de sódio é produzido por bomba de sódio poderosa, presente na membrana do corpo celular (somático), que continuamente lança o sódio para fora do neurônio.

A Figura 46-8 também mostra que a *concentração do íon potássio é alta no corpo celular do neurônio* (120 mEq/L) mas *baixa no líquido extracelular* (4,5 mEq/L). Além disso, evidencia a existência da bomba de potássio (a outra metade da bomba de Na^+-K^+), que bombeia potássio para o interior do neurônio.

A Figura 46-8 mostra que o *íon cloreto* está em *alta concentração no líquido extracelular*, porém em *baixa concentração no neurônio*. A membrana pode ser, de certa maneira, muito permeável aos íons cloreto e deve existir fraca bomba de cloreto. Contudo, a razão principal para a baixa concentração dos íons cloreto no neurônio é o potencial de −65 milivolts da célula, isto é, essa voltagem negativa repele os íons cloreto com carga negativa, forçando-os para fora através dos canais até que a concentração seja bem menor na face interna da membrana do que na externa.

Relembremos, dos Capítulos 4 e 5, que o potencial elétrico através da membrana celular pode se opor aos movimentos dos íons através dessa membrana, se o potencial tiver polaridade e magnitude apropriadas. O potencial que se opõe *exatamente* ao movimento de um íon é chamado *potencial de*

Nernst para esse íon, que está representado pela seguinte equação:

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log\left(\frac{\text{Concentração intracelular}}{\text{Concentração extracelular}}\right)$$

em que FEM (força eletromotriz) é o potencial de Nernst, em milivolts, da face *interna da membrana*. O potencial será negativo (−) para íons positivos, e positivo (+) para íons negativos.

Agora, pode-se calcular o potencial de Nernst que irá se opor de forma precisa ao movimento de cada um dos três íons separadamente: sódio, potássio e cloreto.

Para a diferença da concentração de sódio, mostrada na **Figura 46-8**, que é de 142 mEq/L no exterior e de 14 mEq/L no interior, o potencial de membrana que irá se opor exatamente ao movimento dos íons sódio através dos canais de sódio é de +61 milivolts. Entretanto, o potencial de membrana real é de −65 milivolts, e não de +61 milivolts. Portanto, os íons sódio que vazam para o interior são imediatamente bombeados de volta para o exterior pela bomba de sódio, mantendo assim o potencial negativo de −65 milivolts do neurônio.

Para os íons potássio, o gradiente de concentração é de 120 mEq/L no neurônio e de 4,5 mEq/L fora do neurônio. Esse gradiente de concentração resulta em potencial de Nernst de −86 milivolts no interior do neurônio que é mais negativo do que os −65 milivolts que realmente existem. Portanto, por causa da alta concentração intracelular de potássio, existe tendência efetiva dos íons potássio se difundirem para fora do neurônio, mas esse efeito é contrabalançado pelo bombeamento contínuo dos íons potássio para o interior da célula.

Finalmente, o gradiente do íon cloreto, com 107 mEq/L no meio extracelular e 8 mEq/L no meio intracelular, gera potencial de Nernst de −70 milivolts no interior do neurônio, o que é apenas *ligeiramente* mais negativo do que o valor real medido de −65 milivolts. Portanto, os íons cloreto tendem a penetrar com pequena intensidade no interior do neurônio, mas esses poucos íons que penetram são lançados para fora, possivelmente por bomba ativa de cloreto.

Mantenha esses três potenciais de Nernst em mente e lembre-se das direções em que os diferentes íons tendem a se difundir, porque essa informação é importante para o entendimento, tanto da excitação, como da inibição neuronal, por ativação ou inativação dos canais iônicos nas sinapses.

Distribuição Uniforme do Potencial Elétrico Dentro do Corpo Celular. O interior do corpo celular do neurônio contém solução eletrolítica de alta condutividade, o *líquido intracelular* do neurônio. Além disso, o diâmetro do corpo celular do neurônio é grande (de 10 a 80 micrômetros) e assim não oferece quase nenhuma resistência à condução da corrente elétrica de uma região do interior do corpo celular para outra. Portanto, qualquer alteração do potencial, em qualquer parte do corpo celular, induz à alteração quase precisamente igual do potencial, em todos os outros pontos do corpo celular (isto é, enquanto o neurônio não estiver transmitindo um potencial de ação). Esse é um

princípio importante por ter participação central na “somação” dos sinais que chegam ao neurônio provenientes de múltiplas fontes, como veremos nas seções subsequentes deste Capítulo.

Efeito da Excitação Sináptica na Membrana Pós-sináptica — Potencial Excitatório Pós-sináptico. A **Figura 46-9A** mostra neurônio em repouso, com um terminal pré-sináptico não excitado fazendo sinapse sobre sua superfície celular. O potencial de repouso da membrana, em qualquer ponto do corpo celular, é de −65 milivolts.

A **Figura 46-9B** mostra terminal pré-sináptico que secretou neurotransmissor excitatório na fenda sináptica entre o terminal e a membrana do corpo celular do neurônio. Esse neurotransmissor age sobre receptor excitatório de membrana, *aumentando a permeabilidade da membrana ao* Na^+. Devido ao grande gradiente de concentração e à acentuada negatividade elétrica no neurônio, os íons sódio se difundem rapidamente para a célula.

O rápido influxo dos íons sódio com carga positiva para o interior da célula neutraliza parte da negatividade do potencial de repouso da membrana. Dessa forma, na **Figura 46-9B**, o potencial de repouso da membrana aumentou para valor mais positivo, de −65 para −45 milivolts. Esse aumento positivo da voltagem do potencial normal da membrana em repouso — ou seja, para valor menos negativo — é chamado *potencial pós-sináptico excitatório* (PPSE), porque se esse potencial aumentar até o limiar na direção positiva irá provocar potencial de ação no neurônio pós-sináptico e, dessa forma, o excitando. (Nesse caso, o PPSE é de $^+$20 milivolts — isto é, 20 milivolts mais positivo do que o valor de repouso.)

A descarga de terminal pré-sináptico único jamais induzirá aumento do potencial neuronal de −65 milivolts diretamente para −45 milivolts. Elevação dessa magnitude requer descarga simultânea de vários terminais — de 40 a 80 para o neurônio motor típico — ao mesmo tempo ou em rápida sucessão. Essa descarga simultânea ocorre por meio do processo chamado *somação*, que é discutido nas próximas seções.

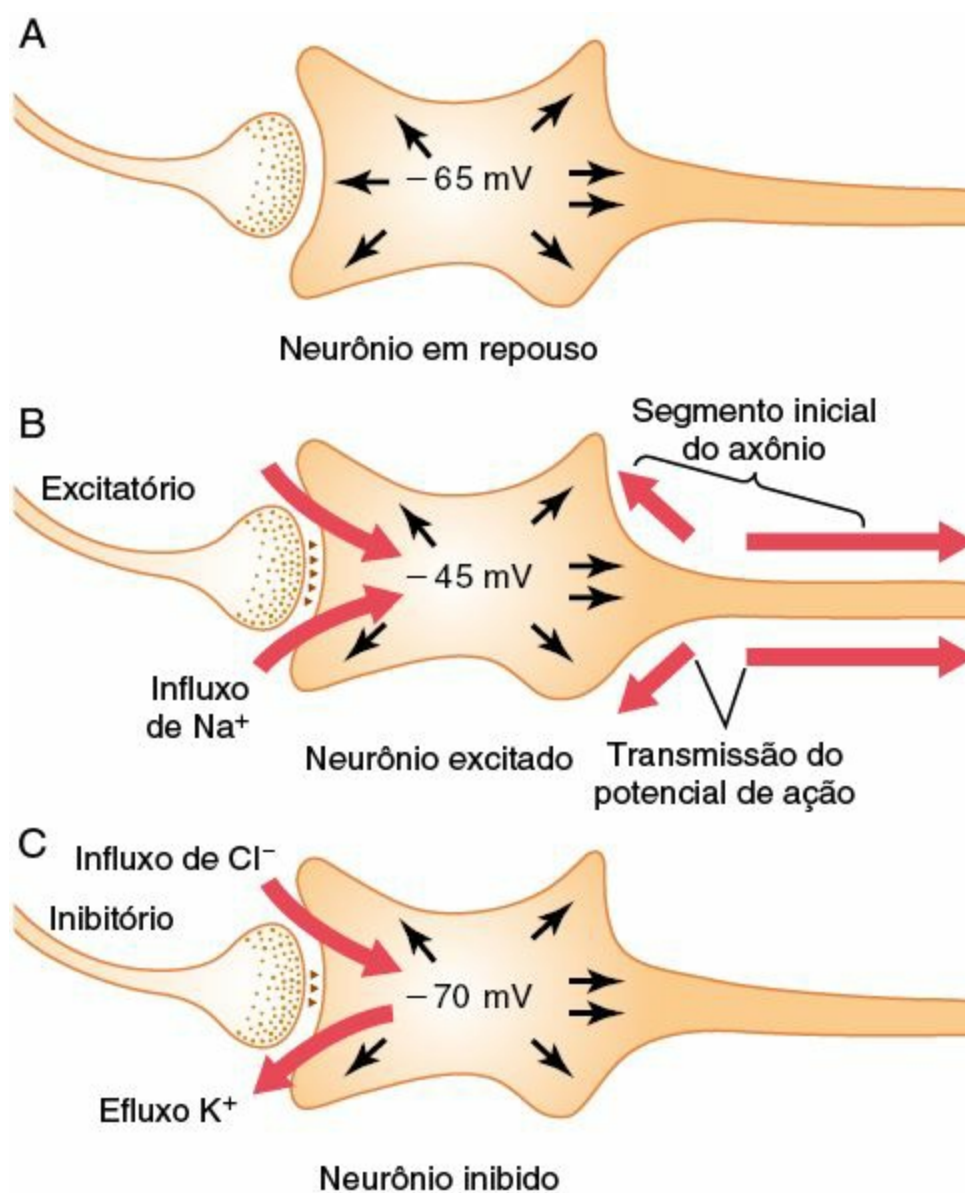



Figura 46-9. Três estados do neurônio. **A,** *Neurônio em repouso*, com potencial intraneuronal normal de −65 milivolts. **B,** Neurônio no *estado excitado*, com potencial intraneuronal menos negativo (−45 milivolts), ocasionado pelo influxo de sódio. **C,** Neurônio no *estado inibido*, com potencial intraneuronal mais negativo (−70 milivolts), ocasionado pelo efluxo do íon potássio, pelo influxo do íon cloreto, ou por ambos.

Geração do Potencial de Ação no Segmento Inicial do Axônio ao Emergir do Neurônio — Limiar de Excitação. Quando o PPSE aumenta o suficiente na direção positiva, passa por valor em que ele deflagra o potencial de ação no neurônio. Entretanto, o potencial de ação não se inicia nas regiões adjacentes às sinapses excitatórias. De fato, *o potencial é deflagrado no segmento inicial do axônio,* ponto em que o axônio emerge do corpo celular. A principal razão para que o potencial de ação tenha origem nessa região é que o corpo celular tem relativamente poucos canais para sódio dependentes de voltagem, em sua membrana, o que torna difícil que o PPSE promova a abertura de quantidade de canais de sódio necessária para disparar o potencial de ação. Ao contrário, *a membrana do segmento inicial* tem concentração sete vezes maior de canais para sódio dependentes de voltagem do que o corpo celular e, assim, pode gerar o potencial de ação com muito mais facilidade do que a soma neuronal. O PPSE que irá produzir o potencial de ação no

segmento inicial do axônio fica entre $^{+}10$ e $^{+}20$ milivolts, em contraste com os valores de $^{+}30$ ou $^{+}40$ milivolts (ou mais) necessários para que o mesmo ocorra no corpo celular.

Uma vez disparado o potencial de ação, ele se propaga na direção periférica ao longo do axônio e, normalmente, também de modo retrógrado em direção ao corpo celular. Em alguns casos, o potencial se propaga também retrogradamente pelos dendritos, mas não em todos eles, porque os dendritos, assim como o corpo celular, têm poucos canais para sódio dependentes de voltagem e desse modo com frequência não são capazes de gerar potenciais de ação. Assim, na **Figura 46-9B**, está apresentado o *limiar* para a excitação do neurônio, em torno de −45 milivolts, que representa PPSE de $^{+}20$ milivolts — ou seja, 20 milivolts mais positivo do que o potencial de repouso normal do neurônio, de −65 milivolts.

EVENTOS ELÉTRICOS DURANTE A INIBIÇÃO NEURONAL

Efeito das Sinapses Inibitórias sobre a Membrana Pós-sináptica — Potencial Inibitório Pós-sináptico. As sinapses inibitórias promovem principalmente a *abertura de canais de cloreto*, permitindo a passagem com facilidade dos íons cloreto. Para entendermos como as sinapses inibitórias inibem o neurônio pós-sináptico, devemos relembrar o que aprendemos do potencial de Nernst para os íons cloreto. O potencial de Nernst para os íons cloreto foi calculado em torno de −70 milivolts. Esse potencial é mais negativo do que os −65 milivolts presentes, nas condições de repouso, do lado interno da membrana neuronal. Portanto, a abertura dos canais para cloreto irá permitir que os íons cloreto com carga negativa se movam do líquido extracelular para o intracelular, o que tornará o potencial de membrana no interior do neurônio mais negativo que o normal, aproximando-se do valor de −70 milivolts.

A abertura dos canais para potássio vai permitir que os íons potássio com carga positiva se dirijam para o exterior, o que tornará o potencial de membrana no interior do neurônio mais negativo do que o normal. Dessa forma, tanto o influxo do cloreto quanto o efluxo do potássio aumentam o grau de negatividade intracelular, o que é chamado *hiperpolarização*. Esse aumento inibe o neurônio por estar o potencial de membrana ainda mais negativo do que o potencial intracelular normal. Assim, o aumento na negatividade para além do nível do potencial de membrana normal, no estado de repouso, é chamado *potencial inibitório pós-sináptico* (PPSI).

A **Figura 46-9C** mostra o efeito causado pela ativação de sinapses inibitórias no potencial de membrana, permitindo o influxo de cloreto para a célula e/ou o efluxo de potássio para fora da célula, com o potencial de membrana diminuindo do valor normal de −65 milivolts para valor mais negativo de −70 milivolts. Tal potencial de membrana é 5 milivolts mais negativo do que o normal, e é portanto o PIPS de −5 milivolts que inibe a transmissão do sinal neural pela sinapse.

Inibição Pré-sináptica

Além da inibição causada por sinapses inibitórias que operam na membrana neuronal, que é chamada *inibição pós-sináptica*, outro tipo de inibição ocorre, com frequência, nos terminais pré-sinápticos antes mesmo que o sinal neural chegue à sinapse. Esse tipo de inibição é chamado *inibição pré-sináptica*.

A inibição pré-sináptica é causada pela liberação de substância inibitória nos terminais nervosos pré-sinápticos, antes mesmo que esses terminais atinjam o neurônio pós-sináptico. *Na maioria das vezes, o neurotransmissor inibitório é o GABA.* Essa liberação tem efeito específico, que é o de abrir canais aniônicos permitindo a difusão de grande número de íons cloreto para o terminal nervoso. As cargas negativas desses íons inibem a transmissão sináptica porque cancelam boa parte do efeito excitatório dos íons sódio com carga positiva que também entram nos terminais quando da chegada do potencial de ação.

A inibição pré-sináptica ocorre em muitas vias sensoriais no sistema nervoso. Na verdade, fibras nervosas sensoriais adjacentes, que com grande frequência inibem mutuamente umas às outras, o que minimiza a dispersão lateral e a mistura de sinais nos tratos sensoriais. Discutiremos a importância desses fenômenos de maneira mais aprofundada nos Capítulos subsequentes.

Curso Temporal dos Potenciais Pós-sinápticos

Quando a sinapse excitatória excita o neurônio motor, a membrana neuronal fica muito permeável aos íons sódio por um período de 1 a 2 milissegundos. Durante esse curto espaço de tempo, uma quantidade suficiente de íons sódio se difunde rapidamente para o interior do neurônio motor, aumentando seu potencial intraneuronal por alguns milivolts e criando, assim, o PPSE, representado pelas curvas azuis e verdes da **Figura 46-10**. Esse potencial então lentamente diminui nos 15 milissegundos subsequentes, por ser esse o tempo necessário para que o excesso de cargas positivas saia do neurônio excitado e também para que se restabeleça o potencial de repouso normal da membrana.

Efeito exatamente oposto ocorre para o PPSI; ou seja, a sinapse inibitória aumenta a permeabilidade da membrana para os íons potássio ou cloreto ou até mesmo para ambos, por um período de 1 a 2 milissegundos, e esse evento provoca a diminuição do potencial de membrana para valor mais negativo do que o normal, gerando, dessa maneira, o PPSI. Tal potencial também desaparece em aproximadamente 15 milissegundos.

Outros tipos de substâncias transmissoras podem excitar ou inibir o neurônio pós-sináptico por períodos muito mais longos — por centenas de milissegundos ou até mesmo por segundos, minutos ou horas. Isto é, especialmente, verdadeiro para neuropeptídeos transmissores.

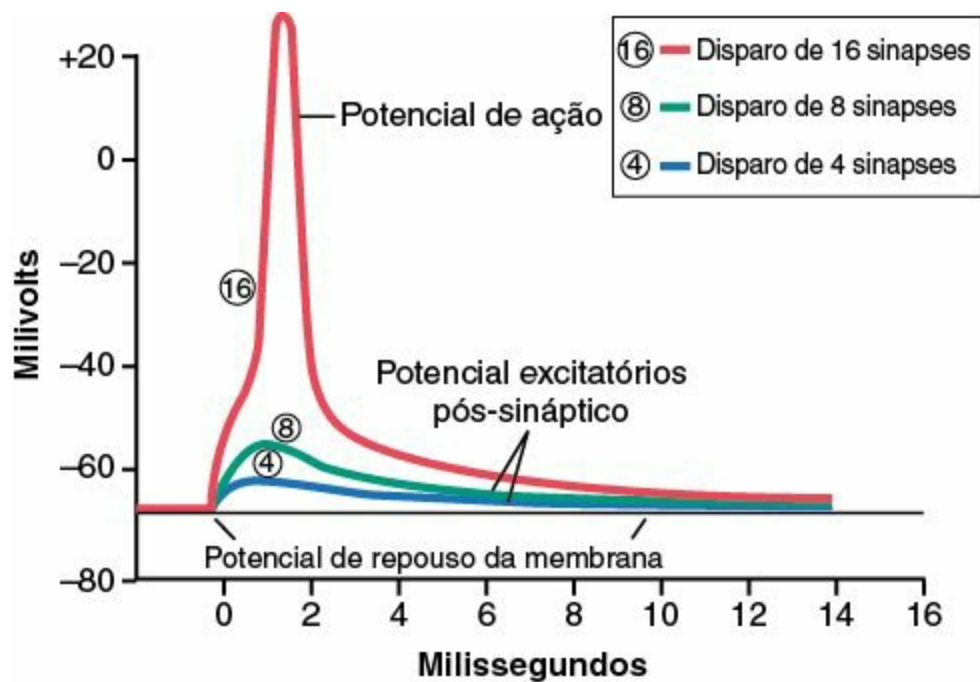



Figura 46-10. Representação de potenciais pós-sinápticos excitatórios, onde pode ser observado que o disparo simultâneo de apenas algumas sinapses não vai causar a somação dos potenciais, de modo suficiente para gerar o potencial de ação, mas que o disparo simultâneo de muitas sinapses pode elevar o potencial de somação até o limiar para a excitação e provocar, desse modo, o potencial de ação.

"Somação Espacial" nos Neurônios — Limiar de Disparo

A excitação de um só terminal pré-sináptico sobre a superfície do neurônio quase nunca excita a célula. A razão desse fenômeno se deve ao fato de que a quantidade de substância transmissora liberada por um só terminal para provocar o PPSE é normalmente de valor não superior à faixa de 0,5 a 1 milivolt, em vez do potencial de 10 a 20 milivolts necessário, em geral, para atingir o limiar de excitação.

Entretanto, diversos terminais pré-sinápticos costumam ser estimulados ao mesmo tempo. Embora esses terminais estejam distribuídos por amplas e distantes áreas no neurônio, seus efeitos ainda podem ser *somados*; ou seja, os potenciais podem se somar a outros, até que a excitação neuronal ocorra. Já foi salientado nateriormente que a alteração do potencial, em qualquer ponto isolado do corpo celular, alterará o potencial em qualquer local do corpo celular quase do mesmo modo. Esse efeito ocorre porque a condutividade elétrica no grande corpo celular neuronal é muito alta. Portanto, para cada sinapse excitatória que dispara simultaneamente, o potencial de membrana total fica mais positivo por 0,5 a 1,0 milivolt. Quando o PPSE se torna grande o suficiente, o *limiar de disparo* será alcançado e o potencial de ação vai ser gerado espontaneamente no segmento inicial do axônio, como demonstrado na **Figura 46-10**. O potencial pós-sináptico da parte inferior da figura é resultado da estimulação simultânea de quatro sinapses; o próximo potencial mais alto foi induzido pela estimulação de oito sinapses; finalmente, PPSE ainda maior foi gerado pela estimulação de 16 sinapses. Nesse último caso, o limiar de disparo foi alcançado e o potencial de ação foi então gerado no axônio.

Esse efeito de somação dos potenciais pós-sinápticos simultâneos pela ativação de múltiplos terminais em áreas muito espaçadas na membrana neuronal é chamado *somação espacial*.

"Somação Temporal" Causada por Descargas Sucessivas de um Terminal Pré-sináptico

Todas as vezes que o terminal pré-sináptico dispara, a substância transmissora liberada promove a abertura dos canais de membrana por milissegundo ou pouco mais. Entretanto, o potencial pós-sináptico modificado pode durar até 15 milissegundos depois dos canais de membrana já terem se fechado. Portanto, a segunda abertura desses canais pode aumentar o potencial pós-sináptico até um nível ainda maior. Além disso, quanto mais rápida a velocidade de estimulação, maior será o potencial pós-sináptico. Assim, descargas sucessivas de um só terminal pré-sináptico, se ocorrerem com rapidez suficiente, podem ser adicionadas umas às outras; ou seja, podem se "somar". Esse tipo de somação é referido como *somação temporal*.

Somação Simultânea dos Potenciais Pós-sinápticos Inibitórios e Excitatórios. Se o PPSI tender a promover valor *menor* do potencial de membrana para valor mais negativo, enquanto o PPSE tende a *aumentar* o potencial ao mesmo tempo, esses dois efeitos podem se anular completa ou parcialmente. Assim, se o neurônio estiver sendo excitado por PPSE, sinal inibitório, vindo de outra fonte, pode, por vezes, reduzir o potencial pós-sináptico para valor abaixo do limiar de excitação, e, desse modo, desativar a atividade do neurônio.

"Facilitação" dos Neurônios

Geralmente, a somação dos potenciais pós-sinápticos é excitatória, mas não se aumenta até o ponto de atingir o limiar para o disparo do neurônio pós-sináptico. Quando essa situação ocorre, diz-se que o neurônio está sendo *facilitado,* ou seja, seu potencial de membrana está mais próximo do limiar de disparo do que o normal, mas ainda não no nível do disparo. Consequentemente, outro sinal excitatório que chegue ao neurônio de alguma outra fonte pode então excitá-lo muito facilmente. Sinais difusos no sistema nervoso frequentemente facilitam grandes grupos de neurônios, fazendo com que eles possam responder de modo rápido e fácil a sinais vindos de outras fontes.

FUNÇÕES ESPECIAIS DOS DENDRITOS NA EXCITAÇÃO NEURONAL

Amplo Campo Espacial de Excitação dos Dendritos. Os dendritos de neurônios motores anteriores em geral se estendem por 500 a 1.000 micrômetros em todas as direções do corpo celular, e esses dendritos podem receber sinais de ampla área espacial em torno do neurônio motor. Essa

característica possibilita uma grande oportunidade para a somação de sinais de diversas fibras nervosas pré-sinápticas distintas.

É também importante ressaltar que de 80% a 95% de todos os terminais pré-sinápticos do neurônio motor anterior terminam nos dendritos, em contraste apenas com os 5% a 20% que terminam no corpo celular. Dessa forma, grande compartilhamento da excitação é possibilitado pelos sinais transmitidos pelos dendritos.

A Maioria dos Dendritos não Pode Transmitir Potenciais de Ação, mas Pode Transmitir Sinais no Mesmo Neurônio por Condução Eletrotônica. A maioria dos dendritos não transmite potenciais de ação, por terem relativamente poucos canais de sódio dependentes de voltagem em suas membranas e o seu limiar de excitação ser alto demais para que ocorram potenciais de ação. No entanto, eles transmitem *correntes eletrotônicas* pelos dendritos, em direção ao corpo celular. A transmissão de corrente eletrotônica significa a propagação direta da corrente elétrica por condução iônica, nos líquidos dos dendritos, mas sem a geração de potenciais de ação. A estimulação (ou inibição) do neurônio por essa corrente tem características especiais, como mostrado na seção seguinte.

Decremento da Condução Eletrotônica nos Dendritos — Maior Efeito Excitatório (ou Inibitório) das Sinapses Localizadas nas Proximidades do Corpo Celular. Na **Figura 46-11** são mostradas múltiplas sinapses excitatórias e inibitórias estimulando os dendritos do neurônio. Nos dois dendritos, localizados à esquerda, estão representados os efeitos excitatórios que ocorrem próximos à extremidade; observe os altos níveis dos PPSE nessas terminações — isto é, note os potenciais de membrana *menos negativos* nesses pontos. No entanto, grande parte do PPSE é perdida antes que atinja o corpo celular. A razão dessa perda importante é que os dendritos são longos e suas membranas são delgadas e, ao menos, parcialmente permeáveis aos íons potássio e cloreto, provocando "vazamento" da corrente elétrica. Portanto, antes que os potenciais excitatórios possam atingir o corpo celular, grande parte do potencial é perdida pelo vazamento através da membrana. Essa redução do potencial de membrana, à medida que se propaga eletrotonicamente pelos dendritos em direção ao corpo celular, é chamada *condução decremental*.

Quanto mais longe a sinapse excitatória estiver do corpo celular do neurônio, maior será o decremento e menor será o sinal excitatório que chega ao corpo celular. Desse modo, as sinapses que se localizam próximas ao corpo celular são de longe mais eficazes para causar excitação ou inibição no neurônio do que as que se encontram distantes do corpo celular.

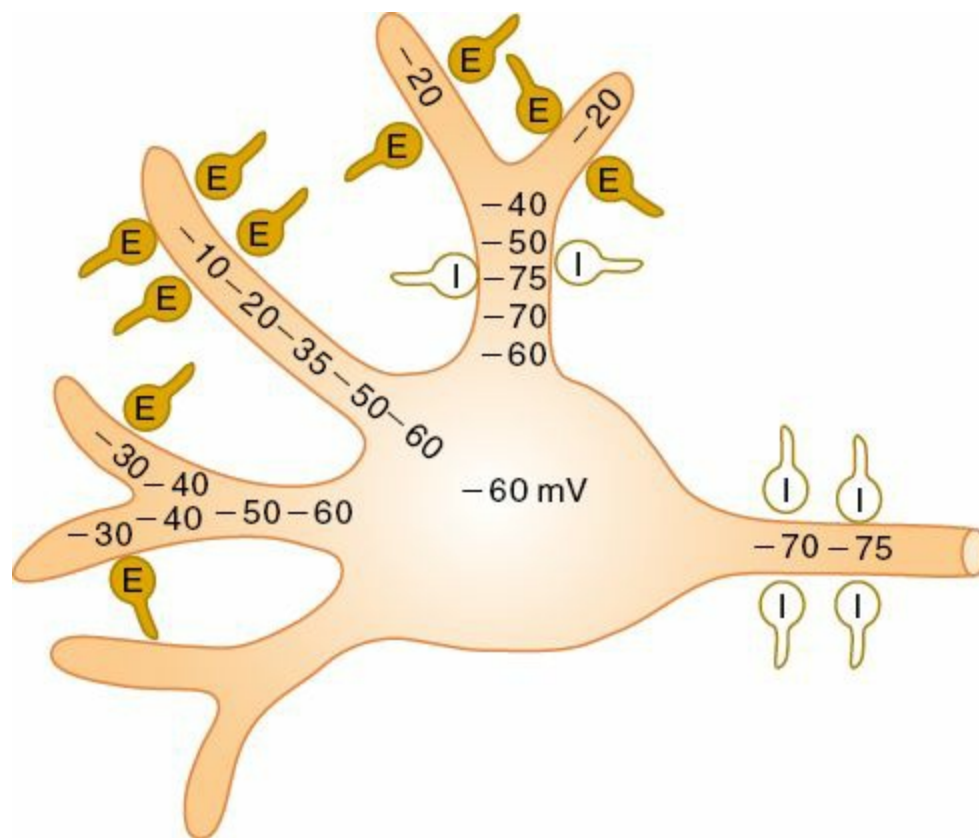



Figura 46-11. Estimulação do neurônio por terminações pré-sinápticas localizadas nos dendritos, em que se pode observar especialmente o decremento da condução de potenciais eletrotônicos excitatórios (*E*) nos dois dendritos, à esquerda, e a inibição (*I*) da excitação dendrítica no dendrito localizado na parte superior. Também é mostrado o potente efeito das sinapses inibitórias no segmento inicial do axônio.

Somação da Excitação e da Inibição nos Dendritos. Pode-se notar que o dendrito localizado na parte superior da Figura 46-11 é estimulado por sinapses excitatórias e inibitórias. Na extremidade do dendrito ocorre forte PPSE, mas próximo ao corpo celular, estão localizadas duas -sinapses inibitórias atuando no mesmo dendrito. As sinapses inibitórias causam voltagem hiperpolarizante que anula completamente o efeito excitatório e, de fato, transmite pequena quantidade de inibição por condução eletrotônica em direção ao corpo celular. Desse modo, os dendritos podem somar os potenciais pós-sinápticos excitatórios e inibitórios, da mesma forma que o corpo celular. Também mostradas na figura, estão algumas sinapses inibitórias localizadas diretamente no cone de implantação e no segmento inicial do axônio. Essa localização produz inibição especialmente potente porque tem efeito direto do aumento do limiar para excitação no ponto exato onde o potencial de ação é normalmente gerado.

RELAÇÃO ENTRE ESTADO DE EXCITAÇÃO DO NEURÔNIO E FREQUÊNCIA DE DISPARO

O "Estado Excitatório" é a Somação dos Graus de Impulsos Excitadores ao Neurônio. O "estado excitatório" do neurônio é definido como o impulso excitatório resultante da somação dos potenciais excitatórios e inibitórios nesse neurônio. Se existe grau maior de excitação

do que de inibição no neurônio em dado instante, então se diz que esse é um *estado excitatório*. Por sua vez, se existe mais inibição que excitação, então se diz *estado inibitório*.

Quando o estado excitatório do neurônio aumenta acima do limiar de excitação, o neurônio disparará repetitivamente durante o tempo em que o estado excitatório permanecer nesse nível. A **Figura 46-12** mostra as respostas de três tipos de neurônios a vários níveis do estado excitatório. Note que o neurônio 1 tem baixo limiar para excitação, enquanto o neurônio 3 tem limiar alto. Note também que o neurônio 2 tem a menor frequência máxima de disparo, enquanto o neurônio 3 tem a maior frequência máxima.

Alguns neurônios no sistema nervoso central disparam continuamente, porque mesmo o estado excitatório normal está acima do limiar. Suas frequências de disparo podem, em geral, ser ainda mais elevadas pelo aumento de seu estado excitatório. A frequência pode ser diminuída ou, mesmo, os disparos serem interrompidos pela superposição de estado inibitório do neurônio. Assim, neurônios diferentes respondem de modo distinto, têm diferentes limiares de excitação e apresentam grandes diferenças nas frequências máximas de disparo. Com um pouco de imaginação, pode-se facilmente entender a importância de existirem diferentes neurônios, com muitos tipos diferentes característicos de respostas, para realizar o grande leque de funções do sistema nervoso.

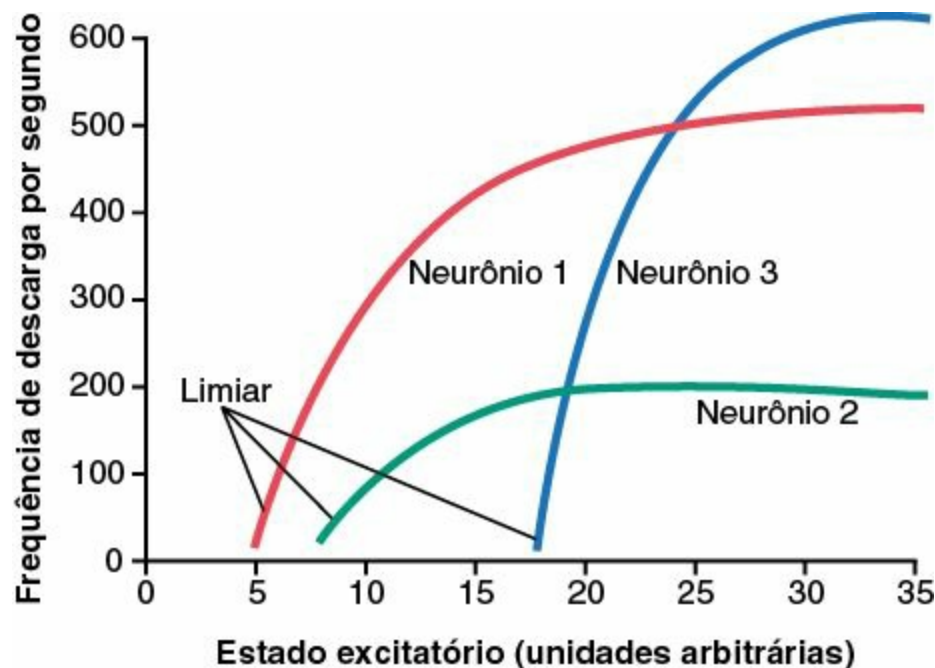



Figura 46-12. Respostas características de diferentes tipos de neurônios em diferentes níveis do estado excitatório.

ALGUMAS CARACTERÍSTICAS ESPECIAIS DA TRANSMISSÃO SINÁPTICA

Fadiga da Transmissão Sináptica. Quando as sinapses excitatórias são repetidamente estimuladas com alta frequência, o número de descargas do neurônio pós-sináptico é inicialmente

muito alto, mas a frequência de disparo começa a diminuir progressivamente nos próximos milissegundos ou segundos. Esse fenômeno é chamado *fadiga* da transmissão sináptica.

A fadiga é característica extremamente importante da função sináptica, porque quando certas áreas do sistema nervoso são superexcitadas, a fadiga faz com que percam tal excesso de excitabilidade após algum tempo. Por exemplo, a fadiga é provavelmente o meio mais importante pelo qual o excesso de excitabilidade do cérebro, durante convulsão epiléptica, é, por fim, superado e então o ataque cessa. Assim, o desenvolvimento da fadiga é mecanismo protetor contra a atividade neuronal excessiva. Essa questão é discutida na descrição dos circuitos neuronais reverberantes, no Capítulo 47.

O mecanismo de fadiga consiste principalmente na exaustão total ou parcial dos estoques de substância transmissora nos terminais pré-sinápticos. Os terminais excitatórios em muitos neurônios podem armazenar neurotransmissores excitatórios suficientes para provocar apenas cerca de 10.000 potenciais de ação, e o neurotransmissor pode ser esgotado por estimulação de apenas poucos segundos ou minutos. Parte do processo de fadiga provavelmente resulta de outros dois fatores como: (1) a inativação progressiva de muitos dos receptores de membrana pós-sinápticos; e (2) o lento desenvolvimento de concentrações anormais de íons na célula neuronal *pós-sináptica*.

Efeito da Acidose ou da Alcalose na Transmissão Sináptica. A maioria dos neurônios responde com alta intensidade às mudanças do pH do líquido intersticial que os circunda. *De modo geral, a alcalose aumenta acentuadamente a excitabilidade neuronal*. Por exemplo, aumento do pH do sangue arterial do normal de 7,4 para 7,8 a 8,0 provoca, em geral, convulsões epilépticas, devido ao aumento da excitabilidade de alguns ou de todos os neurônios cerebrais. Em uma pessoa predisposta a convulsões epilépticas, até mesmo um breve período de hiperventilação, que diminui os níveis de dióxido de carbono e eleva o pH do sangue pode precipitar ataque epiléptico.

Por sua vez, a *acidose deprime a atividade neuronal de modo drástico*; a queda do pH de 7,4 para níveis inferiores a 7,0, geralmente provoca estado comatoso. Por exemplo, nos casos de diabetes muito grave ou acidose urêmica, o estado de coma quase sempre se desenvolve.

Efeito da Hipoxia na Transmissão Sináptica. A excitabilidade neuronal é também muito dependente do suprimento adequado de oxigênio. A cessação da disponibilidade de oxigênio, por apenas alguns segundos, pode provocar completa ausência de excitabilidade de alguns neurônios. Esse fenômeno é observado quando o fluxo sanguíneo cerebral é temporariamente interrompido, porque em questão de 3 a 7 segundos, a pessoa já fica inconsciente.

Efeito dos Fármacos sobre a Transmissão Sináptica. Diversos fármacos aumentam a excitabilidade dos neurônios, e outros a diminuem. Por exemplo, *cafeína*, *teofilina* e *teobromina*, encontradas no café, no chá e no cacau, respectivamente, *aumentam* todas a excitabilidade neuronal,

provavelmente por reduzirem o limiar de excitação dos neurônios.

A estricnina também é um dos mais bem conhecidos de todos os agentes que aumentam a excitabilidade dos neurônios. No entanto, ela não reduz o limiar de excitação do neurônio, mas *inibe a ação de algumas substâncias transmissoras inibitórias*, especialmente o efeito inibitório da glicina na medula espinal. Assim, os efeitos dos neurotransmissores excitatórios passam a ser preponderantes e os neurônios ficam tão excitados que produzem rápidas descargas repetitivas, resultando em espasmos musculares tônicos graves.

A maioria dos anestésicos aumenta o limiar para excitação da membrana neuronal, e assim reduz a transmissão sináptica em muitos pontos do sistema nervoso. Devido ao fato de que grande parte dos anestésicos é especialmente lipossolúvel, tem sido afirmado que algumas dessas substâncias podem mudar as características físicas das membranas neuronais, respondendo menos aos agentes excitatórios.

Retardo Sináptico. Durante a transmissão do sinal neuronal do neurônio pré-sináptico para o neurônio pós-sináptico, certa quantidade de tempo é consumida no processo da (1) descarga da substância transmissora pelo terminal pré-sináptico; (2) difusão do neurotransmissor para a membrana neuronal pós-sináptica; (3) ação do neurotransmissor no receptor de membrana; (4) ação do receptor promovendo o aumento da permeabilidade da membrana; e (5) difusão do sódio para o neurônio, aumentando o PPSE até nível alto o suficiente para provocar o potencial de ação. O período *mínimo* requerido para que todos esses eventos ocorram, mesmo quando grande número de sinapses excitatórias é estimulado simultaneamente, é em torno de 0,5 milissegundo, que é chamado *retardo sináptico*. Os neurofisiologistas podem medir o tempo de *mínimo* retardo entre uma salva de impulsos aferentes em conjunto de neurônios e os consequentes disparos eferentes. Da medida do tempo de retardo, pode ser estimado o número de neurônios em série presentes em um circuito.

Bibliografia

Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. Physiol Rev 89:121, 2009.

Ariel P, Ryan TA: New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. Physiology (Bethesda) 27:15, 2012.

Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. Physiol Rev 87:1215, 2007.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Clarke LE, Barres BA: Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. Nat Rev Neurosci 14:311, 2013.

Gassmann M, Bettler B: Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. Nat Rev Neurosci 13:380, 2012.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. Science 294:1030, 2001.

Kavalali ET, Jorgensen EM: Visualizing presynaptic function. Nat Neurosci 17:10, 2014.

Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. Nat Rev Neurosci 9:813, 2008.

Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. Nat Neurosci 12:15, 2009.

Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. Nat Rev Neurosci 8:597, 2007.

O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ: Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. Nat Rev Neurosci 13:365, 2012.

Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. Nat Rev Neurosci 14:383, 2013.

Pereda AE: Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. Nat Rev Neurosci 15:250, 2014.

Sala C, Segal M: Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. Physiol Rev 94:141, 2014.

Sigel E, Steinmann ME: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. J Biol Chem 287:40224, 2012.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Tyagarajan SK, Fritschy JM: Gephyrin: a master regulator of neuronal function? Nat Rev Neurosci 15:141, 2014.

van den Pol AN: Neuropeptide transmission in brain circuits. Neuron 76:98, 2012.

CAPÍTULO 47

Receptores Sensoriais e Circuitos Neuronais para o Processamento da Informação

Nossas percepções dos sinais dentro do nosso corpo e do mundo que nos rodeia são mediadas por um complexo sistema de receptores sensoriais, que detectam estímulos como tato, som, luz, dor, frio e calor. O propósito deste Capítulo é discutir os mecanismos básicos pelos quais esses receptores transformam os estímulos sensoriais em sinais neurais que são, então, conduzidos para o sistema nervoso central onde são processados.

TIPOS DE RECEPTORES SENSORIAIS E OS ESTÍMULOS QUE DETECTAM

A **Tabela 47-1** lista e classifica cinco tipos básicos de receptores sensoriais: (1) *mecanorreceptores*, que detectam a compressão mecânica ou o estiramento do receptor ou dos tecidos adjacentes ao receptor; (2) *termorreceptores*, que detectam alterações da temperatura, alguns receptores detectam o frio, outros detectando calor; (3) *nociceptores* (receptores da dor), que detectam danos físicos ou químicos que ocorrem nos tecidos; (4) *receptores eletromagnéticos*, que detectam a luz que incide na retina dos olhos; e (5) *quimiorreceptores*, que detectam o gosto na boca, o cheiro no nariz, o nível de oxigênio no sangue arterial, a osmolalidade dos líquidos corpóreos, a concentração de dióxido de carbono e outros fatores que compõem a química do corpo.

Neste Capítulo, discutimos a função de alguns tipos específicos de receptores, principalmente dos mecanorreceptores periféricos, para ilustrar alguns dos princípios pelos quais os receptores operam.

Os outros receptores são discutidos nos Capítulos que descrevem os sistemas sensoriais a que esses receptores estão associados. A **Figura 47-1** mostra alguns dos tipos de mecanorreceptores encontrados na pele ou nos tecidos profundos do corpo.

Tabela 47-1 Classificação dos Receptores Sensoriais

I. Mecanorreceptores
Sensibilidades táteis da pele (epiderme e derme)
Terminações nervosas livres
Terminações expandidas
Discos de Merkel
Mais muitas outras variações
Terminações espraiadas
Terminações de Ruffini
Terminações encapsuladas
Corpúsculos de Meissner
Corpúsculos de Krause
Órgãos do folículo capilar
Sensibilidades do tecido profundo
Terminações nervosas livres
Terminações expandidas
Terminações espraiadas
Terminações de Ruffini
Terminações encapsuladas
Corpúsculos de Pacini
Mais algumas outras variações
Terminações musculares
Fusos musculares
Receptores tendinosos de Golgi
Audição
Receptores auditivos da cóclea
Equilíbrio
Receptores vestibulares
Pressão arterial
Barorreceptores dos seios carotídeos e da aorta

II. Termorreceptores
Frio
Receptores para o frio
Calor
Receptores para o calor

III. Nociceptores
Dor
Terminações nervosas livres

IV. Receptores eletromagnéticos
Visão
Bastonetes
Cones

V. Quimiorreceptores
Paladar
Receptores dos botões gustatórios
Olfato
Receptores do epitélio olfatório
Oxigênio arterial
Receptores dos corpos aórtico e carotídeo
Osmolalidade
Neurônios dos núcleos supraópticos ou próximos deles
CO_2 plasmático
Receptores do ou próximos do bulbo, ou dos corpos aórtico e carotídeo

Glicose, aminoácidos, ácidos graxos plasmáticos
Receptores do hipotálamo

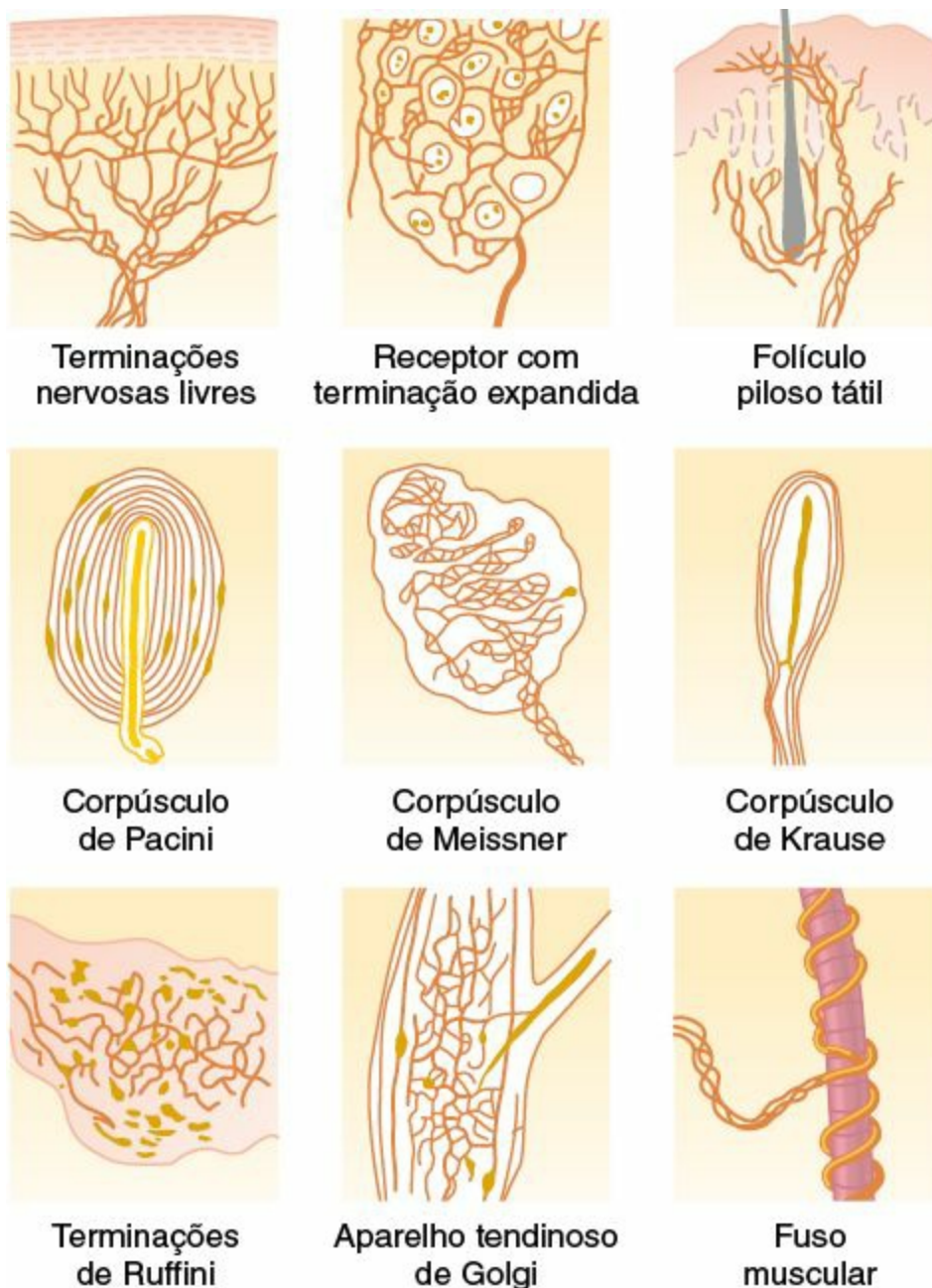



Figura 47-1. Vários tipos de terminações nervosas sensoriais somáticas.

SENSIBILIDADE DIFERENCIAL DOS RECEPTORES

Como dois tipos de receptores sensoriais detectam tipos diferentes de estímulos? A resposta é: por *sensibilidades diferenciadas*, isto é, cada tipo de receptor é muito sensível a tipo de estímulo para o qual ele é especializado e, ao mesmo tempo, é praticamente insensível a outros tipos de estímulos sensoriais. Assim, os bastonetes e os cones na retina respondem muito à luz, porém não respondem quase completamente aos limites normais de calor, frio, pressão nos globos oculares ou alterações químicas do sangue. Os osmorreceptores dos núcleos supraópticos no hipotálamo detectam alterações mínimas da osmolalidade dos líquidos corporais, porém nunca se soube que respondam ao

som. Finalmente, os receptores para dor, na pele, quase nunca são estimulados pelos estímulos habituais de tato ou pressão, porém ficam muito ativos no momento em que os estímulos táteis se tornam intensos o suficiente para lesar os tecidos.

Modalidade de Sensação — O Princípio das "Vias Rotuladas"

Cada um dos principais tipos de sensibilidade que podemos experimentar — dor, tato, visão, som e assim por diante — é chamado *modalidade* sensorial. Assim, a despeito do fato de que experienciamos essas diferentes modalidades de sensação, as fibras nervosas transmitem apenas impulsos. Portanto, como as diferentes fibras nervosas transmitem as diferentes modalidades sensoriais?

A resposta é que cada trato nervoso termina em área específica no sistema nervoso central e o tipo de sensação percebida, quando a fibra nervosa é estimulada, é determinado pela região no sistema nervoso para onde as fibras se dirigem. Por exemplo, se fibra de dor for estimulada, o indivíduo percebe dor, a despeito do tipo de estímulo que excita a fibra. O estímulo pode ser elétrico, o superaquecimento da fibra, a compressão da fibra, ou estimulação da terminação nervosa dolorosa, por lesão das células dos tecidos. Em todos esses casos, a pessoa percebe dor. Da mesma forma, se fibra para tato for estimulada pela excitação elétrica de receptor tátil ou de qualquer outra maneira, o indivíduo percebe o tato porque as fibras táteis se dirigem a áreas encefálicas específicas para o tato. De maneira semelhante, as fibras provenientes da retina dos olhos terminam nas áreas visuais cerebrais; as fibras que se originam na cóclea terminam nas áreas cerebrais auditivas, e as fibras térmicas terminam nas áreas associadas à detecção de temperatura.

Essa especificidade das fibras nervosas para transmitir apenas uma modalidade sensorial é chamada *princípio das vias rotuladas*.

TRANSDUÇÃO DOS ESTÍMULOS SENSORIAIS EM IMPULSOS NERVOSOS

CORRENTES ELÉTRICAS LOCAIS NAS TERMINAÇÕES NERVOSAS — POTENCIAIS RECEPTORES

Todos os receptores sensoriais têm característica comum. Qualquer que seja o tipo de estímulo que excite o receptor, seu efeito imediato é o de alterar o potencial elétrico da membrana do receptor. Essa alteração do potencial é chamada *potencial receptor*.

Mecanismos dos Potenciais Receptores. Os diferentes receptores podem ser excitados de várias maneiras para causar um potencial receptor: (1) por deformação mecânica do receptor que

distende a membrana do receptor e abre os canais iônicos; (2) pela aplicação de substância química na membrana que também abre os canais iônicos; (3) pela alteração da temperatura da membrana que altera a permeabilidade da membrana; ou (4) pelos efeitos da radiação eletromagnética, tais como a luz no receptor visual da retina que, direta ou indiretamente, alteram as características da membrana do receptor e permitem que os íons fluam pelos canais da membrana.

Esses quatro meios de excitar os receptores correspondem, em geral, aos diferentes tipos de receptores sensoriais conhecidos. Em todos os casos, a causa básica da alteração no potencial de membrana é a alteração da permeabilidade da membrana do receptor que permite que os íons se difundam mais ou menos prontamente através da membrana, alterando, desse modo, o *potencial transmembrana*.

Amplitude Máxima do Potencial Receptor. A amplitude máxima da maioria dos potenciais receptores sensoriais é cerca de 100 milivolts, porém esse nível ocorre apenas com estímulo sensorial de intensidade extremamente elevada. Essa é aproximadamente a mesma voltagem máxima registrada nos potenciais de ação e é também a alteração da voltagem verificada quando a membrana fica permeável, o máximo possível, aos íons sódio.

Relação do Potencial Receptor com os Potenciais de Ação. Quando o potencial receptor se eleva acima do *limiar*, para desencadear potenciais de ação na fibra nervosa conectada ao receptor, ocorrem então os potenciais de ação, como mostrado na **Figura 47-2**. Observe também que quanto mais o potencial receptor se eleva acima do limiar, maior fica a *frequência dos potenciais de ação* na fibra aferente.

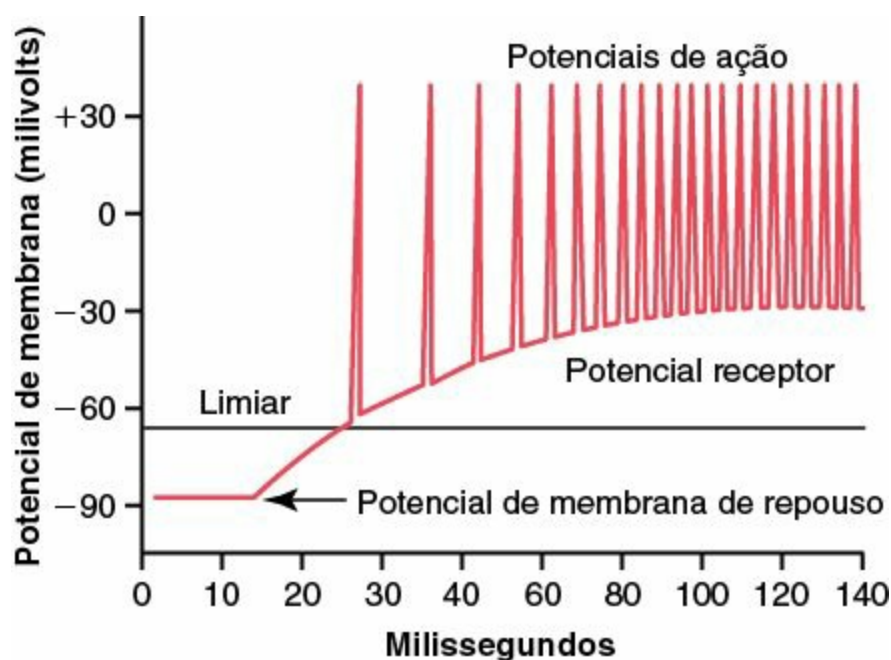



Figura 47-2. Relação típica entre o potencial receptor e os potenciais de ação, quando o potencial receptor se eleva acima do nível limiar.

POTENCIAL RECEPTOR DO CORPÚSCULO DE PACINI — EXEMPLO DA FUNÇÃO DO RECEPTOR

Na **Figura 47-1** pode observar-se que o corpúsculo de Pacini contém uma fibra nervosa que se estende por toda a sua região central. Circundando essa fibra nervosa central existem múltiplas camadas capsulares concêntricas, de modo que qualquer pressão exercida, em qualquer região externa do corpúsculo vai alongar, comprimir ou deformar de alguma maneira a fibra central.

A **Figura 47-3** mostra apenas a fibra central do corpúsculo de Pacini e uma só das camadas formadoras da cápsula depois da remoção das outras camadas. A terminação da fibra central na cápsula é amielínica, porém a fibra fica mielinizada (a bainha azul mostrada na figura) um pouco antes de deixar o corpúsculo e entrar em nervo sensorial periférico.

A **Figura 47-3** mostra também o mecanismo pelo qual um potencial receptor é produzido no corpúsculo de Pacini. Observe a pequena área da fibra terminal que foi deformada pela compressão do corpúsculo, e note que os canais iônicos se abriram na membrana, permitindo que íons sódio com carga positiva se difundam para o interior da fibra. Esse efeito cria aumento da positividade no -interior da fibra, que é o "potencial receptor". Esse potencial receptor, por sua vez, gera fluxo de corrente, o chamado *circuito local*, mostrado pelas setas, que se distribui ao longo da fibra nervosa. Ao atingir o primeiro nodo de Ranvier, situado no interior da cápsula do corpúsculo de Pacini, o fluxo de corrente local despolariza a membrana da fibra desse nodo, o que, então, desencadeia potenciais de ação típicos transmitidos ao longo da fibra nervosa para o sistema nervoso central.

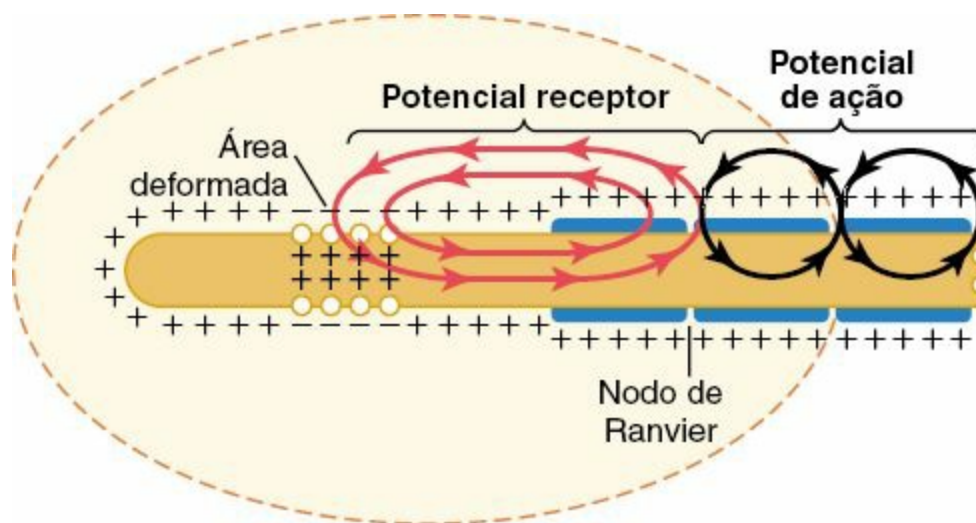



Figura 47-3. Excitação de fibra nervosa sensorial por potencial receptor produzido em corpúsculo de Pacini. *(Modificada de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)*

Relação entre Intensidade do Estímulo e Potencial Receptor. A **Figura 47-4** mostra a variação da amplitude do potencial receptor, causada por compressão mecânica progressivamente mais forte (aumento da "força do estímulo"), aplicada experimentalmente na região central de corpúsculo de Pacini. Observe que, com intensidades de estimulação muito altas, a amplitude do

potencial gerador aumenta rapidamente no início e, a seguir, mais lentamente.

Por sua vez, a *frequência dos potenciais de ação repetitivos,* transmitidos pelos receptores sensoriais, eleva quase, proporcionalmente, ao aumento do potencial receptor. Colocando-se esse princípio com os dados na **Figura 47-4**, pode-se ver que a estimulação muito intensa do receptor provoca progressivamente menos e menos aumentos adicionais do número de potenciais de ação. É um princípio extremamente importante aplicável a quase todos os receptores sensoriais. Ele permite que o receptor seja sensível à experiência sensorial muito fraca e ainda assim seja capaz de não atingir a frequência máxima de disparo até que a experiência sensorial seja extrema. Essa característica possibilita que o receptor tenha ampla variedade de respostas de muito fracas até muito intensas.

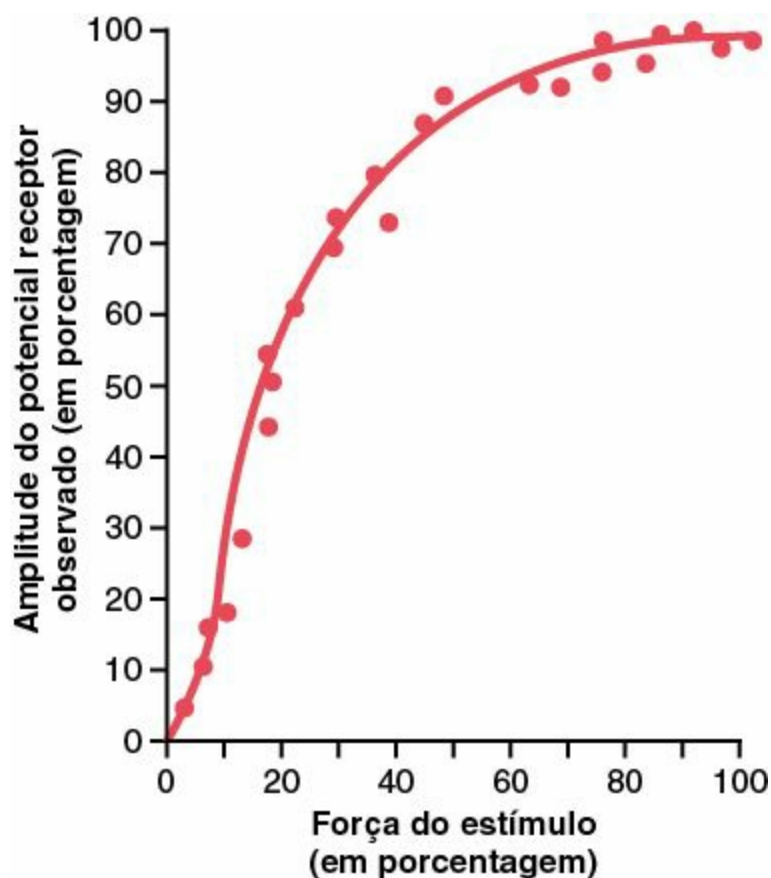



Figura 47-4. Relação entre a amplitude do potencial receptor e a força de estímulo mecânico, aplicado a corpúsculo de Pacini. (*Dados de Loëwenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.*)

ADAPTAÇÃO DOS RECEPTORES

Outra característica de todos os receptores sensoriais é que eles se *adaptam*, parcial ou completamente, a qualquer estímulo constante depois de certo período. Ou seja, quando estímulo sensorial contínuo é aplicado, o receptor responde inicialmente com alta frequência de impulsos, seguida por frequência progressivamente menor e, por fim, por frequência de potenciais de ação muito baixa ou, em geral, cessam os impulsos.

A **Figura 47-5** mostra a adaptação típica de certos tipos de receptores. Observe que o corpúsculo de Pacini se adapta muito rapidamente, os receptores da base dos pelos se adaptam em mais ou menos 1 segundo, e alguns receptores da cápsula articular e do fuso muscular se adaptam lentamente.

Além do mais, alguns receptores sensoriais se adaptam de modo maior que outros. Por exemplo, os corpúsculos de Pacini se adaptam até a "extinção" em alguns centésimos de segundo, e os receptores nas bases dos pelos se adaptam até a extinção em um segundo ou mais. É provável que todos os outros *mecanorreceptores* acabem, por fim, se adaptando quase que completamente, porém, alguns necessitam de horas ou dias para fazê-lo, razão pela qual eles são chamados receptores que "não se adaptam". O tempo mais longo medido para a adaptação quase completa de mecanorreceptor é cerca de 2 dias, que é o tempo de adaptação para muitos barorreceptores dos corpos carotídeos e aórticos; entretanto, alguns fisiologistas acreditam que esses barorreceptores especializados nunca se adaptam por completo. Alguns dos outros receptores que não os mecanorreceptores — os quimiorreceptores e os receptores para dor, por exemplo — provavelmente nunca se adaptam por completo.

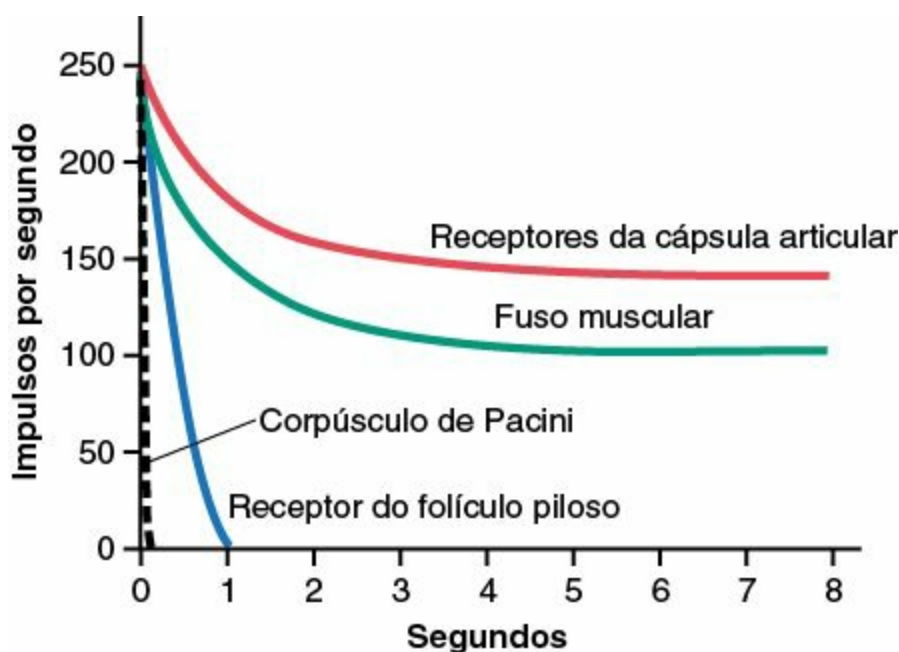



Figura 47-5. Adaptação dos diferentes tipos de receptores mostrando a adaptação rápida de alguns receptores e a adaptação lenta de outros.

Mecanismos pelos quais os Receptores se Adaptam. Os mecanismos de adaptação do receptor são diferentes para cada tipo de receptor, da mesma maneira que o desenvolvimento do potencial receptor é propriedade individual. Por exemplo, no olho, os bastonetes e cones se adaptam modificando as concentrações de substâncias químicas sensíveis à luz (o que é discutido no Capítulo 51).

No caso dos mecanorreceptores, o receptor estudado em mais detalhes é o corpúsculo de Pacini. A adaptação ocorre nesse receptor por duas maneiras. No primeiro caso, devido ao corpúsculo de Pacini apresentar uma estrutura viscoelástica, quando força de compressão é aplicada rapidamente

de um lado do corpúsculo, essa força é, de modo instantâneo, transmitida pelo componente viscoso do corpúsculo, diretamente para o mesmo lado da fibra nervosa central, desencadeando, assim, um potencial receptor. Todavia, em alguns centésimos de segundo, o líquido no interior do corpúsculo se redistribui, e o potencial receptor não é mais provocado. Dessa forma, o potencial receptor aparece no início da compressão, porém desaparece em pequena fração de segundo, mesmo que a compressão continue.

O segundo mecanismo de adaptação do corpúsculo de Pacini muito mais lento resulta do processo chamado *acomodação*, que ocorre na própria fibra nervosa, isto é, mesmo quando a fibra nervosa central continua a ser deformada, a terminação da fibra nervosa gradualmente passa a ser "acomodada" ao estímulo. Isso resulta provavelmente da "inativação" progressiva dos canais de sódio, na membrana da fibra nervosa, significando que o fluxo da corrente de sódio pelos canais faz com que eles de forma gradual se fechem, efeito que parece ocorrer em todos ou na maioria dos canais de sódio da membrana celular, como explicado no Capítulo 5.

Presumivelmente, esses mesmos dois mecanismos gerais de adaptação se aplicam a outros tipos de mecanorreceptores, isto é, parte da adaptação resulta de reajustes da estrutura do receptor, e parte é resultado do tipo elétrico de acomodação, na terminação nervosa.

Os Receptores de Adaptação Lenta Detectam Estímulos de Intensidade Contínua — Receptores "Tônicos". Os receptores de adaptação lenta continuam a transmitir impulsos para o sistema nervoso central durante todo o tempo em que o estímulo estiver presente (ou pelo menos por muitos minutos ou horas). Assim, eles mantêm o sistema nervoso central informado constantemente sobre o estado do corpo e sua relação com o meio ambiente. Por exemplo, os impulsos dos fusos musculares e dos aparelhos tendinosos de Golgi possibilitam que o sistema nervoso seja informado sobre o estado da contração muscular e da carga sobre o tendão a cada instante.

Outros receptores de adaptação lenta incluem (1) receptores da mácula no aparelho vestibular; (2) receptores da dor; (3) barorreceptores do leito arterial; e (4) quimiorreceptores dos corpos carotídeo e aórtico.

Como os receptores de adaptação lenta podem continuar a transmitir informações por muitas horas, até mesmo dias, eles são chamados receptores *tônicos*.

Os Receptores de Adaptação Rápida Detectam Alterações da Intensidade do Estímulo — Os "Receptores de Taxa de Variação", "Receptores de Movimento" ou "Receptores Fásicos". Os receptores que se adaptam rapidamente, não podem ser usados para transmitir sinal contínuo, porque esses receptores são estimulados apenas quando a força do estímulo se altera. Ainda, eles reagem fortemente *enquanto está acontecendo alteração de fato*. Por isso, esses receptores são chamados receptores de *transição do estímulo*, receptores de *movimento* ou

receptores *fásicos*. Dessa forma, no caso do corpúsculo de Pacini, pressão súbita aplicada aos tecidos excita esse receptor por alguns milissegundos e, em seguida, essa excitação termina mesmo que a pressão continue. Entretanto, mais tarde, ele transmite novamente um sinal quando a pressão é liberada. Em outras palavras, o corpúsculo de Pacini é extremamente importante para informar ao sistema nervoso sobre as deformações teciduais rápidas, porém é inútil para a transmissão de informações sobre as condições constantes do corpo.

Função Preditiva dos Receptores de Taxa de Variação. Se a velocidade com que ocorre alguma alteração nas condições do organismo for conhecida, pode-se predizer quais serão essas condições em alguns segundos, ou, até mesmo, alguns minutos mais tarde. Por exemplo, os receptores dos canais semicirculares no aparelho vestibular do ouvido interno detectam a velocidade com que a cabeça começa a mudar de direção quando alguém está correndo em uma curva. Usando essa informação, a pessoa pode predizer quanto ela terá de virar nos próximos 2 segundos e pode, assim, ajustar o movimento das pernas, *antecipadamente*, para evitar a perda do equilíbrio. Da mesma forma, os receptores localizados nas articulações ou próximos delas ajudam a detectar as velocidades dos movimentos de diferentes partes do corpo. Por exemplo, quando alguém está correndo, as informações dos receptores de adaptação rápida das articulações permitem ao sistema nervoso prever onde os pés estarão durante frações precisas do próximo segundo. Dessa forma, os sinais motores apropriados poderão ser transmitidos para os músculos das pernas para fazer as correções antecipatórias necessárias na sua posição para que a pessoa não caia. A perda dessa função preditiva impossibilita a pessoa de correr.

Fibras Nervosas que Transmitem Diferentes Tipos de Sinais e sua Classificação Fisiológica

Alguns sinais precisam ser transmitidos rapidamente para ou do sistema nervoso central; pois, de outra forma, a informação seria inútil. Como exemplo temos os sinais sensoriais que informam o sistema nervoso central sobre as posições momentâneas das pernas, a cada fração de segundo, durante a corrida. No outro extremo, alguns tipos de informações sensoriais, como a informação sobre dor prolongada, não precisam ser transmitidos rapidamente, assim as fibras de condução lenta são suficientes. Como mostrado na **Figura 47-6**, as fibras nervosas apresentam diâmetros variando de 0,5 a 20 micrômetros — quanto maior o diâmetro, maior a velocidade de condução. A faixa das velocidades de condução fica entre 0,5 e 120 m/s.

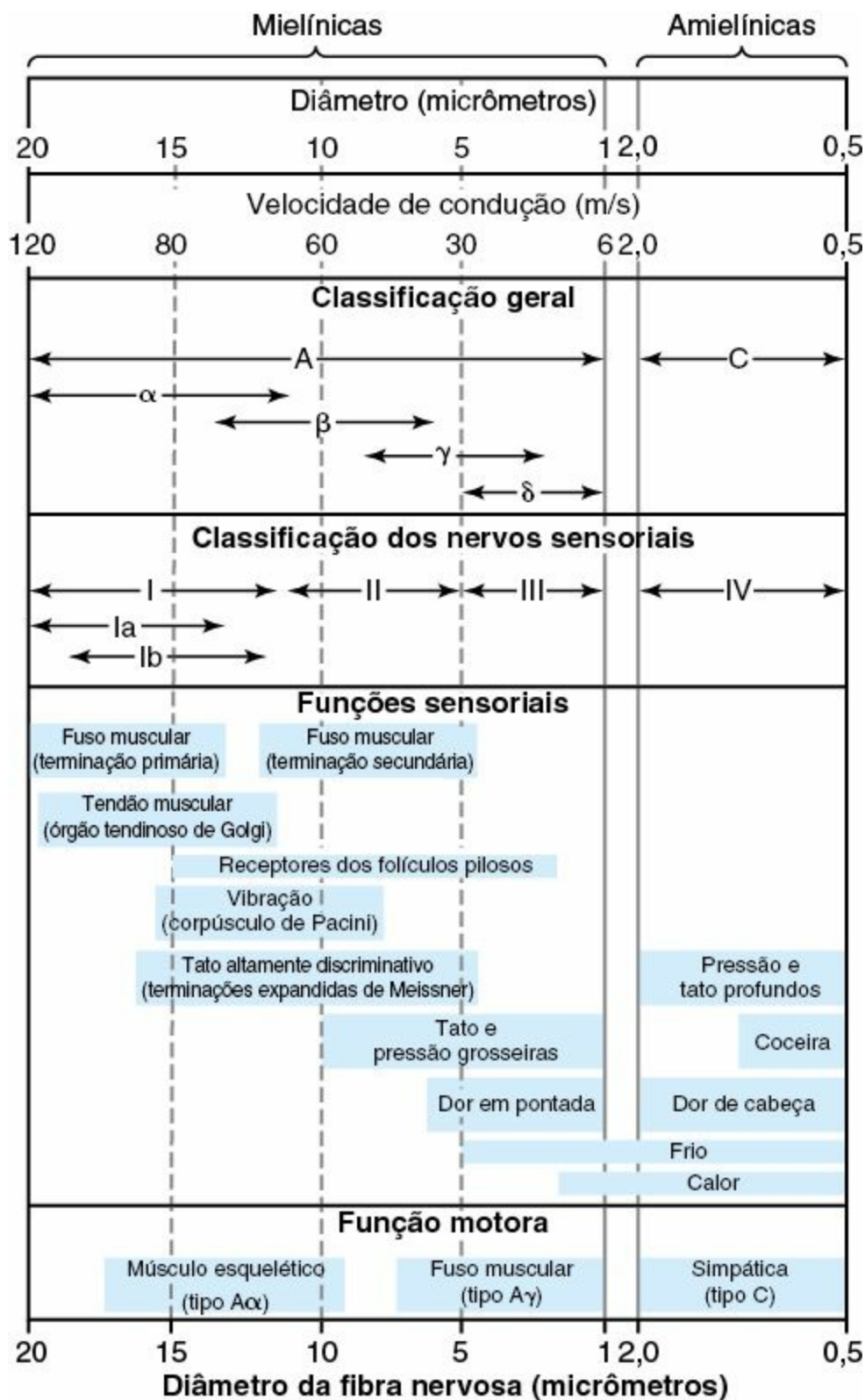



Figura 47-6. Classificações fisiológicas e funções das fibras nervosas.

Classificação Geral das Fibras Nervosas. É apresentada na **Figura 47-6** a "classificação geral" e a "classificação dos nervos sensoriais" dos diferentes tipos de fibras nervosas. Na classificação geral, as fibras são divididas nos tipos A e C, e as fibras tipo A são ainda subdivididas em fibras a, b, g e d.

As fibras tipo A são as típicas fibras *mielinizadas* de calibres grande e médio dos nervos espinais. As fibras tipo C são fibras nervosas finas e *amielínicas*, que conduzem impulsos com baixa velocidade. As fibras C constituem mais da metade das fibras sensoriais na maioria dos nervos periféricos, bem como em todas as fibras autônomas pós-ganglionares.

Os calibres, velocidades de condução e funções dos diferentes tipos de fibras nervosas são também

apresentados na Figura 47-6. Observe que poucas fibras mielinizadas grossas podem transmitir impulsos com velocidades tão altas quanto 120 m/s, distância que é maior que um campo de futebol que é percorrida em 1 segundo. Ao contrário, as fibras mais delgadas transmitem impulsos tão lentamente quanto 0,5 m/s, sendo necessários cerca de 2 segundos para ir do grande artelho (hálux) do pé até a medula espinal.

Classificação Alternativa Usada pelos Fisiologistas Sensoriais. Certas técnicas de registro possibilitaram separar as fibras tipo Aa em dois subgrupos, embora essas mesmas técnicas de registro não consigam distinguir, facilmente, entre as fibras Ab e Ag. Assim, a classificação seguinte é frequentemente usada pelos fisiologistas que estudam a sensibilidade:

Grupo Ia. Fibras das terminações anuloespirais dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 17 micrômetros; estas são fibras tipo Aa na classificação geral).

Grupo Ib. Fibras dos órgãos tendinosos de Golgi (diâmetro médio de cerca de 16 micrômetros; estas também são fibras tipo Aa).

Grupo II. Fibras dos receptores táteis cutâneos mais discretos e das terminações secundárias dos fusos musculares (diâmetro médio de cerca de 8 micrômetros; estas são fibras tipos Ab e Ag na classificação geral).

Grupo III. Fibras que conduzem a sensibilidade térmica, do tato não discriminativo e a sensibilidade dolorosa em picada (diâmetro médio de cerca de 3 micrômetros; estas são fibras tipo Ad na classificação geral).

Grupo IV. Fibras amielínicas de condução das sensações de dor, coceira, temperatura e tátil não discriminativa (diâmetros de 0,5 a 2 micrômetros; elas são fibras tipo C na classificação geral).

TRANSMISSÃO DE SINAIS DE DIFERENTES INTENSIDADES PELOS TRATOS NERVOSOS — SOMAÇÃO ESPACIAL E TEMPORAL

Uma das características de cada sinal que sempre tem de ser transmitida é a intensidade — por exemplo, a intensidade da dor. As diferentes graduações de intensidade podem ser transmitidas aumentando-se a quantidade de fibras paralelas envolvidas ou pela elevação da frequência dos potenciais de ação em uma só fibra. Esses dois mecanismos são chamados, respectivamente, *somação espacial* e *somação temporal*.

Somação Espacial. A Figura 47-7 mostra o fenômeno da *somação espacial*, em que o aumento da intensidade do sinal é transmitido usando, progressivamente, número maior de fibras. Essa figura mostra região da pele inervada por grande número de fibras para dor em paralelo. Cada uma dessas fibras se arboriza em centenas de pequenas *terminações nervosas livres* que atuam como receptores da dor. O conjunto de terminações de fibra dolorosa abrange geralmente a área da pele bastante grande, com diâmetro de 5 centímetros. Essa área é chamada *campo receptor* ou *receptivo* da fibra. O número de terminações é grande, no centro do campo, porém diminui em direção à periferia. Pode-se também observar que as terminações arborizadas de uma só fibra se sobrepõem às terminações de outras fibras dolorosas. Assim, uma picada na pele, costuma estimular, simultaneamente, terminações de várias fibras para dor. Quando a picada é no centro do campo receptor de uma fibra para dor em particular, o grau de estimulação dessa fibra é muito maior do que quando ocorre na periferia do campo, pois o número de terminações nervosas livres no centro do campo é muito maior do que na

periferia.

Assim, a parte inferior da **Figura 47-7** mostra três vistas de corte transversal do feixe nervoso, que conduz a sensibilidade daquela área da pele. À esquerda está o efeito de estímulo de pequena intensidade, em que apenas uma só fibra nervosa no meio do feixe é estimulada fortemente (representada pela fibra de cor vermelha), enquanto várias fibras adjacentes são pouco estimuladas (fibras com metade vermelha). As outras duas vistas do corte transversal do nervo mostram o efeito de estímulo moderado e de estímulo intenso, em que progressivamente mais fibras são estimuladas. Dessa forma, os sinais com maiores intensidades atingem mais e mais fibras. Esse processo é o fenômeno da *somação espacial*.

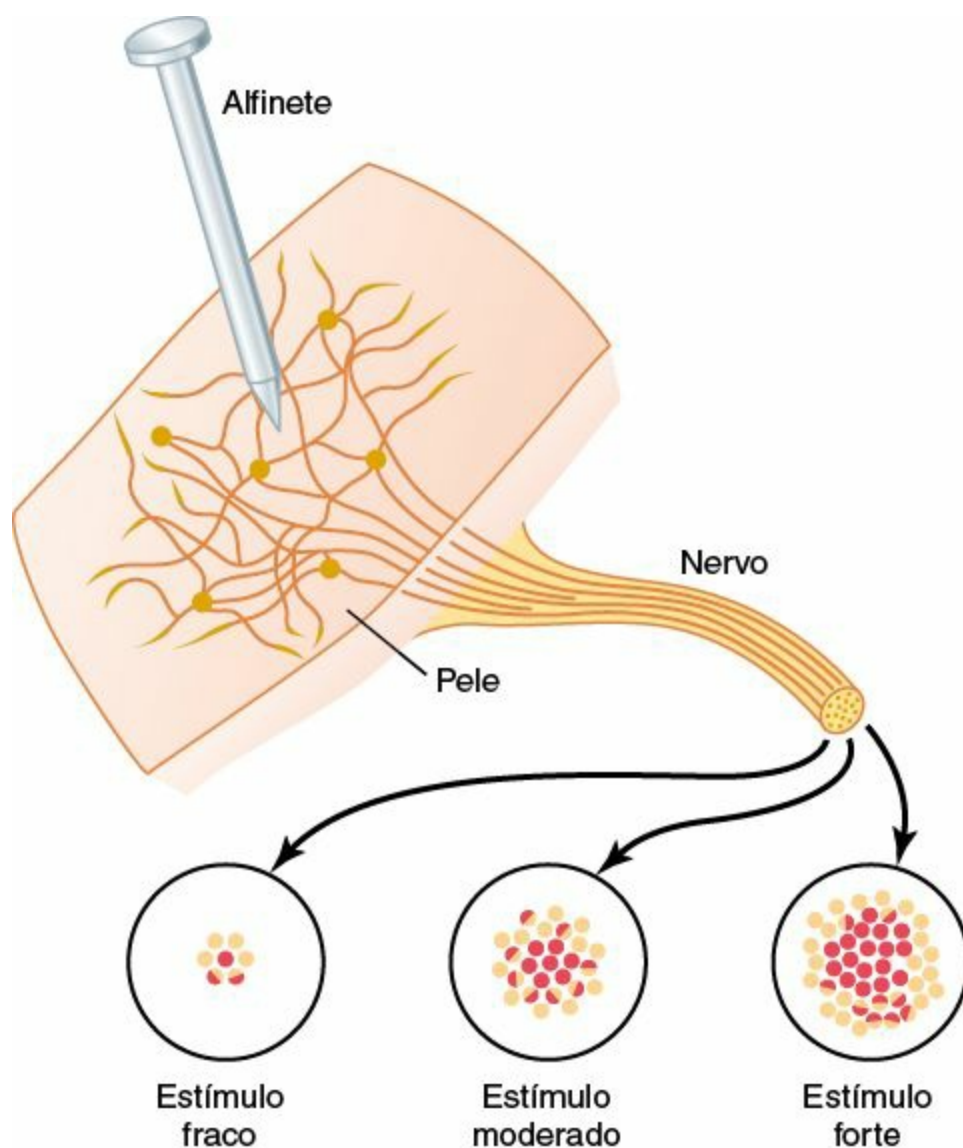



Figura 47-7. Padrão de estimulação das fibras nociceptivas em nervo proveniente de área da pele espetada por alfinete. Esse padrão é um exemplo de *somação espacial*.

Somação Temporal. O outro modo de transmitir sinais com intensidades crescentes é aumentando a *frequência* dos impulsos nervosos em cada fibra, o que é chamado *somação temporal*. A **Figura 47-8** demonstra esse fenômeno, mostrando, na parte superior, as alterações da intensidade do sinal e,

na parte inferior, os impulsos transmitidos pela fibra nervosa.

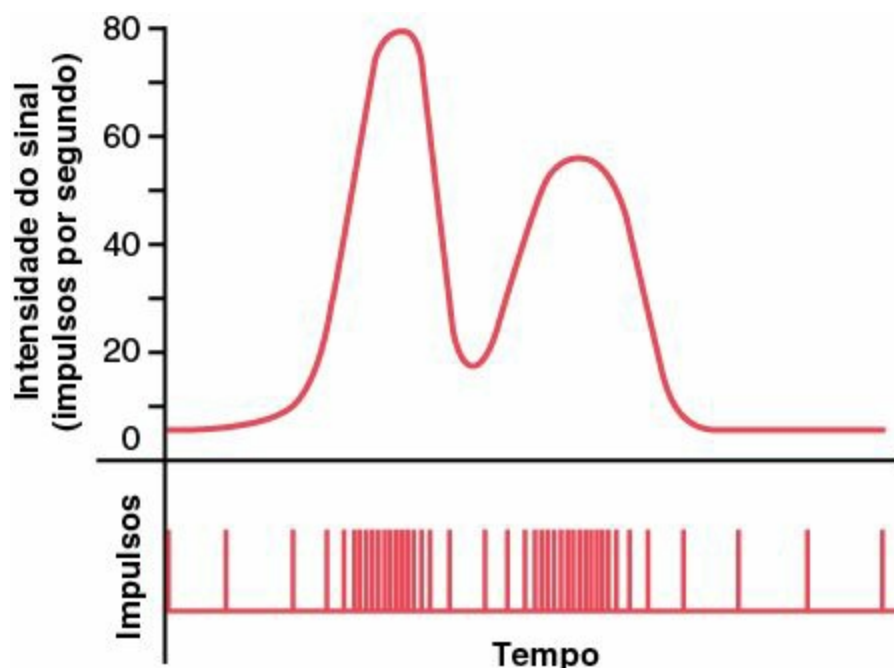



Figura 47-8. Tradução da intensidade do sinal em série de impulsos nervosos com frequência modulada, mostrando a intensidade do sinal (*acima*) e os impulsos nervosos separados (*abaixo*). Esta ilustração oferece um exemplo de *somação temporal*.

TRANSMISSÃO E PROCESSAMENTO DOS SINAIS EM GRUPAMENTOS NEURONAIS

O sistema nervoso central é composto por milhares a milhões de grupamentos neuronais; alguns desses grupos contêm poucos neurônios, enquanto outros têm grande quantidade de neurônios. Por exemplo, todo o córtex cerebral poderia ser considerado como um só grande grupamento neuronal. Outros grupamentos neuronais incluem os diferentes núcleos da base e os núcleos específicos no tálamo, cerebelo, mesencéfalo, ponte e bulbo. Também, toda a substância cinzenta dorsal da medula espinal poderia ser considerada como um grande grupamento de neurônios.

Cada grupamento neuronal apresenta sua própria organização especial, que faz com que ele processe os sinais de maneira própria e única, possibilitando, assim, que as associações entre os diversos grupamentos realizem a multiplicidade de funções do sistema nervoso. Dessa forma, a despeito de suas diferentes funções, os grupamentos neuronais têm também muitos princípios similares de funcionamento, descritos nas seções seguintes.

TRANSMISSÃO DE SINAIS PELOS GRUPAMENTOS NEURONAIS

Organização dos Neurônios para a Transmissão de Sinais. A Figura 47-9 é diagrama esquemático de vários neurônios em grupamento neuronal, mostrando as fibras “aferentes” à

esquerda e as fibras "eferentes" à direita. Cada fibra aferente se ramifica por centenas a milhares de vezes, gerando milhares de terminações ou mais que se distribuem por grande área dentro do grupamento de neurônios, fazendo sinapses com dendritos ou corpos celulares dos neurônios desse grupamento. Os dendritos geralmente também se arborizam e se espalham por centenas a milhares de micrômetros, dentro do grupamento neuronal.

A área neuronal, estimulada por cada fibra nervosa aferente, é chamada *campo estimulatório*. Observe que grande quantidade de terminais de cada fibra aferente se situa no neurônio mais próximo de seu "campo", e que progressivamente menos terminais se situam nos neurônios mais distantes.

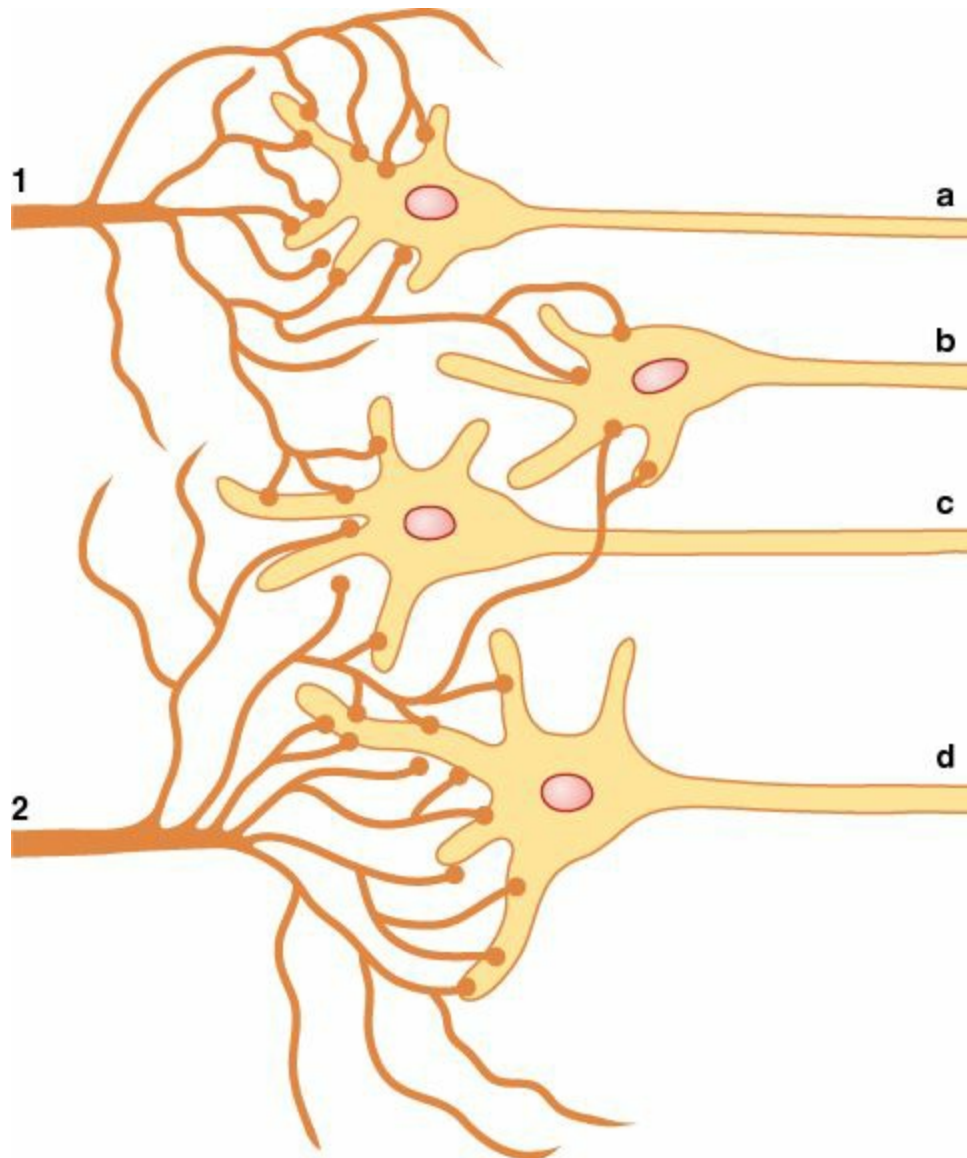



Figura 47-9. Organização básica de grupamento neuronal.

Estímulos Limiares e Sublimiares — Excitação ou Facilitação. Como discutido no Capítulo 46, lembraremos que a descarga de um só terminal pré-sináptico excitatório quase nunca provoca um potencial de ação no neurônio pós-sináptico. Ao contrário, para induzir a excitação do neurônio é necessário que grande número de terminais aferentes o estimule simultaneamente ou provoque descargas repetidas. Por exemplo, na **Figura 47-9**, vamos assumir que seis terminais têm

de descarregar quase simultaneamente para excitar qualquer um dos neurônios. Deve ser notado que a *fibra aferente 1* tem quantidade suficiente de terminações para induzir uma descarga do *neurônio a*. O estímulo da fibra aferente 1 neste neurônio é chamado *estímulo excitatório*; ele também é chamado *estímulo supralimiar* porque ele está acima do limite requerido para a excitação.

A fibra aferente 1 também contribui com terminais para os neurônios b e c, porém não são suficientes para produzir excitação. Apesar disso, a descarga desses terminais faz com que esses dois neurônios tenham maior probabilidade de ser excitados pelos sinais transmitidos por outras fibras nervosas aferentes. Assim, os estímulos para esses neurônios são ditos *sublimiares*, e os neurônios se encontram no estado *facilitado*.

De modo semelhante, para a *fibra aferente 2*, o estímulo para o *neurônio d* é o supralimiar, e os estímulos para os *neurônios b* e *c* são sublimiares, porém facilitadores.

A **Figura 47-9** representa versão altamente condensada de um grupamento neuronal, porque cada fibra nervosa aferente contribui usualmente com número bastante grande de ramificações terminais para centenas ou milhares de neurônios em seu "campo" de distribuição, como mostrado na **Figura 47-10**. Na porção central do campo dessa figura, designado pela área circular, todos os neurônios são estimulados pela fibra aferente. Por isso, esta área é chamada de *zona de descarga* da fibra aferente, também chamada *zona excitada* ou *zona limiar*. De cada lado, os neurônios estão facilitados, mas não excitados, e essas áreas são chamadas *zona facilitada*, também chamada *zona sublimiar*.

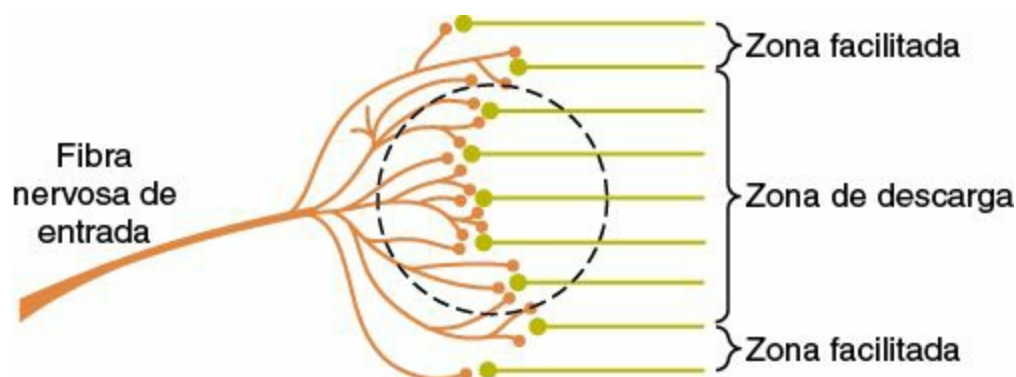



Figura 47-10. Zonas de "descarga" e "facilitada" de grupamento neuronal.

Inibição de Grupamento Neuronal. Algumas das fibras aferentes inibem os neurônios em vez de excitá-los. Esse mecanismo é o oposto da facilitação, e todo o campo das terminações inibitórias é chamado *zona inibitória*. O grau de inibição, no centro dessa zona, é grande por causa do extenso número de terminações no centro; ele se torna, progressivamente, menor em direção às suas bordas.

Divergência dos Sinais que Passam pelos Grupamentos Neuronais

Frequentemente, é importante que os sinais fracos que entram em um grupamento neuronal promovam

a excitação de grande número de fibras nervosas, que deixam esse grupamento. Esse fenômeno é chamado *divergência*. Dois tipos principais de divergências ocorrem e apresentam propósitos inteiramente diferentes.

Tipo de divergência *amplificadora* é mostrado na **Figura 47-11A**. Essa divergência significa simplesmente que o sinal aferente se espalha para número progressivamente maior de neurônios, à medida que passa por ordens sucessivas de neurônios no seu trajeto. Esse tipo de divergência é característico da via corticoespinal quando do seu controle da musculatura esquelética, quando uma só célula piramidal grande no córtex motor é capaz, em condições muito facilitadas, de excitar número suficiente de neurônios motores que resultem na excitação de até 10.000 fibras musculares.

O segundo tipo de divergência, mostrado na **Figura 47-11B**, é a *divergência em tratos múltiplos*. Nesse caso, o sinal é transmitido em duas direções, partindo do grupamento neuronal. Por exemplo, as informações ascendentes, transmitidas pela medula espinal até as colunas dorsais, assumem dois trajetos no tronco cerebral: (1) para o cerebelo; e (2) para o tálamo e para o córtex cerebral, pelas regiões ventrais do encéfalo. Da mesma forma, no tálamo, quase todas as informações sensoriais são retransmitidas tanto para estruturas ainda mais profundas do tálamo quanto, ao mesmo tempo, para regiões discretas do córtex cerebral.

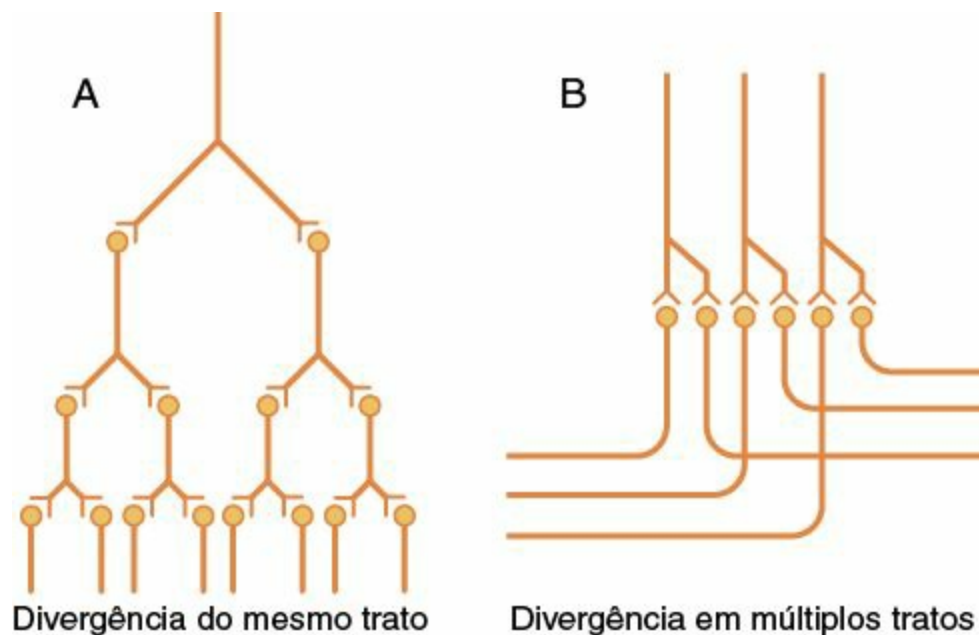



Figura 47-11. “Divergência” nas vias neuronais. **A**, Divergência dentro de uma via produzindo a “amplificação” do sinal. **B**, Divergência em múltiplos tratos, transmitindo o sinal para áreas diferentes.

Convergência dos Sinais

Convergência significa que sinais de aferências múltiplas excitam um só neurônio. A **Figura 47-12A** mostra a *convergência de fonte única*, isto é, múltiplos terminais de um trato de fibras aferentes terminam no mesmo neurônio. A importância desse tipo de convergência é que os neurônios quase

nunca são excitados pelo potencial de ação de uma só terminação aferente. Entretanto, potenciais de ação provenientes de múltiplos terminais convergindo no neurônio fornecem a somação espacial suficiente para trazer o neurônio ao limiar necessário para a descarga.

A *convergência pode também resultar de sinais aferentes* (excitatórios ou inibitórios) *de fontes múltiplas*, como mostrado na **Figura 47-12B**. Por exemplo, os interneurônios da medula espinal recebem sinais convergentes das (1) fibras nervosas periféricas que entram na medula; (2) fibras proprioespinais que passam de um segmento da medula para outro; (3) fibras corticoespinais do córtex cerebral; e (4) várias outras longas vias descendentes do encéfalo para a medula espinal. Em seguida os sinais dos interneurônios convergem nos neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

Essa convergência possibilita a *somação* de informações de diferentes fontes, e a resposta resultante é o efeito somado de todos os diferentes tipos de informação. A convergência é um dos modos importantes pelos quais o sistema nervoso central correlaciona, soma e separa diferentes tipos de informações.

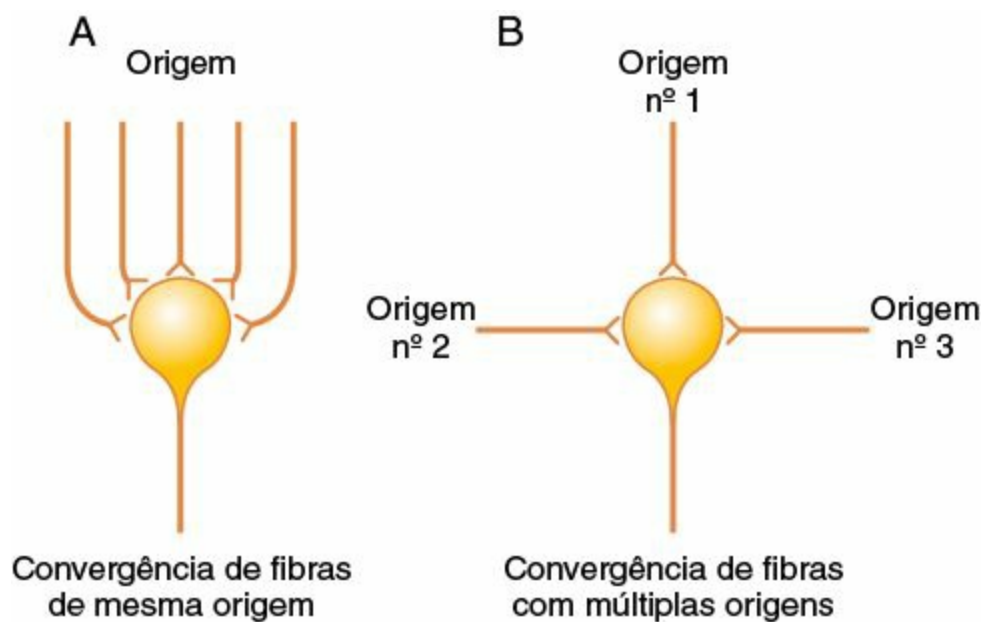



Figura 47-12. "Convergência" de múltiplas aferências sobre único neurônio. **A**, Múltiplas fibras aferentes de mesma origem. **B**, Fibras aferentes que se originam de regiões diferentes.

Circuito Neural com Sinais Eferentes Tanto Excitatórios Quanto Inibitórios

Às vezes, o sinal aferente para grupamento neuronal gera sinal excitatório eferente em uma direção e ao mesmo tempo sinal inibitório na outra. Por exemplo, ao mesmo tempo em que sinal excitatório é transmitido por grupo de neurônios na medula espinal, gerando o movimento da perna para a frente, sinal inibitório é transmitido por grupo diferente de neurônios inibindo os músculos da parte de trás da perna, de modo que não se oponham ao movimento para a frente. Esse tipo de circuito é

característico do controle de todos os pares de músculos antagonistas e é chamado *circuito de inibição recíproca*.

A **Figura 47-13** mostra a maneira como a inibição é realizada. A fibra aferente excita diretamente a via eferente excitatória, mas estimula *interneurônio inibitório* (neurônio 2), que secreta substância transmissora diferente, inibindo a segunda via eferente desse grupamento. Esse tipo de circuito é também importante para evitar a atividade excessiva em muitas partes do encéfalo.

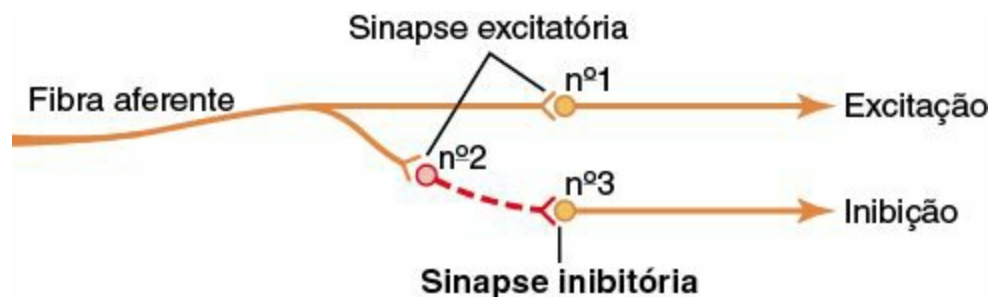



Figura 47-13. Circuito inibitório. O neurônio 2 é um neurônio inibitório.

PROLONGAMENTO DE UM SINAL POR UM GRUPAMENTO NEURONAL — "PÓS-DESCARGA"

Até aqui, consideramos sinais que são meramente transmitidos pelos grupamentos neuronais. Entretanto, em muitos casos, o sinal aferente para um grupamento provoca descarga eferente prolongada, chamada *pós-descarga*, com a duração de alguns milissegundos até muitos minutos depois que o sinal eferente tenha terminado. Os mecanismos mais importantes pelos quais a pós-descarga ocorre são descritos nas seções seguintes.

Pós-descarga Sináptica. Quando as sinapses excitatórias atuam sobre as superfícies dos dendritos ou do corpo celular do neurônio, desenvolve-se o potencial elétrico pós-sináptico no neurônio que dura muitos milissegundos, especialmente quando algumas substâncias transmissoras de ação prolongada estão envolvidas. Enquanto esse potencial permanece, ele pode continuar a excitar o neurônio, fazendo com que transmita sequência contínua de impulsos eferentes, como foi explicado no Capítulo 46. Assim, apenas como resultado desse mecanismo de "pós-descarga" sináptica, é possível que um só sinal aferente instantâneo gere sinal eferente sustentado (série de descargas repetitivas) que dure por muitos milissegundos.

Circuito Reverberante (Oscilatório) como Causa do Prolongamento do Sinal. Um dos mais importantes circuitos em todo o sistema nervoso é o *circuito reverberante* ou *oscilatório*. Tais circuitos são causados por *feedback* positivo dentro do circuito neuronal, quando o estímulo retorna excitando novamente uma aferência desse circuito. Como consequência, uma vez estimulado, o circuito pode descarregar-se repetidamente por longo período.

Muitas possíveis variações de circuitos reverberatórios são mostradas na **Figura 47-14**. O mais simples, mostrado na **Figura 47-14A**, envolve apenas um só neurônio. Nesse caso, o neurônio eferente envia fibra nervosa colateral de volta a seus próprios dendritos ou corpo celular, reforçando a estimulação desse mesmo neurônio. Embora a importância desse tipo de circuito não seja clara, em teoria, uma vez que o neurônio descarregue, os estímulos por *feedback* poderiam manter o neurônio descarregando por tempo mais prolongado.

A **Figura 47-14B** mostra alguns neurônios adicionais no circuito de *feedback*, que causa retardo mais longo entre a descarga inicial e o sinal de *feedback*. A **Figura 47-14C** mostra um sistema mais complexo, no qual tanto as fibras facilitatórias, quanto as inibitórias atuam no circuito reverberante. O sinal facilitatório aumenta a intensidade e a frequência da reverberação, enquanto o sinal inibitório reduz ou encerra a reverberação.

A **Figura 47-14D** mostra que a maioria das vias reverberatórias é constituída por muitas fibras paralelas. Em cada estação celular, as terminações das fibras são muito dispersas. Nesse sistema, o sinal reverberatório total pode ser forte ou fraco, dependendo da quantidade de fibras nervosas paralelas que estão momentaneamente envolvidas na reverberação.

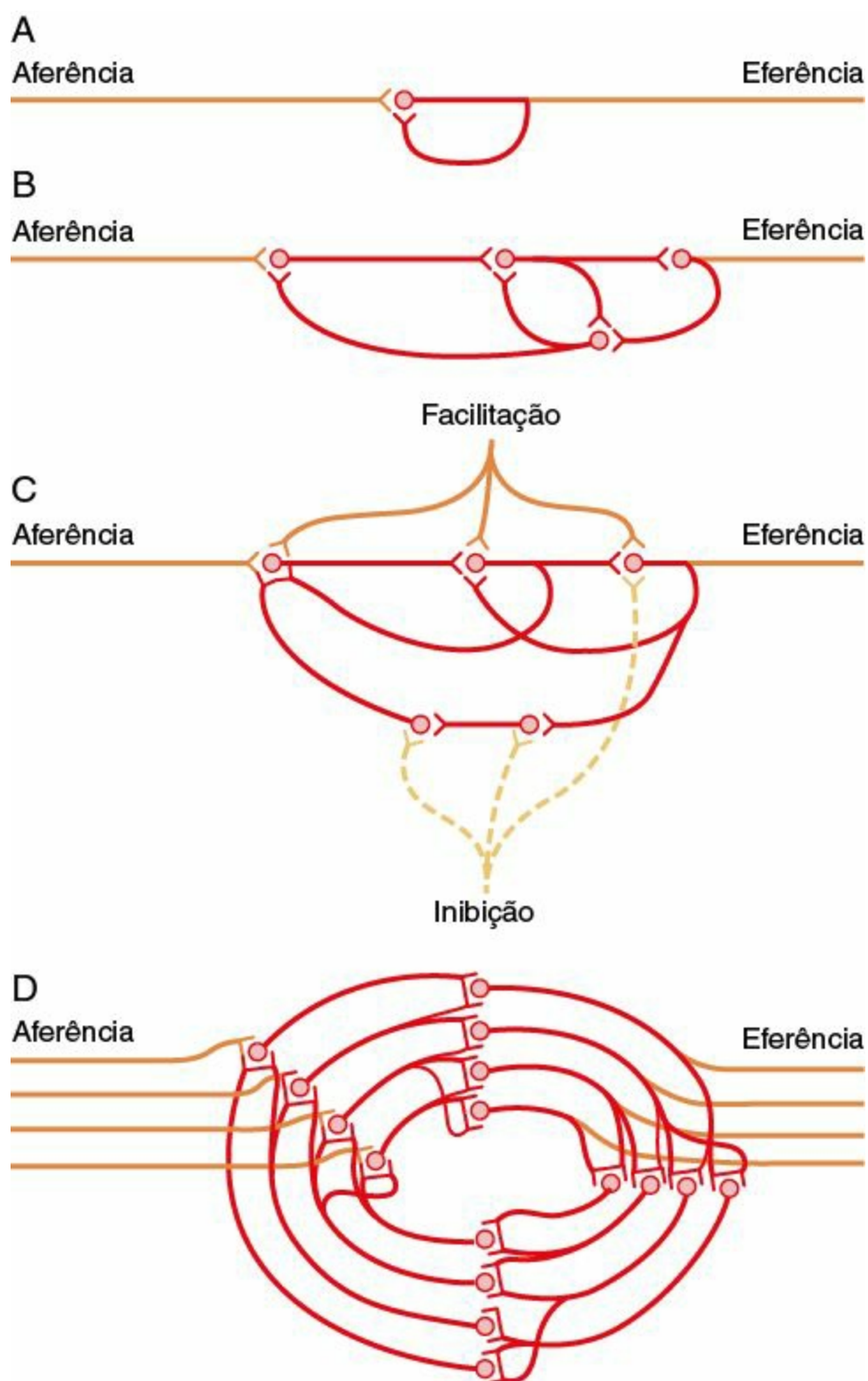



Figura 47-14. Circuitos reverberatórios de complexidade crescente.

Características do Prolongamento do Sinal em um Circuito Reverberante. A **Figura 47-15** mostra os sinais eferentes de circuito reverberante típico. O estímulo aferente pode durar apenas aproximadamente 1 milissegundo e, ainda assim, os impulsos eferentes podem durar por muitos milissegundos ou até mesmo por minutos. A figura demonstra que a intensidade do sinal eferente, em geral, aumenta para valor alto, no início da reverberação e, em seguida, diminui até valor crítico, no qual ele cessa rápida e completamente. A causa dessa cessação súbita da reverberação é a fadiga das junções sinápticas do circuito. A fadiga, além de certo nível crítico, reduz a estimulação do próximo

neurônio no circuito até abaixo do nível limiar, de modo que o circuito de *feedback* é subitamente interrompido.

A duração do sinal total antes de seu término pode ser controlada por sinais de outras regiões do encéfalo que inibem ou facilitam o circuito. Quase exatamente, esses mesmos sinais eferentes são registrados nos neurônios motores que excitam o músculo envolvido no reflexo flexor que ocorre após estímulo doloroso no pé (como mostrado adiante na **Figura 47-18**).

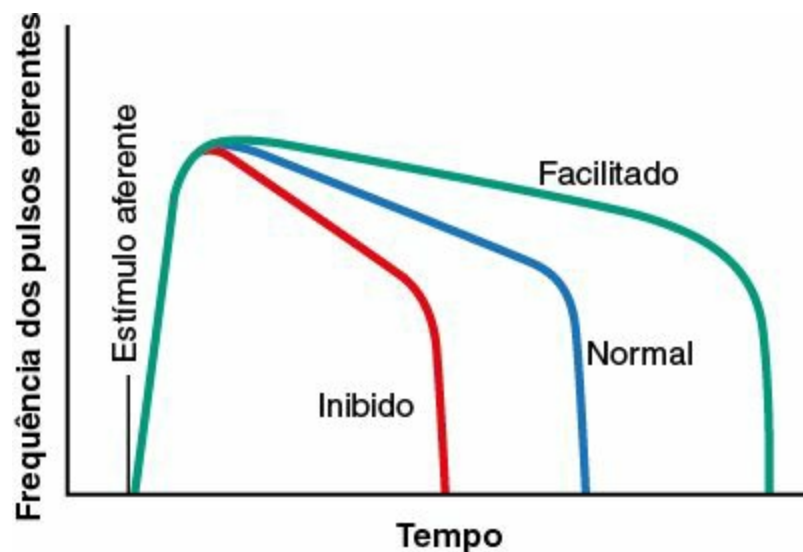



Figura 47-15. Padrão típico do sinal eferente de circuito reverberante após impulso aferente único, mostrando os efeitos da facilitação e da inibição.

Sinal Eferente Contínuo de Alguns Circuitos Neuronais

Alguns circuitos neuronais emitem continuamente sinais eferentes mesmo na ausência de sinais aferentes excitatórios. Pelo menos dois mecanismos podem causar esse efeito: (1) descarga neuronal contínua intrínseca; e (2) sinais reverberatórios contínuos.

Descarga Contínua Causada pela Excitabilidade Neuronal Intrínseca. Os neurônios, assim como outros tecidos excitáveis, descarregam repetidamente se o seu potencial de membrana aumenta acima de certo nível limiar. Os potenciais de membrana de muitos neurônios normalmente são o suficientemente altos para fazer com que produzam impulsos de forma contínua. Esse fenômeno ocorre especialmente em muitos neurônios do cerebelo, bem como na maioria dos interneurônios da medula espinal. As frequências com que essas células geram impulsos podem ser aumentadas pelos sinais excitatórios ou diminuídas pelos sinais inibitórios; os sinais inibitórios muitas vezes podem reduzir a frequência do disparo até zero.

Sinais Contínuos Emitidos por Circuitos Reverberatórios como Modo de Transmitir Informações. Um circuito reverberante, em que a fadiga não é suficiente para impedir a reverberação, é fonte de impulsos contínuos. Além disso, os impulsos excitatórios que entram no

circuito reverberante podem aumentar o sinal eferente, enquanto a inibição pode diminuir ou até mesmo extinguir o sinal.

A **Figura 47-16** mostra sinal eferente contínuo de grupo de neurônios. O grupo pode estar emitindo impulsos por causa da excitabilidade neuronal intrínseca ou como resultado da reverberação. Observe que sinal aferente excitatório aumenta muito o sinal eferente, enquanto o sinal aferente inibitório diminui muito os sinais eferentes. Os estudantes familiarizados com os radiotransmissores vão reconhecer isso como a transmissão de informações do tipo *onda carreadora*, isso é, os sinais de controle excitatório e inibitório não *causam* o sinal eferente, porém *controlam* seu nível de intensidade. Observe que esse sistema de onda carreadora possibilita tanto a *diminuição* da intensidade do sinal como seu aumento, mas, até aqui, os tipos de transmissão de informação que discutimos foram principalmente informações positivas, em vez de informações negativas. Esse tipo de transmissão de informação é usado pelo sistema nervoso autônomo para controlar funções, tais como tônus vascular, tônus intestinal, grau de constrição da íris do olho e frequência cardíaca, isto é, o sinal excitatório para cada uma dessas áreas pode ser aumentado ou diminuído por sinais aferentes acessórios para a via neuronal reverberatória.

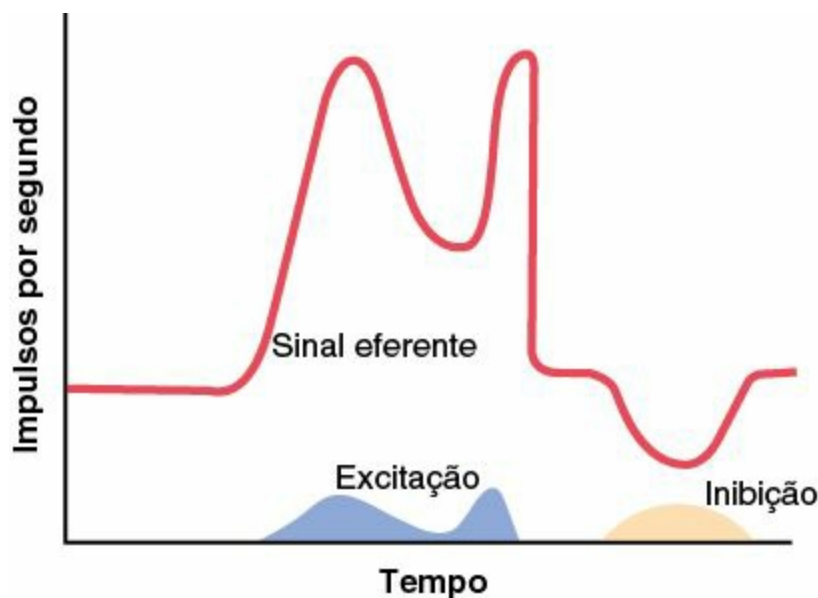



Figura 47-16. Sinais eferentes contínuos de circuito reverberante ou de um grupo de neurônios com descarga intrínseca. Essa figura também mostra o efeito dos sinais aferentes excitatórios ou inibitórios.

Sinais Eferentes Rítmicos

Muitos circuitos neuronais emitem sinais eferentes rítmicos — por exemplo, sinal respiratório rítmico se origina nos centros respiratórios do bulbo e da ponte. Esse sinal rítmico respiratório continua por toda a vida. Outros sinais rítmicos, como os que causam os movimentos de coçar da perna traseira de cão ou os movimentos da marcha, em qualquer animal, exigem estímulos aferentes para os respectivos circuitos para que iniciem os sinais rítmicos.

Todos ou quase todos os sinais rítmicos que foram estudados experimentalmente mostraram ser resultantes de circuitos reverberatórios ou de sucessão de circuitos reverberatórios sequenciais que fornecem sinais excitatórios ou inibitórios de grupamento neuronal para o seguinte, em via circular.

Os sinais excitatórios ou inibitórios podem também aumentar ou diminuir a amplitude dos sinais eferentes rítmicos. A **Figura 47-17**, por exemplo, mostra alterações no sinal eferente respiratório no nervo frênico. Quando o corpo carotídeo é estimulado pela redução do oxigênio arterial, tanto a frequência quanto a amplitude do sinal rítmico respiratório eferente aumentam progressivamente.

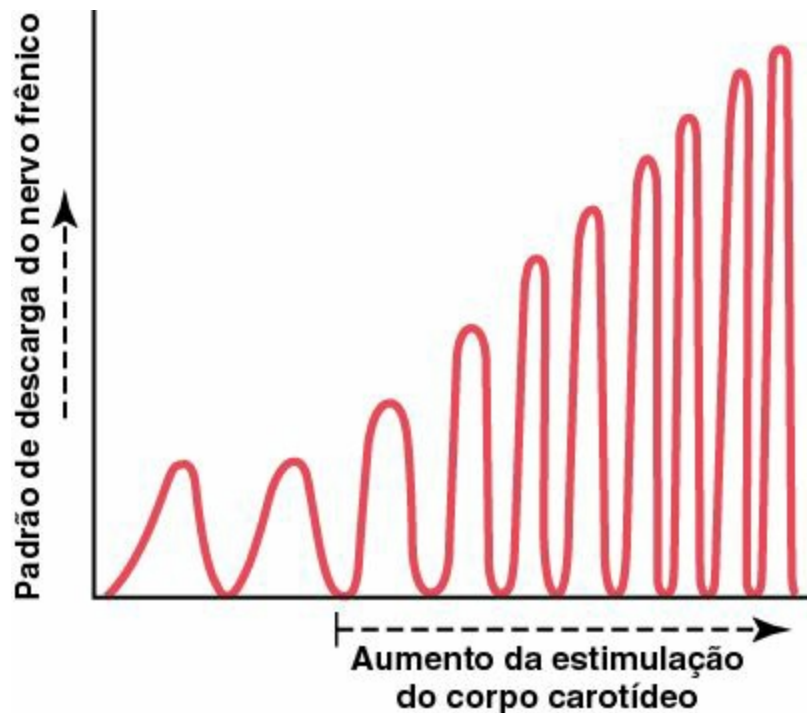



Figura 47-17. Sinal eferente rítmico, gerado no centro respiratório pela somação de impulsos nervosos, mostrando que o aumento progressivo da estimulação do corpo carotídeo aumenta tanto a intensidade quanto a frequência do sinal do nervo frênico para o diafragma, elevando, assim, a respiração.

INSTABILIDADE E ESTABILIDADE DE CIRCUITOS NEURONAIS

Quase todas as regiões do encéfalo se conectam, direta ou indiretamente, com todas as outras regiões, o que cria um problema sério. Se a primeira região excita a segunda, a segunda excita a terceira, a terceira excita a quarta, e assim por diante, até que, por fim, o sinal excita novamente a primeira região, fica claro que o sinal excitatório que chegue em qualquer região do encéfalo desencadearia ciclo contínuo de reexcitação de todas as regiões. Se esse ciclo ocorresse, o sistema nervoso seria inundado por massa de sinais reverberantes sem controle — sinais que não transmitiriam informação alguma, porém, ainda assim, consumiriam os circuitos encefálicos de modo que nenhum dos sinais contendo informação poderia ser transmitido. Efeito como esse ocorre em amplas áreas encefálicas durante as *convulsões epilépticas*. Como o sistema nervoso central impede que esse efeito ocorra todo o tempo? A resposta está principalmente em dois mecanismos básicos

que funcionam em todo o sistema nervoso central: (1) circuitos inibitórios; e (2) fadiga das sinapses.

CIRCUITOS INIBITÓRIOS COMO UM MECANISMO PARA A ESTABILIZAÇÃO DA FUNÇÃO DO SISTEMA NERVOSO

Dois tipos de circuitos inibitórios em áreas encefálicas extensas ajudam a evitar a disseminação excessiva de sinais: (1) circuitos inibitórios de *feedback* que retornam das terminações das vias de volta para os neurônios excitatórios iniciais das mesmas vias (esses circuitos ocorrem em praticamente todas as vias sensoriais e inibem tanto os neurônios aferentes quanto os interneurônios da via sensorial, quando as terminações sensoriais são excessivamente excitadas); e (2) alguns grupamentos neuronais que exercem controle inibitório difuso sobre amplas áreas do encéfalo (p. ex., muitos dos núcleos da base exercem influências inibitórias sobre os sistemas de controle dos músculos).

FADIGA SINÁPTICA COMO MEIO DE ESTABILIZAR O SISTEMA NERVOSO

A fadiga sináptica significa simplesmente que a transmissão sináptica fica progressivamente mais fraca quanto mais prolongado e mais intenso for o período de excitação. A **Figura 47-18** mostra três registros sucessivos do reflexo flexor causados por infligir dor no coxim plantar da pata de um animal. Observe, em cada registro, que a força de contração "diminui" progressivamente — ou seja, a maior parte desse efeito é causada pela *fadiga* das sinapses no circuito do reflexo flexor. Além disso, quanto mais curto o intervalo entre reflexos flexores sucessivos, menor a amplitude da resposta reflexa subsequente.

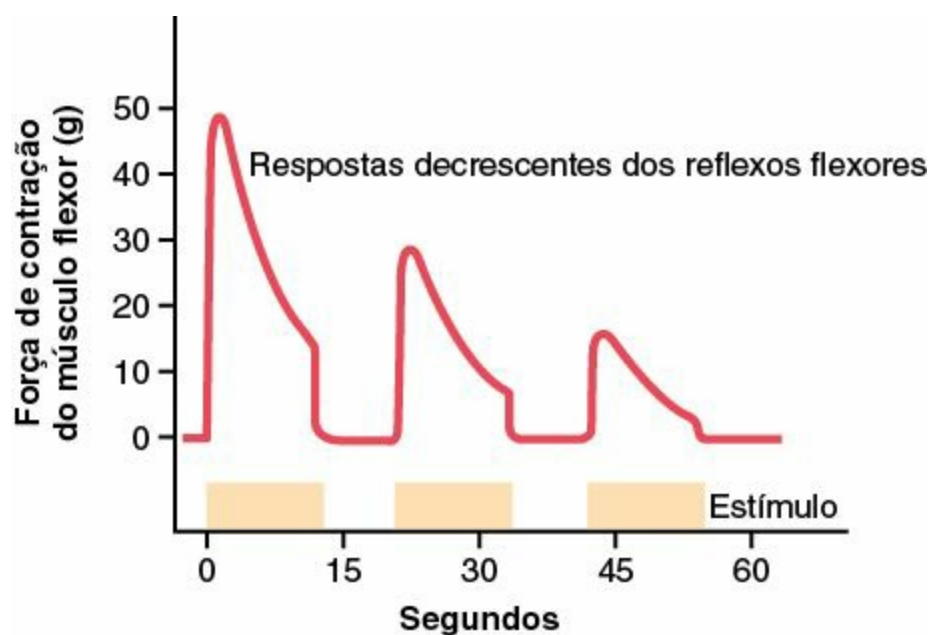



Figura 47-18. Reflexos flexores sucessivos, mostrando a fadiga da condução na via envolvida neste reflexo.

Ajuste Automático a Curto Prazo da Sensibilidade da Via pelo Mecanismo de Fadiga. Vamos agora aplicar esse fenômeno da fadiga a outras vias do sistema nervoso central. As que são normalmente muito utilizadas ficam fatigadas, assim ocorre a redução da sua sensibilidade. Ao contrário, as que são subutilizadas ficam descansadas, e suas sensibilidades aumentam. Dessa forma, a fadiga e a recuperação da fadiga constituem meio importante a curto prazo de moderar as sensibilidades de diferentes circuitos do sistema nervoso. Essas funções ajudam a manter os circuitos operando em faixa de sensibilidade que permite funcionalidade efetiva.

Alterações a Longo Prazo na Sensibilidade Sináptica Causadas por Regulação Automática Negativa ou Positiva dos Receptores Sinápticos. As sensibilidades das sinapses, a longo prazo, podem ser muito alteradas pelo aumento do número das proteínas receptoras nos sítios sinápticos, quando houver hipoatividade, e pela redução do número de receptores, quando houver hiperatividade. O mecanismo envolvido é o seguinte: as proteínas receptoras estão sendo constantemente formadas pelo sistema que compreende o complexo de Golgi e o retículo endoplasmático e estão sendo constantemente inseridas na membrana sináptica do neurônio receptor. Entretanto, quando as sinapses são superutilizadas, de modo que excesso de substância transmissora se combine com as proteínas receptoras, muitos desses receptores são inativados e removidos da membrana sináptica.

É de fato muito oportuno que a regulação positiva e a regulação negativa dos receptores, bem como outros mecanismos de controle da sensibilidade sináptica, ajustem continuamente a sensibilidade de cada circuito para o nível quase preciso, que é necessário para a função adequada. Pense, por um momento, como seria complicado se as sensibilidades de apenas alguns desses circuitos fossem anormalmente elevadas; poder-se-ia então esperar a ocorrência quase contínua de câimbras musculares, convulsões, distúrbios psicóticos, alucinações, tensão mental ou outros distúrbios nervosos. Porém, felizmente, os controles automáticos normalmente reajustam as sensibilidades dos circuitos para faixas controláveis de reatividade sempre que os circuitos estejam muito ativos ou muito deprimidos.

Bibliografia

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Delmas P, Coste B: Mechano-gated ion channels in sensory systems. Cell 155:278, 2013.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system. Nat Rev Neurosci 9:292, 2008.

Golding NL, Oertel D: Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. J Physiol 590:5563, 2012.

Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. Physiol Rev 81:685, 2001.

Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. J Neurosci 28:11802, 2008.

Kornberg TB, Roy S: Communicating by touch—neurons are not alone. Trends Cell Biol 24:370, 2014.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Lechner SG, Lewin GR: Hairy sensation. Physiology (Bethesda) 28:142, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

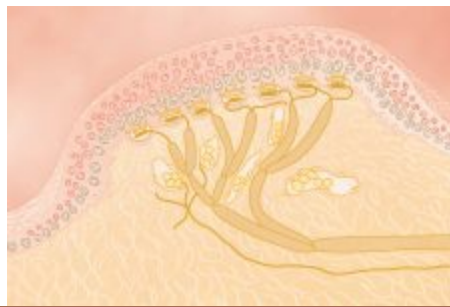
Rodriguez I: Singular expression of olfactory receptor genes. Cell 155:274, 2013.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. Nat Neurosci 12:103, 2009.

Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. Physiol Rev 88:769, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

CAPÍTULO 48

Sensações Somáticas: I. Organização Geral, as Sensações de Tato e de Posição Corporal

As *sensações somáticas* correspondem aos mecanismos neurais responsáveis pela aquisição de informações sensoriais do que se passa em todo o corpo. Essas formas de sensação, por serem gerais, contrastam com os chamados *sentidos especiais*, que são especificamente a visão, a audição, a olfação, o paladar e o equilíbrio.

CLASSIFICAÇÃO DOS SENTIDOS SOMÁTICOS

As sensações somáticas podem ser classificadas em três tipos fisiológicos: (1) as *sensações somáticas mecanorreceptivas* que incluem as sensações de *tato* e de *posição* do corpo, cujo estímulo é o deslocamento mecânico de algum tecido do corpo; (2) as *sensações termorreceptivas* que detectam frio e calor; e (3) a *sensação da dor* que é ativada por fatores que lesionam os tecidos.

Este Capítulo trata das modalidades sensoriais mecanorreceptivas de tato e de posição corporal. O Capítulo 49 discute as modalidades de sensação termorreceptiva e a dor. As modalidades sensoriais táteis incluem as sensações de tato, *pressão, vibração* e *cócegas*, e as modalidades sensoriais relacionadas com posição corporal incluem as sensações *de posição estática* e de velocidade *dos movimentos*.

Outras Classificações das Sensações Somáticas. As sensações somáticas são também frequentemente agrupadas em outras classes, como se segue.

Sensações exterorreceptivas são as provenientes da superfície do corpo. *Sensações proprioceptivas* são as relacionadas ao estado físico do corpo, incluindo as sensações de posição, as sensações provenientes dos tendões e dos músculos, as sensações de pressão na sola do pé e até mesmo a sensação de equilíbrio (que é frequentemente considerada como sentido "especial", e não modalidade sensorial somática).

As *sensações viscerais* são as provenientes das vísceras; esse termo se refere usualmente às sensações provenientes dos órgãos internos.

As *sensações profundas* são as provenientes dos tecidos profundos, tais como fáscias, músculos e ossos. Essas sensações incluem, principalmente, a pressão "profunda", a dor e a vibração.

DETECÇÃO E TRANSMISSÃO DAS SENSAÇÕES TÁTEIS

Inter-relações Entre as Sensações de Tato, de Pressão e de Vibração. Embora o tato, a pressão e a vibração sejam frequentemente classificados como sensações distintas, todas elas são detectadas pelos mesmos tipos de receptores. Existem três diferenças principais entre elas: (1) a sensibilidade tátil resulta geralmente da estimulação dos receptores para o tato na pele ou nos tecidos logo abaixo da pele; (2) a sensação de pressão resulta geralmente da deformação dos tecidos mais profundos; e (3) a sensação de vibração é resultado da ocorrência de sinais sensoriais repetitivos e rápidos, porém são usados alguns dos tipos de receptores para tato e pressão.

Receptores Táteis. Há pelo menos seis tipos completamente diferentes de receptores táteis, mas existem outros muito mais similares a eles. Alguns foram mostrados na **Figura 47-1** do Capítulo anterior; suas características especiais são as seguintes.

Primeira, algumas *terminações nervosas livres*, encontradas em toda a pele e em muitos outros tecidos, podem detectar tato e pressão. Por exemplo, mesmo contato leve com a córnea do olho que não contém outro tipo de terminação nervosa além das terminações nervosas livres pode mesmo assim desencadear sensações de tato e de pressão.

Segunda, um receptor tátil com grande sensibilidade é o *corpúsculo de Meissner* (ilustrado na **Figura 47-1**), terminação de fibra nervosa sensorial mielinizada grossa (tipo Ab), alongada e encapsulada. Dentro da cápsula encontram-se muitos filamentos neurais ramificados. Esses corpúsculos estão na pele glabra e são particularmente abundantes nas pontas dos dedos, nos lábios e em outras áreas da pele onde a capacidade de discriminar localizações espaciais das sensações táteis está muito desenvolvida. Os corpúsculos de Meissner se adaptam em fração de segundo depois de serem estimulados, o que significa que são particularmente sensíveis ao movimento de objetos na superfície da pele, como também à vibração de baixa frequência.

Terceira, as pontas dos dedos e outras áreas que contêm um grande número de corpúsculos de

Meissner também contêm grande número de *receptores táteis com terminação expandida*, e um desses tipos são os *discos de Merkel*, mostrados na **Figura 48-1**. A pele com pelos também contém número moderado de receptores com terminações expandidas, diferentes dos corpúsculos de Meissner. Esses receptores diferem dos corpúsculos de Meissner por transmitirem sinal inicialmente forte, mas que se adapta parcialmente e, em seguida, sinal mais fraco e contínuo que se adapta lentamente. Assim, eles são responsáveis por detectar os sinais mantidos, o que possibilita que seja percebido o toque contínuo dos objetos sobre a pele.

Os discos de Merkel são frequentemente agrupados no órgão receptor chamado *receptor em cúpula de Iggo*, que se projeta contra a parte inferior do epitélio da pele, como mostrado também na **Figura 48-1**. Essa projeção ascendente provoca protrusão externa nesse ponto do epitélio, criando, assim, uma cúpula e se constituindo em receptor extremamente sensível. Observe também que todo o conjunto dos discos de Merkel é inervado por uma só fibra nervosa mielinizada e grossa (tipo Ab). Esses receptores, juntamente com os corpúsculos de Meissner discutidos anteriormente, desempenham papéis extremamente importantes na localização das sensações táteis, em áreas específicas da superfície do corpo e na determinação da textura do estímulo.

Quarta, o leve movimento de qualquer pelo do corpo estimula uma fibra nervosa conectada à base do pelo. Assim, cada pelo e sua fibra nervosa basal, chamada *órgão terminal do pelo*, são também receptores táteis. O receptor se adapta rapidamente e, assim como os corpúsculos de Meissner, detecta principalmente (a) o movimento de objetos na superfície do corpo; ou (b) o contato inicial do objeto com o corpo.

Quinta, localizados nas camadas mais profundas da pele e também nos tecidos internos mais profundos estão muitas *terminações de Ruffini* que são terminações encapsuladas multirramificadas, como mostrado na **Figura 47-1**. Essas terminações se adaptam muito lentamente e, portanto, são importantes para a sinalização dos estados contínuos de deformação dos tecidos, como os sinais de tato e de pressão intensos e prolongados. Elas também são encontradas nas cápsulas articulares e ajudam a sinalizar o grau de rotação articular.

Sexta, os corpúsculos de Pacini, discutidos em detalhes no Capítulo 47, situam-se imediatamente abaixo da pele e, profundamente, nos tecidos das fáscias. Eles são estimulados apenas pela compressão local rápida dos tecidos, porque se adaptam em poucos centésimos de segundo. Dessa forma, eles são particularmente importantes para a detecção da vibração tecidual ou de outras alterações rápidas do estado mecânico dos tecidos.

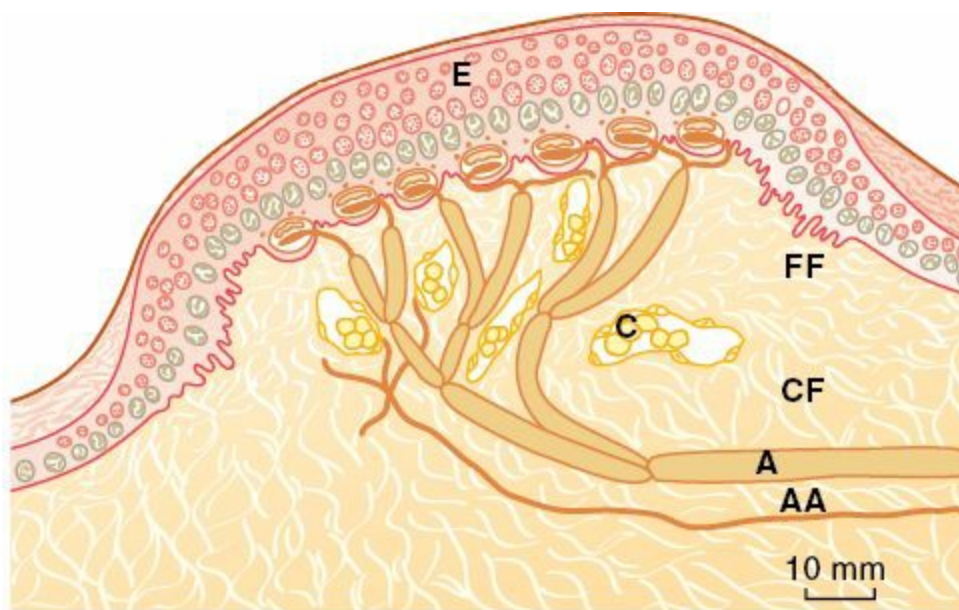



Figura 48-1. Receptor em cúpula de Iggo. Observe os múltiplos discos de Merkel conectados a uma só grossa fibra mielinizada (*A*) e fazendo forte contato com a superfície interna do epitélio. AA, axônio não mielinizado; C, capilar, CF, feixes grossos de fibras de colágeno; E, epiderme espessada do corpúsculo do tato; FF, feixes finos de fibras de colágeno. *(De Iggo A, Muir AR: The structure and function of a slowly adapting touch corpuscle in hairy skin. J Physiol 200:763, 1969.)*

Transmissão dos Sinais Táteis nas Fibras Nervosas Periféricas. Quase todos os receptores sensoriais especializados, tais como os corpúsculos de Meissner, os receptores em cúpula de Iggo, os receptores pilosos, os corpúsculos de Pacini e as terminações de Ruffini, transmitem seus sinais pelas fibras nervosas do tipo Ab, com velocidades de condução variando de 30 a 70 m/s. Ao contrário, os receptores táteis, como as terminações nervosas livres, transmitem sinais principalmente pelas fibras mielinizadas do tipo Ad que conduzem com velocidades de apenas 5 a 30 m/s.

Algumas terminações nervosas livres táteis transmitem seus sinais pelas fibras amielínicas do tipo C, com velocidades variando de menos de um metro até 2 m/s; essas terminações nervosas enviam sinais para a medula espinal e para a parte inferior do tronco cerebral, provavelmente transmitindo, em grande parte, a sensação de cócegas (comichão).

Assim, os tipos mais críticos de sinais sensoriais — os que ajudam a determinar a localização precisa na pele, as mínimas graduações de intensidade, ou as alterações rápidas da intensidade do sinal sensorial — são todos transmitidos por fibras de condução mais rápida. Ao contrário, os sinais menos discriminativos, tais como a pressão, o tato pouco localizado e, especialmente, a sensação de cócegas (prurido e comichão), são transmitidos por fibras nervosas muito finas e muito mais lentas, que requerem menos espaço no feixe de fibras nervosas do que as fibras rápidas.

Detecção da Vibração. Todos os receptores táteis estão envolvidos na detecção da vibração, embora diferentes receptores detectem diferentes frequências de vibração. Os corpúsculos de Pacini podem detectar sinais vibratórios de 30 a 800 ciclos/s, porque respondem de modo extremamente rápido a deformações mínimas e rápidas dos tecidos. Também transmitem seus sinais por fibras

nervosas do tipo Ab, que podem transmitir até 1.000 impulsos por segundo. Vibrações de baixa frequência de 2 a 80 ciclos por segundo, ao contrário, estimulam outros receptores táteis, especialmente os corpúsculos de Meissner, que se adaptam menos rapidamente do que os corpúsculos de Pacini.

Detecção de Cócegas e Prurido pelas Terminações Nervosas Livres Mecanorreceptivas. Estudos neurofisiológicos demonstraram a existência de terminações nervosas livres mecanorreceptivas muito sensíveis e de adaptação rápida que desencadeiam apenas as sensações de cócegas (comichão) e prurido (coceira). Além disso, essas terminações são encontradas, quase exclusivamente, nas camadas superficiais da pele, que é o único tecido do qual podem ser desencadeadas as sensações de cócegas e prurido. Essas sensações são transmitidas por fibras amielínicas muito finas do tipo C, semelhantes às que transmitem a dor em queimação - contínua.

A sensação de coceira tem como propósito alertar para os estímulos superficiais leves, como uma pulga se arrastando sobre a pele ou inseto prestes a picar, e os sinais desencadeados ativam o reflexo de coçar ou outras manobras que livram o hospedeiro do estímulo irritante. A coceira pode ser aliviada pelo coçar, se esse efeito remover o estímulo irritante ou se o coçar é forte o suficiente para desencadear dor. Acredita-se que os sinais de dor suprimam os sinais da coceira na medula espinal por inibição lateral, como descrito noCapítulo 49.

VIAS SENSORIAIS PARA A TRANSMISSÃO DOS SINAIS SOMÁTICOS ATÉ O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Quase todas as informações sensoriais dos segmentos somáticos do corpo entram na medula espinal pelas raízes dorsais dos nervos espinais. Entretanto, do ponto de entrada na medula até o encéfalo, os sinais sensoriais são conduzidos por uma de duas vias sensoriais alternativas: (1) o sistema da *coluna dorsal*–lemnisco medial; ou (2) o *sistema anterolateral*. Esses dois sistemas se juntam de novo, parcialmente, no tálamo.

O sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, como seu nome indica, transmite os sinais ascendentes até o bulbo, principalmente pelas *colunas dorsais* da medula espinal. Em seguida, depois que as vias fazem sinapse e cruzam para o lado oposto no bulbo, seguem pelo tronco cerebral até o tálamo, pelo *lemnisco medial*.

Por sua vez, as vias componentes do sistema anterolateral, imediatamente após entrarem na medula pelas raízes nervosas dorsais, fazem sinapse nos cornos dorsais da substância cinzenta medular, cruzando, em seguida, para o lado oposto da medula e ascendendo pelas colunas anterior e lateral da medula espinal. Elas terminam em todos os níveis do tronco cerebral e no tálamo.

O sistema da coluna dorsal–lemnisco medial é composto por fibras nervosas grossas e mielinizadas que transmitem os sinais para o encéfalo com velocidades de 30 a 110 m/s, enquanto o sistema anterolateral é composto por fibras mielinizadas mais finas, que transmitem sinais com velocidades variando de alguns metros por segundo até 40 m/s.

Outra diferença entre os dois sistemas é que o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial apresenta alto grau de organização espacial das fibras nervosas, em relação à sua origem, enquanto o sistema anterolateral tem a organização espacial muito menor. Essas diferenças caracterizam imediatamente os tipos de informações sensoriais que podem ser transmitidas pelos dois sistemas. Isto é, a informação sensorial que tem de ser transmitida rapidamente e com fidelidade temporal e espacial é transmitida, sobretudo, pelo sistema da coluna dorsal–lemnisco medial; a que não precisa ser transmitida com rapidez ou com grande fidelidade espacial é transmitida principalmente pelo sistema anterolateral.

O sistema anterolateral apresenta capacidade especial que o sistema dorsal não tem, que é a capacidade de transmitir amplo espectro de modalidades sensoriais como dor, calor, frio e as sensações táteis não discriminativas grosseiras. A maioria delas é discutida, em detalhes, no Capítulo 49. O sistema dorsal está limitado aos tipos discriminativos das modalidades sensoriais mecanorreceptivas.

Com essa diferença em mente, podemos agora listar os tipos de sensações transmitidas pelos dois sistemas.

Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

1. Sensações táteis que requerem alto grau de localização do estímulo
2. Sensações táteis que requerem a transmissão de graduações finas da intensidade
3. Sensações fásicas, como as sensibilidades vibratórias
4. Sensações que sinalizam movimento contra a pele
5. Sensações de posição das articulações
6. Sensações de pressão relacionadas à grande discriminação das intensidades da pressão

Sistema Anterolateral

1. Dor
2. Sensações térmicas, incluindo tanto a sensação de calor quanto a de frio
3. Sensações de tato e pressão grosseiras, não discriminativas, capazes apenas da localização grosseira na superfície do corpo
4. Sensações de cócegas e prurido
5. Sensações sexuais

TRANSMISSÃO NO SISTEMA DA COLUNA DORSAL — LEMNISCO MEDIAL

ANATOMIA DO SISTEMA DA COLUNA DORSAL — LEMNISCO MEDIAL

Ao entrar na medula espinal, pelas raízes dorsais dos nervos espinais, as fibras mielinizadas grossas, trazendo informações de mecanorreceptores especializados, se dividem quase imediatamente para formar o *ramo medial* e o *ramo lateral*, como mostrado pela fibra à direita entrando pela raiz espinal na **Figura 48-2**. O ramo medial se dirige, em primeiro lugar, medialmente e, em seguida, para cima pela coluna dorsal por todo o trajeto até o encéfalo.

O ramo lateral entra no corno dorsal da substância cinzenta da medula espinal e, após, se divide muitas vezes, dando origem aos terminais que fazem sinapse com neurônios locais nas porções intermediária e anterior da substância cinzenta da medula espinal. Esses neurônios locais, por sua vez, apresentam três funções:

1. A maior parte deles origina fibras que penetram nas colunas dorsais da medula espinal para ascender até o encéfalo.
2. Muitas dessas fibras são bem curtas e terminam localmente na substância cinzenta da medula espinal, e são responsáveis por desencadear os reflexos medulares locais, discutidos no Capítulo 55.
3. Outras dão origem aos tratos espinocerebelares, que discutiremos no Capítulo 57, em relação à função do cerebelo.

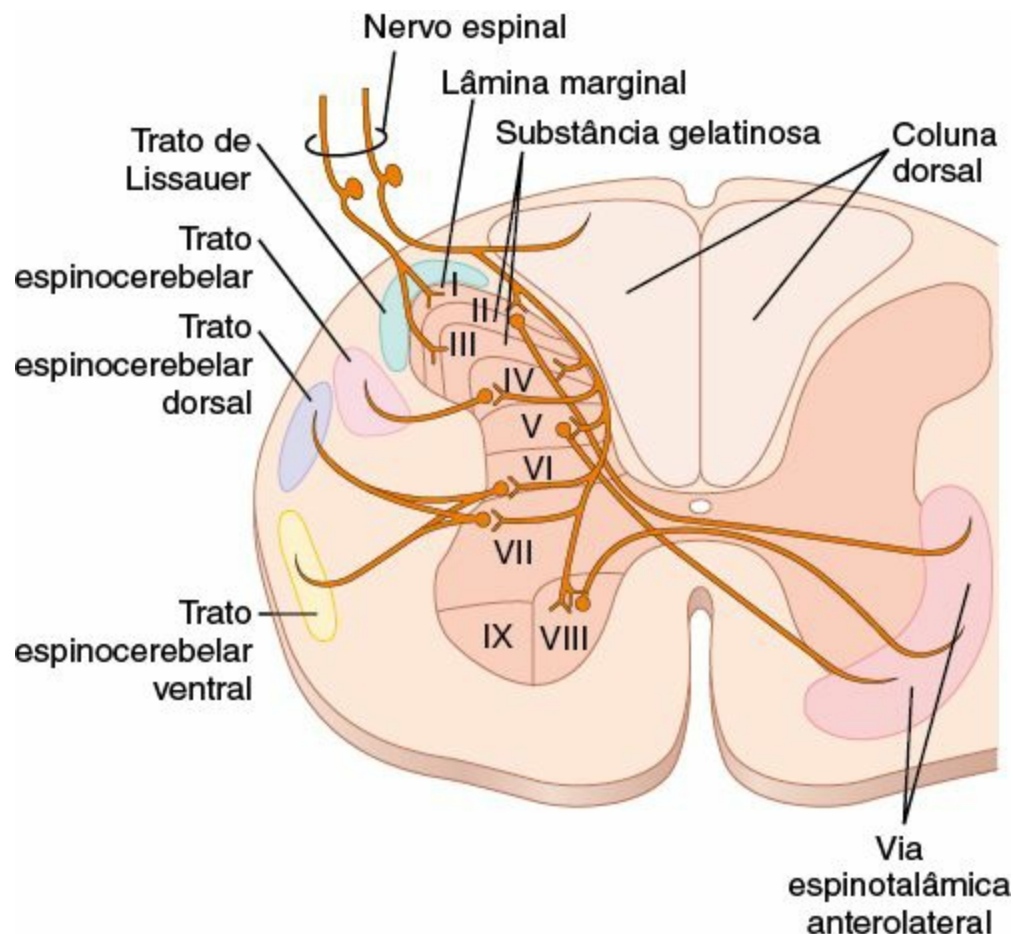



Figura 48-2. Corte transversal da medula espinal mostrando a anatomia da substância cinzenta e os tratos sensoriais ascendentes nas colunas brancas da medula espinal.

Via da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. Observe na **Figura 48-3** que as fibras nervosas que entram nas colunas dorsais seguem sem interrupção até a porção dorsal do bulbo, onde fazem sinapse com os *núcleos da coluna dorsal* (os *núcleos grácil* e *cuneiforme*). Esses núcleos originam os *neurônios de segunda ordem*, que cruzam imediatamente para o lado oposto do tronco cerebral e ascendem pelos *lemniscos mediais* até o tálamo. Nesse trajeto, pelo tronco cerebral, os lemniscos mediais recebem fibras adicionais, provenientes dos *núcleos sensoriais do nervo trigêmeo*; essas fibras conduzem as mesmas informações sensoriais que as fibras da coluna dorsal, as primeiras, provenientes da cabeça, e as últimas, provenientes do corpo.

No tálamo, as fibras do lemnisco medial terminam na área de retransmissão sensorial talâmica, chamada *complexo ventrobasal*. Do complexo ventrobasal, *fibras nervosas de terceira ordem* se projetam, como mostrado na **Figura 48-4**, em sua maior parte, para o *giro pós-central* do *córtex cerebral*, que é referido como área *somatossensorial primária* (como mostrado na **Figura 48-6**, essas fibras também se projetam para uma área menor, no córtex parietal lateral, chamada área *somatossensorial secundária*).

Córtex
Cápsula interna
Complexo
ventrobasal
do tálamo
Mesencéfalo
Ponte
Lemnisco medial
Bulbo
Bulbo inferior
Núcleos da coluna dorsal
Ramos ascendentes
das fibras da raiz dorsal
Raiz dorsal
e gânglio
espinal

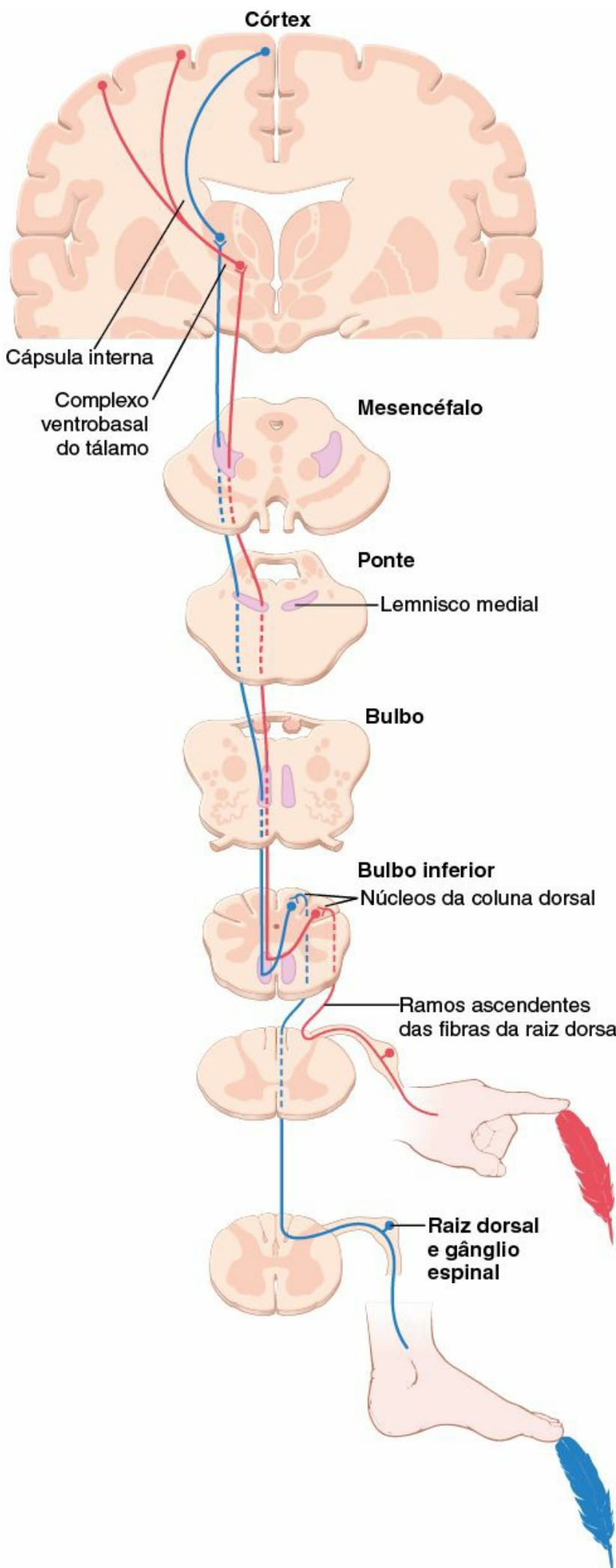



Figura 48-3. A via da coluna dorsal–lemnisco medial para a transmissão dos sinais táteis do tipo crítico.

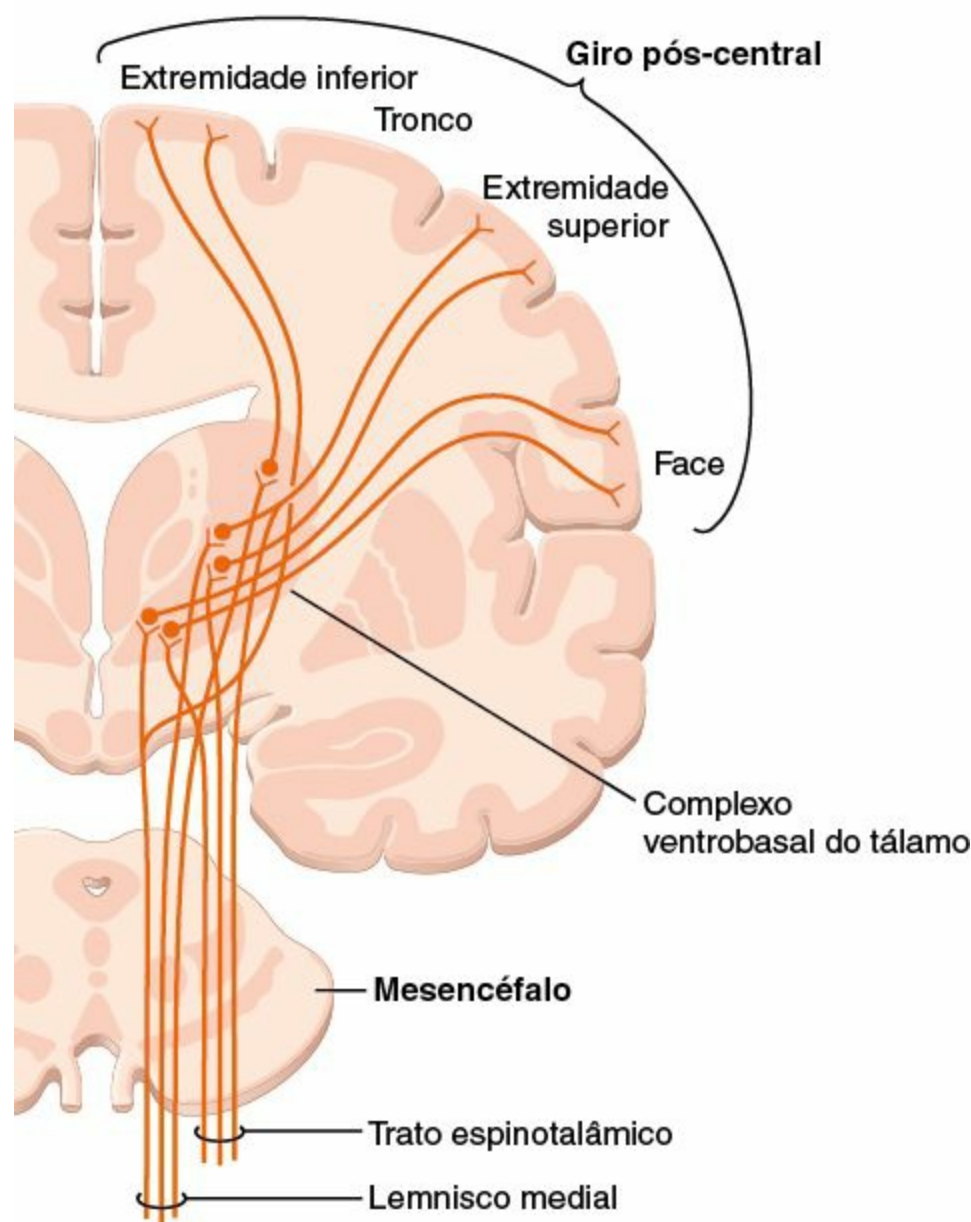



Figura 48-4. Projeção do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, por meio do tálamo para o córtex somatossensorial. *(Modificada de Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969.)*

Orientação Espacial das Fibras Nervosas no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial

Um dos aspectos característicos do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial é o de apresentar a organização espacial precisa das fibras nervosas, originárias de diferentes partes do corpo, que é mantida em todo o sistema. Por exemplo, nas colunas dorsais da medula espinal, as fibras provenientes das partes inferiores do corpo têm posição mais central na medula espinal, enquanto as fibras provenientes de níveis segmentares progressivamente superiores formam camadas que se sucedem lateralmente.

No tálamo, essa orientação espacial distinta é mantida, estando a extremidade inferior do corpo representada pelas porções mais laterais do complexo ventrobasal e a cabeça e a face representadas pelas áreas mediais do complexo. Devido ao cruzamento dos lemniscos mediais no bulbo, o lado esquerdo do corpo é representado no lado direito do tálamo, e o lado direito do corpo no lado esquerdo do tálamo.

CORTEX SOMATOSSENSORIAL

A **Figura 48-5** é um mapa do córtex cerebral humano, mostrando que é dividido em cerca de 50 áreas distintas, chamadas *áreas de Brodmann*, com base em diferenças estruturais histológicas. Esse mapa é importante porque praticamente todos os neurofisiologistas e neurologistas o usam para se referir às diferentes áreas funcionais do córtex humano por meio de um número.

Observe, na **Figura 48-5**, a grande *fissura central* (também chamada *sulco central*), que se estende horizontalmente pelo córtex. Em geral, os sinais sensoriais de todas as modalidades sensoriais terminam no córtex cerebral, logo posterior ao sulco central. Em geral, a metade anterior do *lobo parietal* está relacionada, quase inteiramente, com a recepção e interpretação dos *sinais somatossensoriais*. Mas a metade posterior dos lobos parietais promove níveis ainda maiores de interpretação.

Os *sinais visuais* terminam no *lobo occipital*, e os *sinais auditivos*, no *lobo temporal*.

Ao contrário, a porção do córtex cerebral, anterior ao sulco central e que constitui a metade posterior do lobo frontal é chamada *córtex motor*, e está relacionada quase inteiramente ao controle das contrações musculares e dos movimentos corporais. Parte significativa desse controle motor ocorre em resposta aos sinais somatossensoriais recebidos das porções sensoriais do córtex, que mantêm o córtex motor informado, a cada instante, sobre as posições e os movimentos das diferentes partes do corpo.

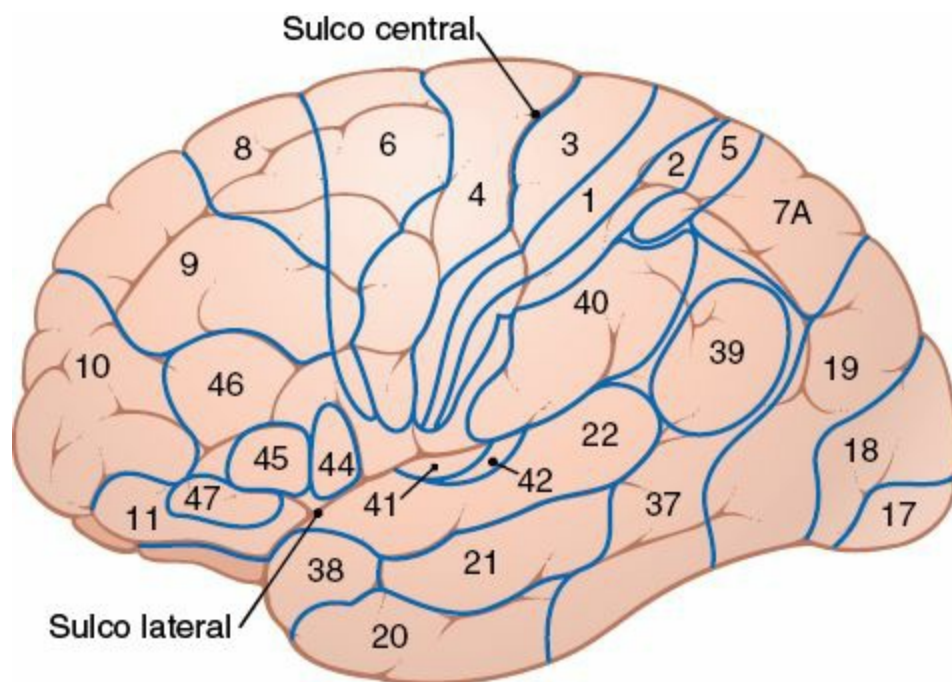



Figura 48-5. Áreas estruturalmente distintas, referidas como *áreas de Brodmann*, do córtex cerebral humano. Observe, especificamente, as áreas *1, 2* e *3*, que constituem a *área somatossensorial primária I*, e as áreas *5* e *7A*, que constituem a *área de associação somatossensorial*.

Áreas Somatossensoriais I e II. A Figura 48-6 mostra duas áreas sensoriais distintas no lobo parietal anterior, referidas como *área somatossensorial I* e *área somatossensorial II*. A razão para essa divisão é que, em cada uma dessas áreas, existe orientação espacial separada e distinta, representativa das diferentes partes do corpo. Entretanto, a área somatossensorial I é tão mais extensa e tão mais importante que a área somatossensorial II que, no uso popular, o termo "córtex somatossensorial" quase sempre significa área I.

A área somatossensorial I apresenta alto grau de localização das diferentes partes do corpo, como mostrado pelos nomes de quase todas as partes do corpo na Figura 48-6. Ao contrário, a localização é pobre na área somatossensorial II, embora, grosseiramente, a face esteja representada anteriormente, os braços centralmente e as pernas posteriormente.

Muito pouco se sabe sobre a função da área somatossensorial II. Sabe-se que os sinais entram nessa área vindos do tronco cerebral, conduzindo informações de ambos os lados do corpo. Além disso, muitos sinais provêm secundariamente da área somatossensorial I, como também de outras áreas sensoriais corticais, como as áreas visuais e auditivas. Projeções da área somatossensorial I são necessárias para a função da área somatossensorial II. Entretanto, a remoção de partes da área somatossensorial II não tem efeito aparente sobre a resposta dos neurônios da área somatossensorial I. Assim, muito do que sabemos a respeito da sensação somática parece ser explicado pelas funções da área somatossensorial I.

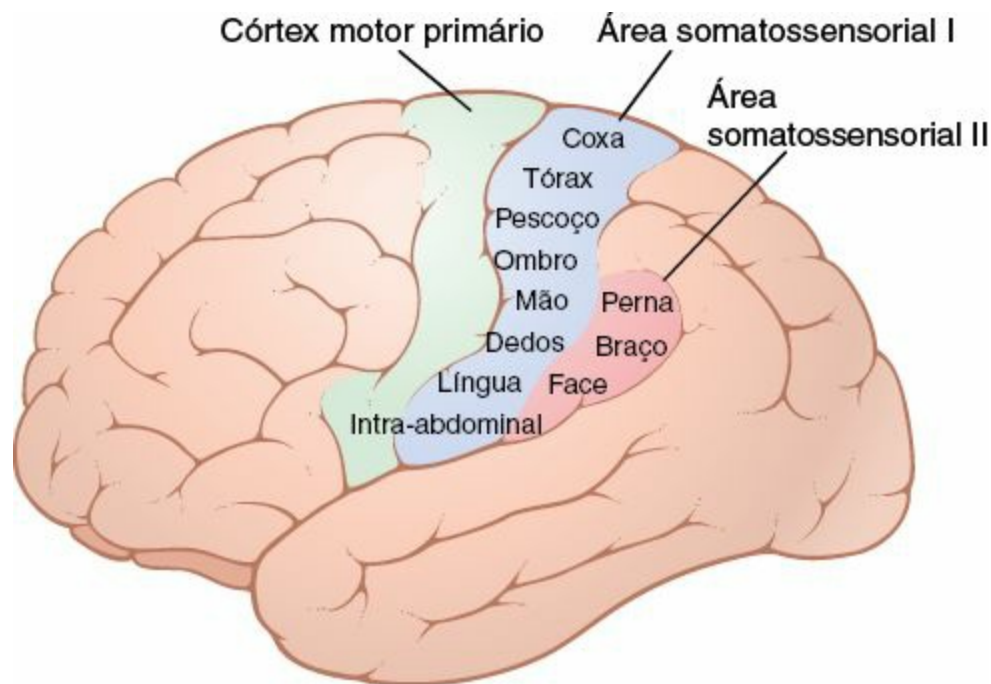



Figura 48-6. Duas áreas corticais somatossensoriais, áreas somatossensoriais I e II.

Orientação Espacial dos Sinais Provenientes de Diferentes Partes do Corpo na Área Somatossensorial I. A área somatossensorial I se situa imediatamente atrás da fissura central, localizada no giro pós-central do córtex cerebral humano (nas áreas de Brodmann 3, 1 e 2).

A **Figura 48-7** mostra corte transversal do encéfalo, no nível do *giro pós-central*, indicando as representações de diferentes partes do corpo em regiões distintas da área somatossensorial I. Observe, entretanto, que cada lado do córtex recebe, quase exclusivamente, informações sensoriais vindas do lado oposto do corpo.

Algumas áreas do corpo são representadas por grandes áreas no córtex somático — a área dos lábios é a maior de todas, seguida pela da face e do polegar — enquanto o tronco e a parte inferior do corpo são representados por áreas relativamente pequenas. As dimensões dessas áreas são diretamente proporcionais ao número de receptores sensoriais especializados, em cada área periférica respectiva do corpo. Por exemplo, grande número de terminações nervosas especializadas é encontrado nos lábios e no polegar, enquanto apenas poucas estão na pele que recobre o tronco.

Deve ser observado também que a cabeça está representada na porção mais lateral da área somatossensorial I e a parte inferior do corpo está representada medialmente.

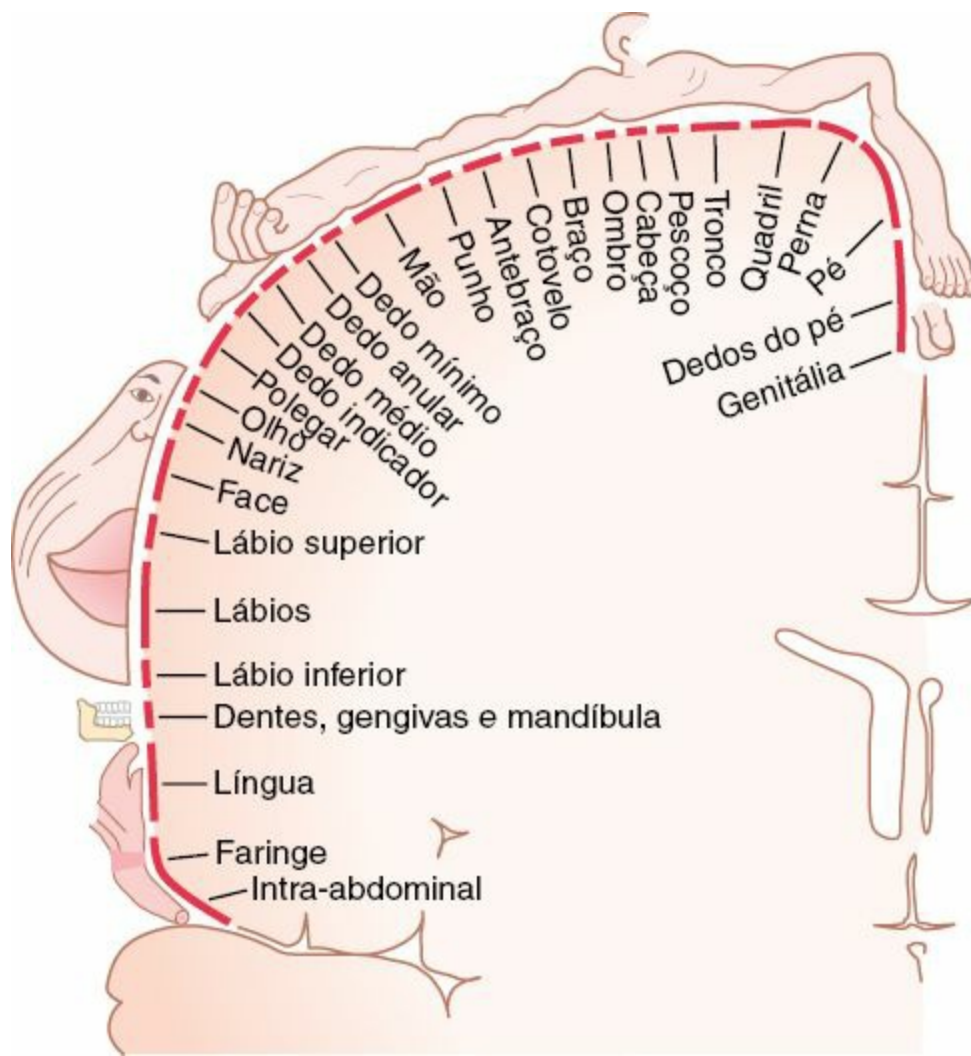



Figura 48-7. Representação das diferentes áreas do corpo na área somatossensorial I do córtex. *(De Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*

Camadas do Córtex Somatossensorial e suas Funções

O córtex cerebral contém *seis* camadas de neurônios, começando com a camada I, próxima da superfície, e estendendo-se progressivamente para regiões mais profundas, até a camada VI, como mostrado na **Figura 48-8**. Como seria de se esperar, os neurônios das diversas camadas realizam funções diferentes. Algumas destas funções são:

1. Os sinais sensoriais aferentes excitam inicialmente os neurônios da camada IV; em seguida, o sinal se espalha em direção à superfície do córtex e também em direção às camadas mais profundas.
2. As camadas I e II recebem sinais aferentes inespecíficos e difusos, provenientes dos centros subcorticais, que facilitam regiões específicas do córtex; esse sistema é descrito no Capítulo 58. Essas aferências controlam principalmente o nível geral de excitabilidade das respectivas regiões estimuladas.
3. Os neurônios das camadas II e III enviam axônios para áreas relacionadas no lado oposto do córtex cerebral, pelo *corpo caloso*.

4. Os neurônios das camadas V e VI enviam axônios para estruturas encefálicas profundas. Os neurônios da camada V são geralmente maiores e se projetam para áreas mais distantes, tais como os gânglios da base, o tronco cerebral e a medula espinal, onde controlam a transmissão de sinais. Da camada VI, número especialmente grande de axônios se projeta para o tálamo, levando, assim, sinais do córtex cerebral que interagem e ajudam a controlar os níveis de excitação dos sinais sensoriais aferentes que entram no tálamo.

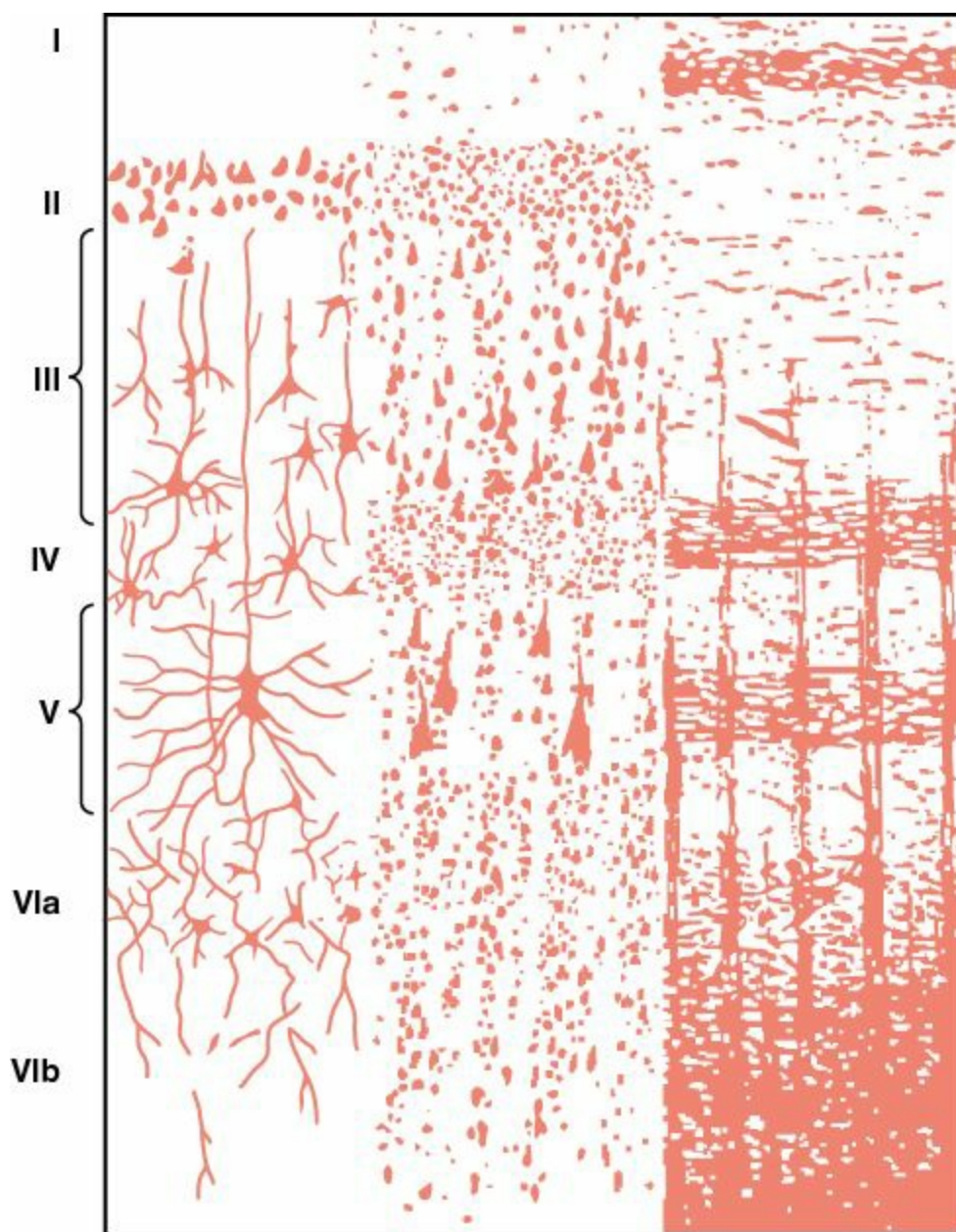



Figura 48-8. Estrutura do córtex cerebral, mostrando I, camada molecular; II, camada granular externa; III, camada de células piramidais pequenas; IV, camada granular interna; V, camada de células piramidais grandes; e VI, camada de células fusiformes ou polimórficas. *(De Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

O Córtex Sensorial É Organizado em Colunas Verticais de Neurônios; cada Coluna Detecta um Ponto Sensorial Diferente sobre o Corpo com uma Modalidade Sensorial Específica

Funcionalmente, os neurônios do córtex somatossensorial estão dispostos em colunas verticais que se estendem por todas as seis camadas do córtex; cada coluna tem diâmetro de 0,3 a 0,5 milímetro e contém aproximadamente 10.000 corpos celulares neuronais. Cada uma dessas colunas está relacionada a uma só modalidade sensorial específica, sendo que algumas colunas respondem aos receptores de estiramento das articulações, algumas à estimulação tátil dos pelos, outras a pontos de pressão discretos sobre a pele, e assim por diante. Na camada IV, região cortical de chegada dos sinais sensoriais aferentes, as colunas de neurônios funcionam de modo quase inteiramente independente entre si. Em outros níveis, ocorrem interações entre diferentes colunas, iniciando a análise dos significados dos sinais sensoriais.

Nos 5 a 10 milímetros mais anteriores do giro pós-central, em região profunda do sulco central na área 3A de Brodmann, percentual especialmente grande das colunas verticais responde aos receptores de estiramento dos músculos, dos tendões e das articulações. Muitos dos sinais dessas colunas sensoriais se distribuem diretamente para o córtex motor localizado na face oposta, imediatamente à frente do sulco central. Esses sinais desempenham papel importante no controle dos sinais motores eferentes que ativam as sequências de contrações musculares.

À medida que se avança para regiões mais posteriores da área somatossensorial I, mais colunas verticais respondem aos receptores cutâneos de adaptação lenta, e, ainda mais, posteriormente, número maior de colunas é sensível à pressão profunda.

Na porção mais posterior da área somatossensorial I, cerca de 6% das colunas verticais respondem apenas aos estímulos que se movem sobre a pele em direção definida. Assim, isso representa nível ainda mais complexo de interpretação dos sinais sensoriais, que se torna ainda mais elaborado à medida que os sinais se distribuem para regiões mais posteriores, da área somatossensorial I para o córtex parietal, a área referida como *área de associação somatossensorial*, como discutiremos adiante.

Funções da Área Somatossensorial I

A ampla excisão bilateral da área somatossensorial I provoca a perda dos seguintes tipos de julgamento sensorial:

1. A pessoa é incapaz de localizar discretamente as diferentes sensações em diferentes partes do corpo. Entretanto, ela pode localizar essas sensações grosseiramente, como localizá-las em uma das mãos, em região do corpo ou em uma das pernas. Assim, fica claro que o tronco cerebral, o tálamo e algumas regiões do córtex cerebral, que normalmente não são consideradas como envolvidas nas sensações somáticas, podem realizar algum grau de localização.
2. A pessoa é incapaz de analisar diferentes graus de pressão sobre o corpo.
3. A pessoa é incapaz de avaliar o peso dos objetos.

4. A pessoa é incapaz de avaliar os contornos e as formas dos objetos. Esse distúrbio é chamado *estereognosia*.
5. A pessoa é incapaz de avaliar a textura dos materiais porque esse tipo de julgamento depende de sensações muito críticas, causadas pelo movimento dos dedos sobre a superfície que está sendo avaliada.

Observe que nessa descrição nada foi dito a respeito da perda das sensibilidades dolorosa e térmica. Na ausência apenas da área somatossensorial I, a avaliação dessas modalidades de sensibilidade ainda é preservada, tanto em qualidade quanto em intensidade. Entretanto, as sensações são pouco localizadas, indicando que a *localização* da dor e da sensação térmica depende, principalmente, do mapa topográfico do corpo na área somatossensorial I.

ÁREAS DE ASSOCIAÇÃO SOMATOSSENSORIAL

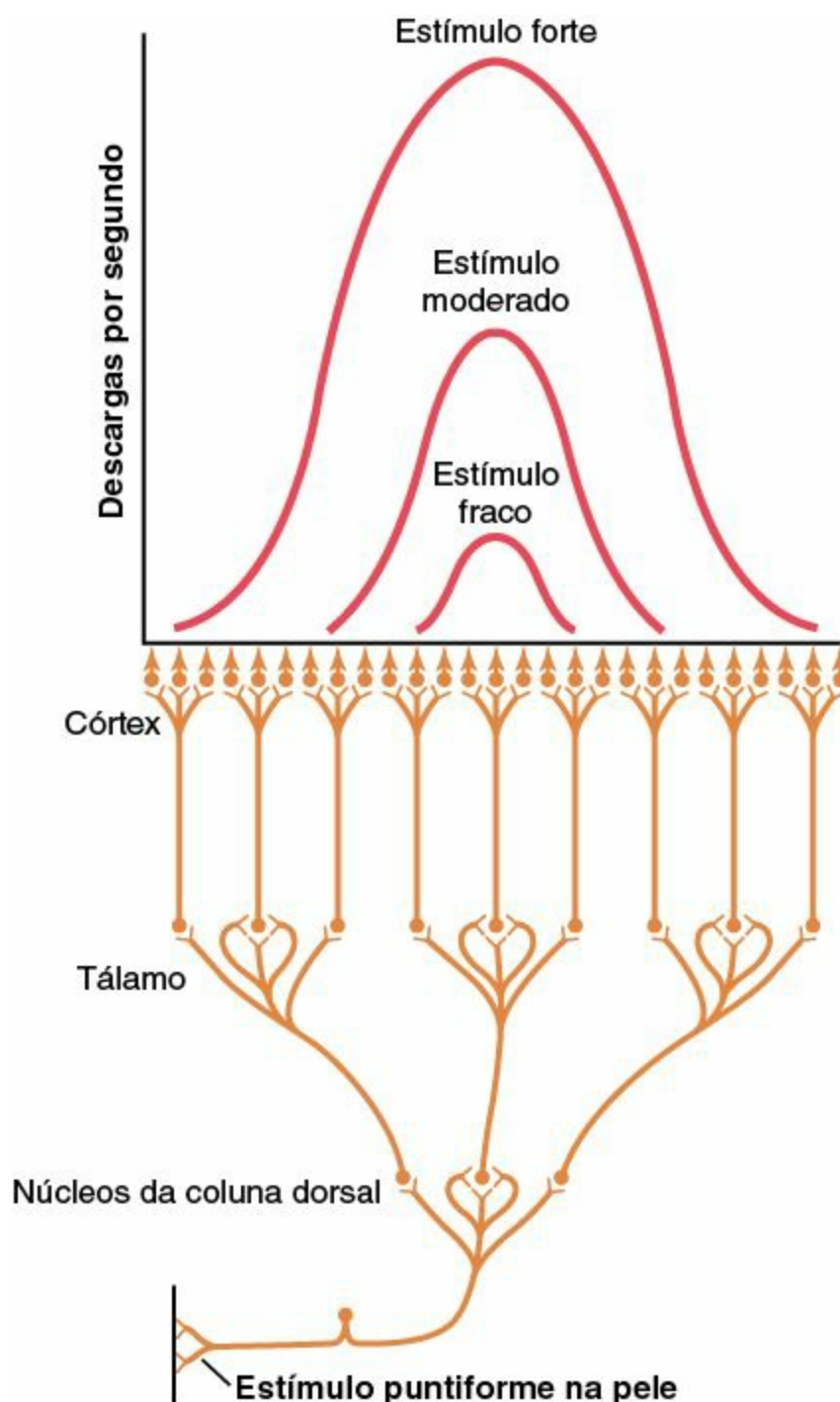
As áreas corticais 5 e 7 de Brodmann, localizadas no córtex parietal, atrás da área somatossensorial I (**Figura 48-5**), desempenham papéis importantes na interpretação dos significados mais profundos da informação sensorial entre as áreas somatossensoriais. Assim, essas áreas são chamadas *áreas de associação somatossensoriais*.

A estimulação elétrica de área de associação somatossensorial pode ocasionalmente fazer com que a pessoa acordada experimente a sensação corporal complexa, às vezes até mesmo a “sensação” de objeto, como faca ou bola. Portanto, parece claro que a área de associação somatossensorial combina informações provenientes de muitas regiões, na área somatossensorial primária, para interpretar seu significado. A disposição anatômica dos tratos neuronais, que chegam à área de associação somatossensorial, é adequada a essa função, porque essa área recebe sinais provenientes (1) da área somatossensorial I; (2) dos núcleos ventrobasais do tálamo; (3) de outras áreas do tálamo; (4) do córtex visual; e (5) do córtex auditivo.

Efeito da Remoção da Área de Associação Somatossensorial — Amorfossíntese. Quando a área de associação somatossensorial é removida de um dos lados do cérebro, a pessoa perde a capacidade de reconhecer objetos e formas complexas, percebidos no lado oposto do corpo. Além disso, ela perde a maioria das sensações da forma de seu próprio corpo ou de partes do corpo do lado oposto. De fato, a pessoa não percebe o lado oposto do corpo — isto é, ela esquece que está lá. Portanto, ela também esquece, frequentemente, de usar o outro lado para as funções motoras. De maneira similar, ao perceber os objetos, a pessoa tende a reconhecer apenas um lado do objeto e esquece mesmo que o outro lado existe. Essa deficiência sensorial complexa é chamada *amorfossíntese*.

CARACTERÍSTICAS GERAIS DA TRANSMISSÃO E DA ANÁLISE DOS SINAIS NO SISTEMA DA COLUNA DORSAL–LEMNISCO MEDIAL

Circuito Neuronal Básico no Sistema da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. A parte inferior da **Figura 48-9** mostra a organização básica do circuito neuronal da via da coluna dorsal da medula espinal, demonstrando que, em cada estágio sináptico, ocorre divergência. As curvas, na parte superior da figura, mostram que os neurônios corticais, que descarregam com maior intensidade, são os situados na parte central do "campo" cortical para cada respectivo receptor. Assim, estímulo fraco provoca o disparo apenas dos neurônios mais centrais. Estímulo mais forte faz com que mais neurônios disparem, porém, os no centro descarregam com frequência consideravelmente maior do que os que estão mais distantes do centro.

Figura 48-9. Transmissão do sinal de estímulo puntiforme ao córtex cerebral.

Discriminação de Dois Pontos. Método usado frequentemente para testar a discriminação tátil é o de determinar para a pessoa a chamada capacidade discriminatória de "dois pontos". Nesse teste, duas agulhas são pressionadas levemente contra a pele ao mesmo tempo, e a pessoa relata se estão sendo percebidos dois pontos de estimulação ou apenas um ponto. Nas pontas dos dedos, a pessoa pode distinguir normalmente dois pontos separados mesmo quando as agulhas estão tão próximas quanto 1 a 2 milímetros. Entretanto, nas costas, as agulhas usualmente têm de estar à distância de pelo menos 30 a 70 milímetros, para que dois pontos separados possam ser detectados. A razão para essa diferença é o número diferente de receptores táteis especializados nas duas áreas.

A **Figura 48-10** mostra o mecanismo pelo qual a via da coluna dorsal (assim como em todas as outras vias sensoriais) transmite a informação sobre a discriminação de dois pontos. Essa figura mostra dois pontos adjacentes sobre a pele que são estimulados fortemente, bem como as áreas do córtex somatossensorial (muito aumentadas) que são excitadas pelos sinais provenientes desses dois pontos. A curva azul mostra o padrão espacial da excitação cortical quando ambos os pontos sobre a pele são estimulados, simultaneamente. Observe que a zona de excitação resultante apresenta dois picos separados. Esses dois picos, separados por um vale, possibilitam que o córtex sensorial detecte a presença de dois pontos de estimulação, em vez de ponto único. A capacidade do sistema sensorial, de distinguir a estimulação de dois pontos, é muito influenciada por outro mecanismo, a *inibição lateral*, como será explicado na próxima seção.

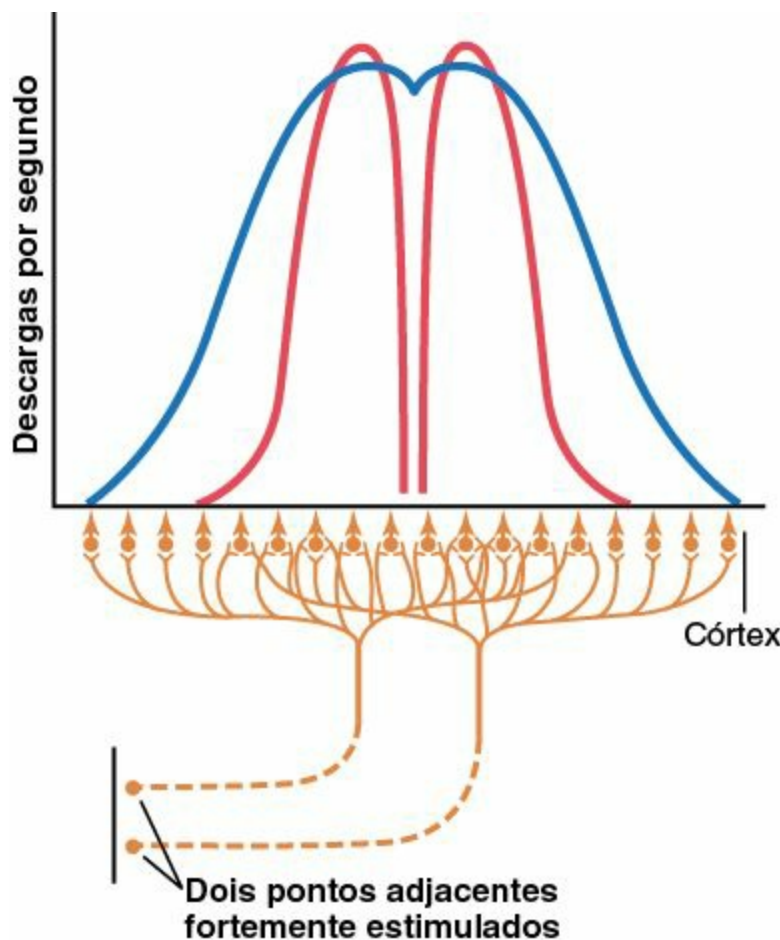



Figura 48-10. Transmissão de sinais para o córtex de dois estímulos puntiformes adjacentes. A curva azul representa o padrão de estimulação cortical sem a inibição "periférica" e as duas *curvas vermelhas* representam o padrão quando a inibição "periférica" não ocorre.

Efeito da Inibição Lateral (Também Chamada Inibição de Entorno) no Aumento do Grau de Contraste do Padrão Espacial Percebido. Como destacado no Capítulo 47, praticamente todas as vias sensoriais, quando excitadas, originam ao mesmo tempo sinais *inibitórios* laterais; esses sinais se difundem para os lados do sinal excitatório e inibem os neurônios adjacentes. Por exemplo, considere um neurônio excitado no núcleo da coluna dorsal. Além do sinal excitatório central, vias laterais curtas transmitem sinais inibitórios para os neurônios circunjacentes, isto é, esses sinais são transmitidos por meio de interneurônios adicionais que liberam neurotransmissor inibitório.

A importância da *inibição lateral* é que ela bloqueia a disseminação lateral dos sinais excitatórios e, portanto, aumenta o grau de contraste do padrão sensorial percebido no córtex cerebral.

No caso do sistema da coluna dorsal, os sinais inibitórios laterais ocorrem em todos os níveis sinápticos — por exemplo, (1) nos núcleos da coluna dorsal do bulbo; (2) nos núcleos ventrobasais do tálamo; e (3) no próprio córtex cerebral. Em cada um desses níveis, a inibição lateral ajuda a bloquear a propagação lateral do sinal excitatório. Como resultado, os picos de excitação se destacam, e grande parte da estimulação difusa circundante é bloqueada. Esse efeito é mostrado pelas duas curvas vermelhas na **Figura 48-10** em que ocorre a separação completa dos picos quando

a intensidade da inibição lateral é grande.

Transmissão das Sensações com Alterações Rápidas e Repetitivas. O sistema da coluna dorsal também é particularmente importante na transmissão de informações sensoriais que se alteram rapidamente. Com base no registro dos potenciais de ação, esse sistema pode reconhecer alterações dos estímulos que ocorram em período tão curto quanto 1/400 de um segundo.

Sensação Vibratória. Os sinais vibratórios são repetidos rapidamente e podem ser detectados como vibrações de até 700 ciclos por segundo. Os sinais vibratórios de alta frequência se originam nos corpúsculos de Pacini, na pele e nos tecidos mais profundos, porém os sinais de menor frequência (abaixo de 200 por segundo) podem também se originar nos corpúsculos de Meissner. Esses sinais são transmitidos apenas pela via da coluna dorsal. Por essa razão, a aplicação de vibrações (p. ex., com "diapasão") em diferentes partes do corpo é ferramenta importante, usada pelos neurologistas, para testar a integridade funcional das colunas dorsais.

Interpretação da Intensidade do Estímulo Sensorial

A finalidade principal da maioria das estimulações sensoriais é a de informar aos centros superiores sobre o estado do corpo e do meio ambiente. Portanto, é importante que discutamos brevemente alguns dos princípios relacionados com a transmissão da *intensidade do estímulo* sensorial para os níveis superiores do sistema nervoso.

Como é possível, para o sistema sensorial, transmitir experiências sensoriais com intensidades que variam imensamente? Por exemplo, o sistema auditivo pode detectar o sussurro mais fraco possível, porém pode também discernir os significados de som explosivo, mesmo que as intensidades sonoras dessas duas experiências variem por mais de 10 bilhões de vezes; os olhos podem detectar imagens visuais com intensidades luminosas que variam tanto quanto meio milhão de vezes; e a pele pode detectar diferenças de pressões de 10.000 até 100.000 vezes.

Como explicação parcial para esses efeitos, a **Figura 47-4**, no Capítulo anterior, mostra a relação entre o potencial receptor, produzido pelo corpúsculo de Pacini, e a intensidade do estímulo sensorial. Nas estimulações de baixa intensidade, pequenas alterações da intensidade aumentam de modo muito acentuado o potencial, enquanto nas estimulações de grande intensidade os aumentos adicionais do potencial receptor são pequenos. Assim, o corpúsculo de Pacini é capaz de medir, com precisão, *alterações* extremamente pequenas, quando os estímulos são de baixa intensidade; porém, com níveis altos de intensidade, a alteração do estímulo tem de ser muito maior para provocar a mesma quantidade de *alteração* no potencial receptor.

O mecanismo de transdução, para a detecção sonora pela cóclea do ouvido, representa outro método para distinguir as graduações de intensidade dos estímulos. Quando som estimula um ponto específico da membrana basal, o som fraco estimula apenas as células ciliadas no ponto da vibração sonora máxima. Entretanto, à medida que a intensidade sonora aumenta, muito mais células ciliadas são estimuladas em todas as direções a partir do ponto de vibração máxima. Assim, os sinais são transmitidos por quantidade progressivamente maior de fibras nervosas que é outro mecanismo pelo qual a intensidade do estímulo é transmitida ao sistema nervoso central. Esse mecanismo, além do efeito direto da intensidade do estímulo sobre a frequência de impulsos em cada fibra - nervosa, como também vários outros mecanismos, torna possível para alguns sistemas sensoriais operar com razoável fidelidade em níveis de intensidade de estímulo que variam por milhões de vezes.

Importância da Recepção Sensorial em uma Variedade de Intensidades Imensamente Ampla. Se não

fosse pela ampla faixa de detecção da intensidade dos estímulos sensoriais que podemos experienciar, os vários sistemas sensoriais operariam mais frequentemente na faixa de detecção da intensidade incorreta. Esse princípio é demonstrado pelas tentativas da maior parte das pessoas, quando fotografando com câmera, de ajustar a exposição luminosa sem usar fotômetro. Avaliando intuitivamente a intensidade luminosa, a pessoa quase sempre expõe em excesso o filme, nos dias muito claros e subexpõe o filme, no crepúsculo. Ainda, os próprios olhos das pessoas são capazes de discriminar, com muito detalhe, objetos sob luz intensa do sol ou no crepúsculo; a câmera não consegue fazer essa discriminação sem manipulação muito especial, por causa da estreita faixa crítica de intensidades luminosas necessárias para a exposição adequada do filme.

Avaliação da Intensidade do Estímulo

Princípio de Weber-Fechner — Detecção da "Proporção" da Força do Estímulo. Em meados da década de 1800, Weber, inicialmente, e, em seguida, Fechner, propuseram o princípio de que *as graduações da força do estímulo são discriminadas, aproximadamente, na proporção do logaritmo da força do estímulo*, isto é, a pessoa que já sustente peso de 30 gramas na sua mão pode detectar no limite aumento adicional de 1 grama no peso, e quando já sustenta 300 gramas, ela pode apenas detectar aumento de 10 gramas no peso. Assim, nesse caso, a *proporção* da alteração na força do estímulo, necessária para a detecção permanecer essencialmente constante, cerca de 1 para 30, que é o que o princípio logarítmico significa. Para expressar esse princípio matematicamente:

$$\text{Força do sinal interpretado} = \text{Log (Estímulo)}^{+} \text{ Constante}$$

Mais recentemente, ficou evidente que o princípio de Weber-Fechner é quantitativamente preciso apenas para as intensidades mais elevadas das experiências sensoriais visuais, auditivas e cutâneas, e pouco se aplica à maioria dos outros tipos de experiências sensoriais. Apesar disso, é interessante lembrarmos o princípio de Weber-Fechner, por enfatizar que quanto maior a intensidade sensorial experienciada, maior tem de ser a alteração adicional para que a mente a detecte.

Lei da Potência. Outra tentativa dos psicofisiologistas para encontrar boa relação matemática é a fórmula seguinte, conhecida como a *lei da potência*:

$$\text{Força do sinal interpretado} = K \times (\text{Estímulo} - k)^{y}$$

Nessa fórmula, o expoente y e as constantes K e k são diferentes para cada tipo de sensação.

Quando essa relação da lei da potência é colocada em gráfico, usando-se coordenadas logarítmicas duplas, como mostrado na **Figura 48-11**, e quando os valores quantitativos apropriados são encontrados para y, K e k, pode ser obtida relação linear entre a força do estímulo interpretado e a força real do estímulo dentro de variedade extensa para quase qualquer tipo de percepção sensorial.

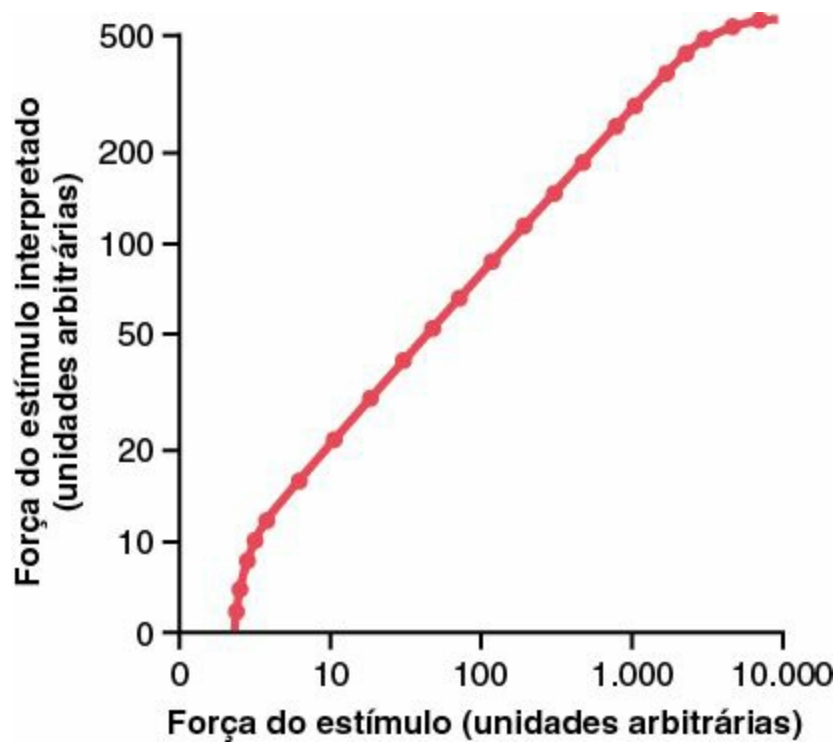



Figura 48-11. Demonstração gráfica da “lei da potência”, que expressa a relação entre a força real do estímulo e a força com que a mente o interpreta. Observe que a lei da potência não se aplica às forças de estímulo muito fracas ou muito fortes.

SENTIDOS DE POSIÇÃO

Os *sentidos de posição* são frequentemente também chamados *sentidos proprioceptivos*. Eles podem ser divididis em dois subtipos: (1) *sentido de posição estática* que significa a percepção consciente da orientação das diferentes partes do corpo relacionadas entre si; e (2) *sentido de velocidade do movimento*, também chamado *cinestesia* ou *propriocepção dinâmica*.

Receptores Sensoriais de Posição. A percepção da posição, tanto estática quanto dinâmica, depende do conhecimento dos graus de angulação de todas as articulações, em todos os planos e de suas velocidades de variação. Portanto, múltiplos tipos diferentes de receptores auxiliam a determinar a angulação articular e são usados, em conjunto, para a sensação de posição. São usados tanto receptores táteis cutâneos quanto receptores profundos, próximos das articulações. No caso dos dedos, onde receptores cutâneos existem em grande abundância, acredita-se que até metade do reconhecimento da posição seja detectada por eles. Ao contrário, na maioria das maiores articulações do corpo, os receptores profundos são mais importantes.

Para a determinação da angulação articular, nas faixas médias do movimento, entre os receptores mais importantes estão os *fusos musculares*. Eles também são extremamente importantes no auxílio do controle do movimento muscular, como veremos no Capítulo 55. Quando o ângulo da articulação está variando, alguns músculos são estirados enquanto outros não, e a informação sobre o estiramento final dos fusos é transmitida para o sistema computacional da medula espinal e das regiões superiores do sistema da coluna dorsal, para a decifração das angulações articulares.

Nos extremos da angulação articular, o estiramento dos ligamentos e dos tecidos profundos, em torno das articulações, é fator adicional importante na determinação da posição. Os tipos de terminações sensoriais usadas para isso são os corpúsculos de Pacini, as terminações de Ruffini e os receptores similares aos órgãos tendinosos de Golgi, encontrados nos tendões musculares.

Os corpúsculos de Pacini e os fusos musculares são especialmente adaptados para a detecção de altas velocidades de variação. É provável que eles sejam os principais receptores responsáveis pela detecção da velocidade do movimento.

Processamento da Informação do Sentido de Posição na Via da Coluna Dorsal–Lemnisco Medial. Com referência à **Figura 48-12**, observa-se que os *neurônios talâmicos* que respondem à rotação articular pertencem a duas categorias: (1) os maximalmente estimulados, quando a articulação está totalmente em rotação; e (2) os maximalmente estimulados quando a articulação está em rotação mínima. Assim, os sinais dos receptores articulares individuais são usados para informar o sistema nervoso central o quanto cada articulação está girada.

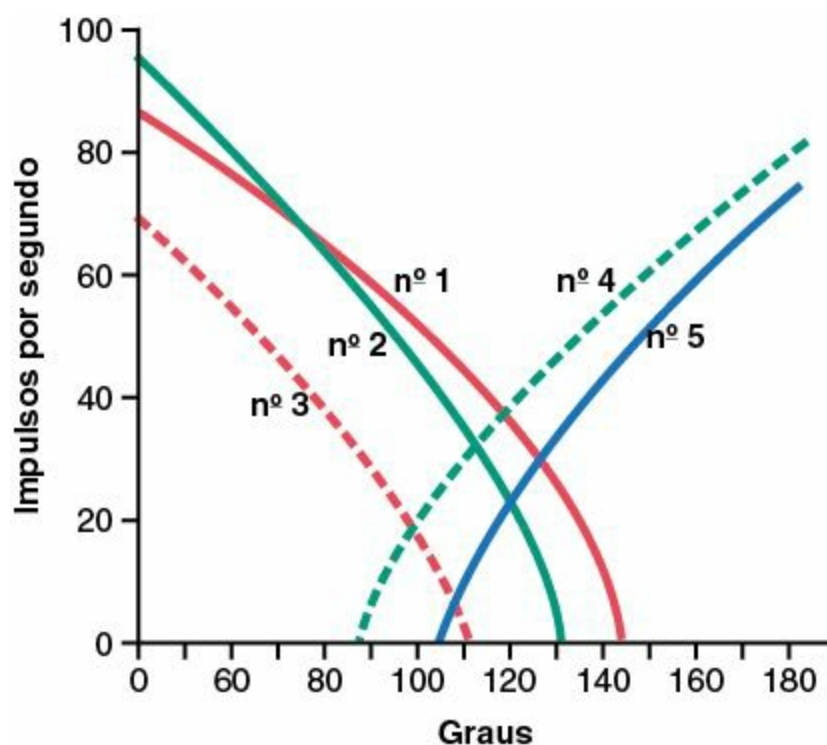



Figura 48-12. Respostas típicas de cinco neurônios talâmicos diferentes no complexo ventrobasal do tálamo, quando o joelho é movimentado por toda sua variedade de movimentos. *(Dados de Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963.)*

TRANSMISSÃO DOS SINAIS SENSORIAIS MENOS CRÍTICOS NA VIA ANTEROLATERAL

A via anterolateral para a transmissão de sinais sensoriais da medula espinal para o encéfalo, ao contrário da via da coluna dorsal, transmite sinais sensoriais que não necessitam de localização

muito precisa da fonte do sinal e que não requerem a discriminação de graduações finas da intensidade. Esses tipos de sinais incluem os de dor, calor, frio, tato grosseiro, cócegas, prurido e sensações sexuais. No Capítulo 49, as sensações de dor e de temperatura são especificamente discutidas.

Anatomia da Via Anterolateral

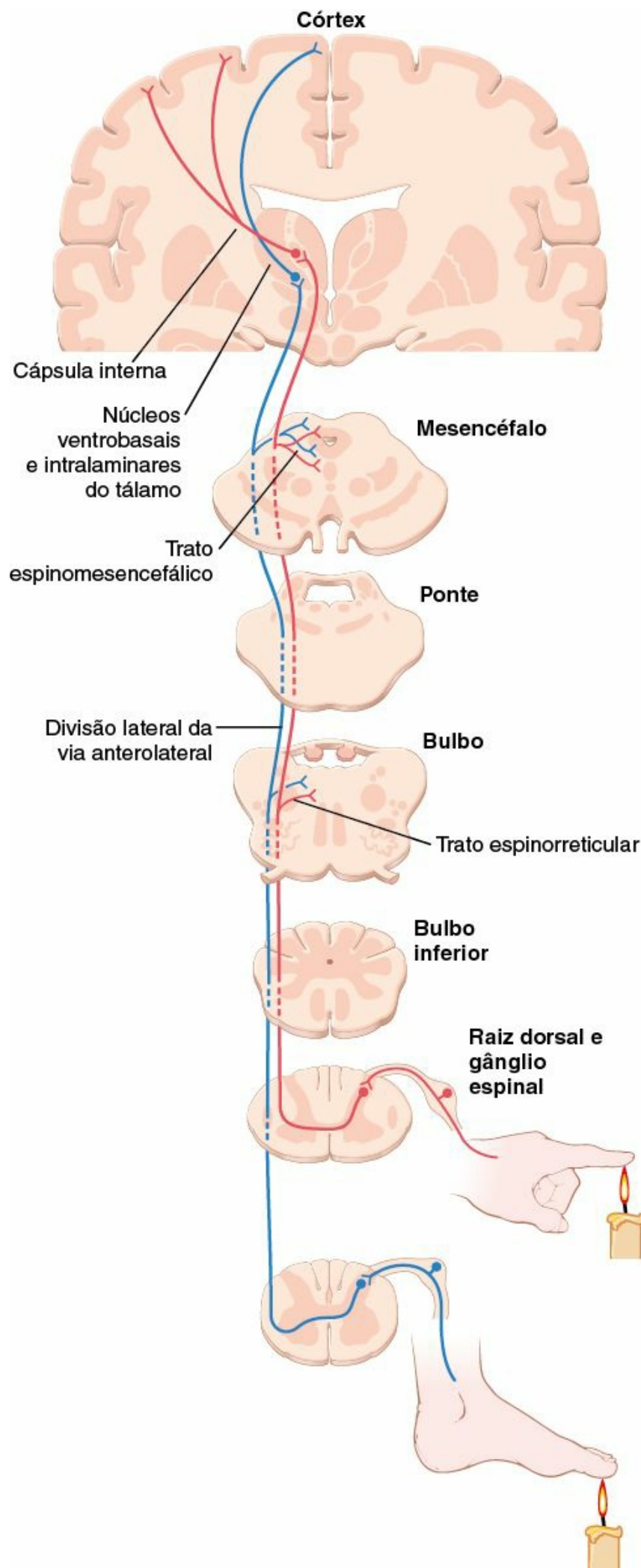
As *fibras anterolaterais da medula espinal* se originam principalmente nas lâminas I, IV, V e VI do corno dorsal (**Figura 48-2**). Essas lâminas são o local em que muitas das fibras nervosas sensoriais da raiz dorsal terminam depois de entrar na medula espinal.

Como mostrado na **Figura 48-13**, as fibras anterolaterais cruzam imediatamente na *comissura anterior* da medula espinal, para as *colunas brancas anteriores* e *laterais* do lado oposto, por onde ascendem em direção ao encéfalo, por intermédio dos *tratos espinotalâmicos anterior* e *lateral*.

A terminação superior dos dois tratos espinotalâmicos ocorre principalmente em dois locais: (1) difusamente, nos *núcleos reticulares do tronco cerebral*; e (2) em dois complexos nucleares diferentes do tálamo, o *complexo ventrobasal* e os *núcleos intralaminares*. Em geral, os sinais táteis são transmitidos principalmente para o complexo ventrobasal, terminando em algum dos mesmos núcleos talâmicos, onde os sinais táteis da coluna dorsal terminam. Daí, os sinais são transmitidos para o córtex somatossensorial com os sinais das colunas -dorsais.

Ao contrário, apenas pequena fração dos sinais de dor se projeta diretamente para o complexo ventrobasal do tálamo. Em vez disso, a maioria desses sinais termina nos núcleos reticulares do tronco cerebral, de onde partem projeções para os núcleos intralaminares do tálamo, onde os sinais de dor são processados adicionalmente, como discutidos, em detalhes, no Capítulo 49.

Córtex
Cápsula interna
Núcleos ventrobasais e intralaminares do tálamo
Mesencéfalo
Trato espinomesencefálico
Ponte
Divisão lateral da via anterolateral
Bulbo
Trato espinorreticular
Bulbo inferior
Raiz dorsal e gânglio espinal

Figura 48-13. Divisões anterior e lateral da via sensorial anterolateral.

CARACTERÍSTICAS DA TRANSMISSÃO NA VIA ANTEROLATERAL

Em geral, os mesmos princípios do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial se aplicam à transmissão na via anterolateral, exceto pelas seguintes diferenças: (1) as velocidades de transmissão são apenas de um terço a metade daquelas do sistema da coluna dorsal–lemnisco medial, variando entre 8 e 40 m/s; (2) o grau de localização espacial dos sinais é pequeno; (3) as gradações de intensidades são também menos precisas, sendo a maioria das sensibilidades detectada em 10 a 20 graduações de força, em vez de tantas quantas 100 graduações no sistema da coluna dorsal; e (4) a capacidade de transmitir sinais que se alteram e se repetem rapidamente é pequena.

Assim, é evidente que o sistema anterolateral é um tipo de sistema de transmissão mais grosseiro (bem menos discriminativo) que o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial. Ainda assim, certas modalidades de sensações são transmitidas apenas por esse sistema e não pelo sistema da coluna dorsal–lemnisco medial. Essas são as sensações de dor, temperatura, cócegas, coceira e sexuais, além do tato e da pressão não discriminativos.

Alguns Aspectos Especiais da Função Somatossensorial

Função do Tálamo na Sensação Somática

Quando o córtex somatossensorial do ser humano é destruído, a pessoa perde a maioria das sensibilidades táteis críticas, porém, leve grau de sensibilidade tátil grosseira reaparece. Portanto, deve-se considerar que o tálamo (assim como outros centros inferiores) apresenta leve capacidade de discriminar a sensação tátil, ainda que ele normalmente funcione em sua maior parte como retransmissor desse tipo de informação para o córtex.

Ao contrário, a perda do córtex somatossensorial tem pequeno efeito na percepção da sensação dolorosa e apenas moderado efeito sobre a percepção de temperatura. Portanto, o tronco cerebral, o tálamo e outras regiões basais associadas do encéfalo desempenhem papéis dominantes na discriminação dessas sensações. É interessante que essas sensações apareceram muito precocemente no desenvolvimento filogenético dos animais, enquanto as sensações táteis críticas e o córtex somatossensorial se desenvolveram mais tardiamente.

Controle Cortical da Sensibilidade Sensorial — Sinais “Corticífugos”

Além dos sinais somatossensoriais, transmitidos da periferia para o encéfalo, sinais *corticífugos* são transmitidos na direção oposta, do córtex cerebral para as estações retransmissoras sensoriais inferiores do tálamo, bulbo e medula espinal; eles controlam a intensidade da sensibilidade da aferência sensorial.

Os sinais corticífugos são quase inteiramente inibitórios, assim, quando a intensidade da aferência sensorial fica muito grande, os sinais corticífugos automaticamente diminuem a transmissão pelos núcleos de retransmissão. Esse efeito faz duas coisas: primeira, diminui a dispersão lateral dos sinais sensoriais para os neurônios adjacentes e, dessa forma, aumenta o grau de precisão do padrão do sinal. Segunda, mantém o sistema sensorial operando em faixa de sensibilidade que não seja tão baixa a ponto dos sinais serem ineficientes, nem tão alta a ponto do sistema receber informações além de sua capacidade de diferenciar os padrões sensoriais. Esse princípio do controle da sensibilidade corticífuga é usado por todos os sistemas sensoriais, não apenas pelo sistema somático, como se explica nos Capítulos subsequentes.

Campos Segmentares de Sensação — Dermátomos

Cada nervo espinal inerva um "campo segmentar" da pele, chamado *dermátomo*. Os diferentes dermátomos estão representados na **Figura 48-14**. Nessa figura, eles são mostrados como se houvesse fronteiras distintas entre os dermátomos adjacentes, o que está longe da verdade, porque existem muitas superposições de segmento para segmento.

A **Figura 48-14** mostra que a região anal do corpo se situa no dermátomo do segmento mais distal da medula, dermátomo S5. No embrião, essa é a região da cauda e a porção mais distal do corpo. As pernas se originam, embriologicamente, dos segmentos lombares e sacrais superiores (L2 até S3), em vez dos segmentos sacrais distais, o que é evidente no mapa de dermátomos. Pode-se usar o mapa de dermátomos, como o mostrado na **Figura 48-14**, para determinar o nível na medula espinal em que ocorreu lesão medular quando as sensações periféricas estão alteradas pela lesão.

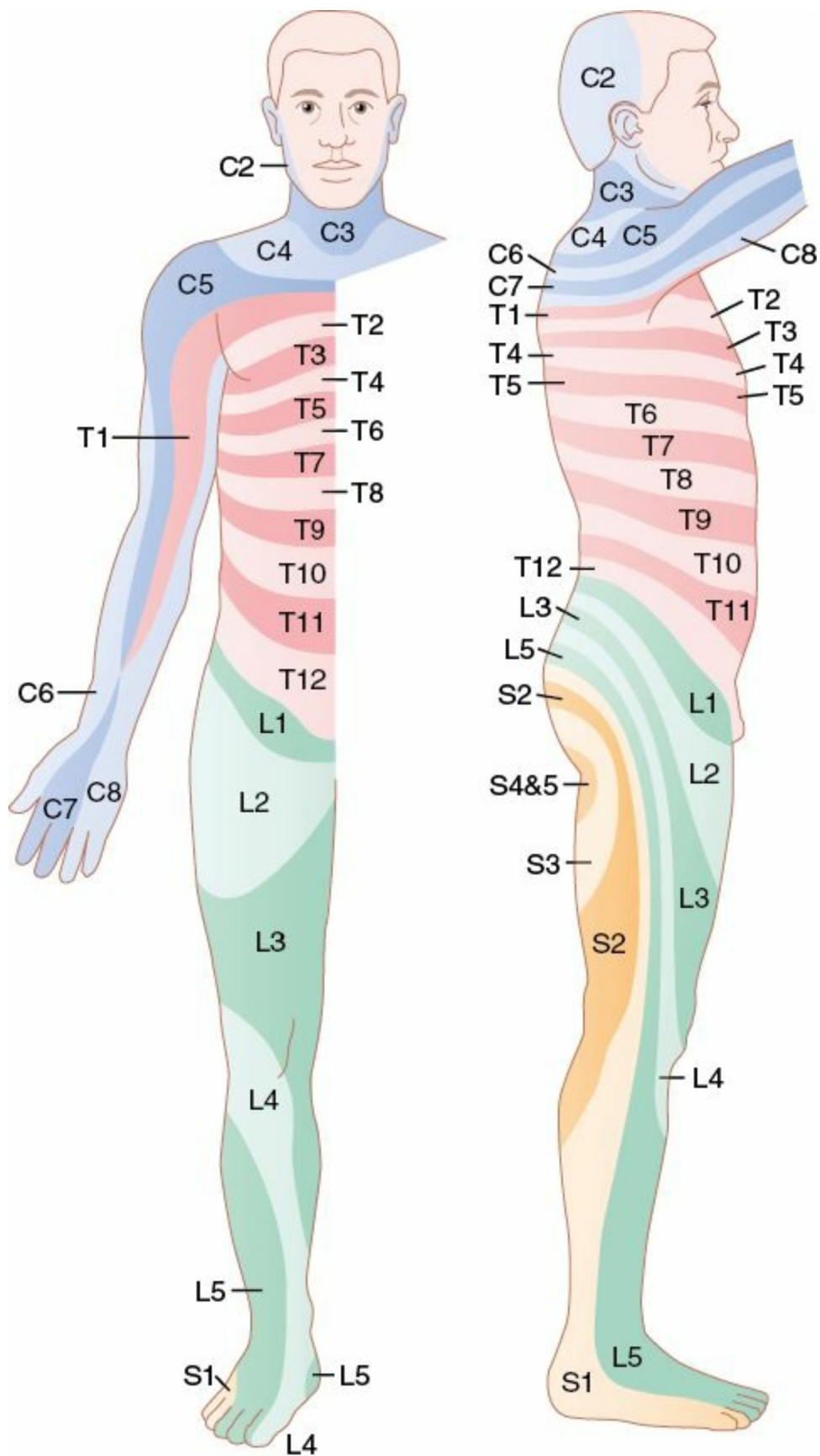



Figura 48-14. Dermátomos. *(Modificada de Grinker RR, Sahs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1966.)*

Bibliografia

Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. Neuron 79:618, 2013.

Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. Nat Neurosci 17:175, 2014.

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. Physiol Rev 81:539, 2001.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction. Nat Rev Mol Cell Biol 10:44, 2009.

Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. Nat Rev Neurosci 12:139, 2011.

Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability. J Neurophysiol 100:1160, 2008.

Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci 364:369, 2009.

Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception. Curr Opin Neurobiol 18:418, 2008.

Jeffry J, Kim S, Chen ZF: Itch signaling in the nervous system. Physiology (Bethesda) 26:286, 2011.

Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. Nat Rev Neurosci 10:345, 2009.

Kaas JH: Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. Proc Natl Acad Sci U S A 109(Suppl 1):10655, 2012.

LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. Nat Rev Neurosci 15:19, 2014.

Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition. Nat Neurosci 11:1129, 2008.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Suga N: Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. Neurosci Biobehav Rev 36:969, 2012.

Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR: Principles of sensorimotor learning. Nat Rev Neurosci 12:739, 2011.

CAPÍTULO 49

Sensações Somáticas: II. Dor, Cefaleia e Sensações Térmicas

Muitas das enfermidades do corpo causam dor. Além disso, a capacidade de diagnosticar diferentes doenças depende, em grande parte, do conhecimento médico das diversas qualidades de dor. Por esses motivos, a primeira parte deste Capítulo trata, principalmente, da dor e das bases fisiológicas de alguns fenômenos clínicos associados.

A dor ocorre sempre que os tecidos são lesionados, fazendo com que o indivíduo reaja para remover o estímulo doloroso. Mesmo atividades simples, como o ato de sentar durante longos períodos sobre os ísquios, podem causar destruição tecidual pela falta de fluxo sanguíneo para a pele comprimida pelo peso do corpo. Quando a pele fica dolorida, como o resultado de isquemia, a pessoa normalmente transfere o peso de modo subconsciente. Entretanto, uma pessoa que tenha perdido a sensação da dor, como após lesão da medula espinal, não vai sentir essa dor e consequentemente não realizará o movimento de transferência do peso. Essa situação resultará em perda e descamação total da pele nas áreas de pressão.

TIPOS DE DOR E SUAS QUALIDADES — DOR RÁPIDA E DOR LENTA

A dor é classificada em dois tipos principais: *dor rápida* e *dor lenta*. A dor rápida é sentida, dentro de 0,1 segundo, após a aplicação de estímulo doloroso, enquanto a dor lenta começa somente após 1 segundo ou mais, aumentando lentamente durante vários segundos e, algumas vezes, durante minutos. Ao longo deste Capítulo, veremos que as vias de condução para esses dois tipos de dor são

diferentes e que cada uma delas tem qualidades específicas.

A dor rápida também é descrita por meio de vários nomes alternativos, como *dor pontual*, *dor em agulhada*, *dor aguda* e *dor elétrica*. Esse tipo de dor é sentido quando a agulha é introduzida na pele, quando a pele é cortada por faca, ou quando a pele é agudamente queimada. Ela também é sentida quando a pele é submetida a choque elétrico. A dor pontual rápida não é sentida nos tecidos mais profundos do corpo.

A dor lenta também tem vários nomes, como *dor em queimação, dor persistente, dor pulsátil, dor nauseante* e *dor crônica*. Esse tipo de dor geralmente está associado à *destruição tecidual*. A dor lenta pode levar ao sofrimento prolongado e quase insuportável e pode ocorrer na pele e em quase todos os órgãos ou tecidos profundos.

RECEPTORES PARA A DOR E SUA ESTIMULAÇÃO

Os Receptores para Dor São Terminações Nervosas Livres. Os receptores para dor na pele e em outros tecidos são terminações nervosas livres. Eles existem dispersos nas camadas superficiais da *pele*, bem como em certos tecidos internos, como o *periósteo*, as *paredes das artérias*, as *superfícies articulares* e a *foice* e o *tentório* da abóbada craniana. A maioria dos outros tecidos profundos está esparsamente suprida com terminações nervosas para a dor; porém, lesões teciduais extensas podem se somar e causar dor lenta e crônica na maioria dessas áreas.

Três Tipos de Estímulos Excitam os Receptores para Dor — Mecânicos, Térmicos e Químicos. A dor pode ser desencadeada por diversos tipos de estímulos que são classificados como *estímulos dolorosos mecânicos, térmicos* e *químicos*. Em geral, a dor rápida é desencadeada por tipos de estímulos mecânicos e térmicos, enquanto a dor crônica pode ser desencadeada pelos três tipos de estímulo.

Algumas das substâncias que excitam o tipo químico de dor são: *bradicinina, serotonina, histamina, íons potássio, ácidos, acetilcolina* e *enzimas proteolíticas.* Além disso, as *prostaglandinas* e a *substância P* aumentam a sensibilidade das terminações nervosas, mas não excitam diretamente essas terminações. As substâncias químicas são, de modo especial, importantes para a estimulação do tipo de dor lenta e persistente que ocorre após lesão tecidual.

Natureza não Adaptativa dos Receptores para Dor. Ao contrário da maioria dos outros receptores do corpo, os receptores para dor se adaptam muito pouco e algumas vezes não se adaptam. De fato, em certas circunstâncias, a excitação das fibras dolorosas fica progressivamente maior, à medida que o estímulo persiste, em especial para a dor lenta persistente nauseante. Esse aumento da sensibilidade dos receptores para dor é chamado *hiperalgesia*. Pode-se compreender

prontamente a importância dessa ausência de adaptação dos receptores para dor, pois isso possibilita que a pessoa fique ciente da presença de estímulo lesivo, enquanto a dor persistir.

INTENSIDADE DO DANO TECIDUAL COMO ESTÍMULO PARA A DOR

A pessoa comum começa a sentir dor quando a pele é aquecida acima de 45°C, como demonstrado na **Figura 49-1**. Essa é também a temperatura na qual os tecidos começam a ser lesados pelo calor; na verdade, os tecidos são enfim destruídos se a temperatura permanecer acima desse nível indefinidamente. Portanto, é evidente que a dor secundária ao calor está intimamente relacionada à *intensidade em que ocorre o dano aos tecidos* e não ao dano total que já ocorreu.

A intensidade da dor também está intimamente relacionada à *intensidade do dano tecidual*, por causas diferentes do calor, como infecção bacteriana, isquemia dos tecidos, contusão dos tecidos e outras.

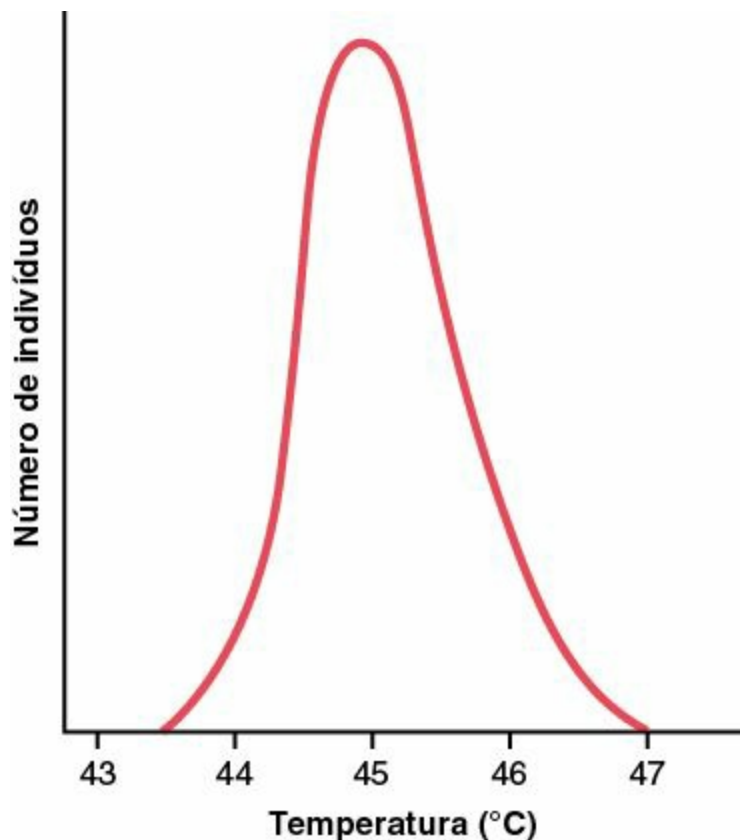



Figura 49-1. Curva de distribuição obtida de grande número de pessoas demonstrando a temperatura cutânea mínima que desencadeia dor. (*Modificada de Hardy JD: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.*)

Importância Especial dos Estímulos Dolorosos Químicos Durante o Dano Tecidual. Extratos dos tecidos lesionados podem causar dor intensa, quando são injetados sob a pele normal. A maior parte das substâncias químicas, descritas anteriormente, que excitam os receptores químicos para dor, pode ser encontrada nesses extratos. A *bradicinina* é uma substância que parece induzir a dor de modo mais acentuado do que as outras substâncias. Os pesquisadores sugeriram que a

bradicinina poderia ser a principal responsável pela indução da dor após dano tecidual. Além disso, a intensidade da dor se relaciona ao aumento local da concentração do íon potássio ou à elevação da concentração de enzimas proteolíticas, que atacam diretamente as terminações nervosas e estimulam a dor por fazer as membranas nervosas mais permeáveis aos íons.

Isquemia Tecidual como Causa da Dor. Quando o fluxo sanguíneo para um tecido é bloqueado, o tecido em geral fica muito dolorido em poucos minutos. Quanto maior for a intensidade do metabolismo desse tecido, mais rapidamente a dor aparece. Por exemplo, se o manguito de um esfigmomanômetro for colocado ao redor do braço e for inflado até a interrupção do fluxo sanguíneo, o exercício dos músculos do antebraço algumas vezes pode causar dor em 15 a 20 segundos. Na ausência de exercício muscular, a dor pode não aparecer antes de 3 a 4 minutos, mesmo que o fluxo sanguíneo para o músculo permaneça zero.

Uma das causas sugeridas para a dor, durante a isquemia, é o acúmulo de grande quantidade de ácido lático nos tecidos, formada em consequência do metabolismo anaeróbico (isto é, metabolismo sem oxigênio). Também é provável que outros agentes químicos, como a bradicinina e as enzimas proteolíticas, sejam formados nos tecidos por causa do dano celular, e que a presença desses agentes, com o ácido lático, estimule as terminações nervosas para a dor.

Espasmo Muscular como Causa da Dor. O espasmo muscular também é causa comum de dor, sendo a base de muitas síndromes clínicas dolorosas. Essa dor provavelmente resulta, em parte, do efeito direto do espasmo muscular na estimulação de receptores para dor mecanossensíveis, mas também pode resultar de efeito indireto do espasmo muscular comprimindo vasos sanguíneos e levando à isquemia. Além disso, o espasmo aumenta a intensidade do metabolismo do tecido muscular, tornando a isquemia relativa ainda maior e criando condições ideais para a liberação de substâncias químicas indutoras da dor.

VIAS DUPLAS PARA A TRANSMISSÃO DOS SINAIS DOLOROSOS AO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Apesar de todos os receptores para a dor serem terminações nervosas livres, essas terminações utilizam duas vias separadas para a transmissão de sinais dolorosos para o sistema nervoso central. As duas vias correspondem principalmente aos dois tipos de dor — uma *via para a dor pontual rápida* e uma *via para a dor lenta crônica*.

FIBRAS DOLOROSAS PERIFÉRICAS — FIBRAS “RÁPIDAS” E “LENTAS”

Os sinais dolorosos pontuais rápidos são desencadeados por estímulos mecânicos ou térmicos. Eles

são transmitidos pelos nervos periféricos para a medula espinal por meio de fibras Ad do tipo pequeno, com velocidade entre 6 e 30 m/s. Inversamente, o tipo de dor lenta crônica é desencadeado principalmente por estímulos dolorosos do tipo químico, mas, algumas vezes, por estímulos mecânicos ou térmicos persistentes. Essa dor lenta crônica é transmitida para a medula espinal por fibras tipo C, com velocidades entre 0,5 e 2 m/s.

Devido a este sistema duplo de inervação para a dor, o estímulo doloroso súbito, em geral, causa sensação dolorosa "dupla": dor pontual rápida que é transmitida para o cérebro pela via de fibras Ad, seguida, em 1 segundo ou mais, por uma dor lenta transmitida pela via das fibras C. A dor pontual avisa a pessoa rapidamente sobre o perigo e, portanto, desempenha papel importante na reação imediata do indivíduo para se afastar do estímulo doloroso. A dor lenta tende a aumentar com o passar do tempo. Essa sensação, por fim, produz dor intolerável e faz com que a pessoa continue tentando aliviar a causa da dor.

Ao entrarem na medula espinal, vindas pelas raízes espinais dorsais, as fibras da dor terminam em neurônios-relé nos cornos dorsais. Aí novamente existem dois sistemas para o processamento dos sinais dolorosos em seu caminho para o encéfalo, como demonstrado nas **Figuras 49-2** e **49-3**.

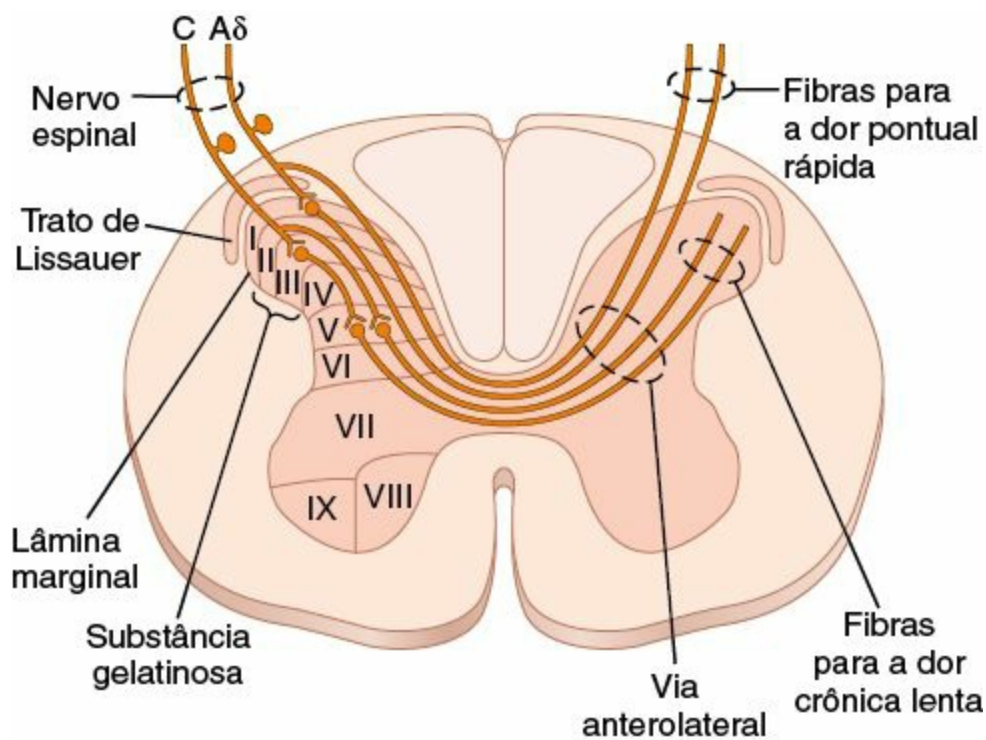



Figura 49-2. Transmissão dos sinais dolorosos "pontual rápido" e "crônico lento" para a medula espinal e por ela em direção ao encéfalo. As fibras Ad transmitem a dor rápida aguda, e as fibras C transmitem a dor lenta crônica.

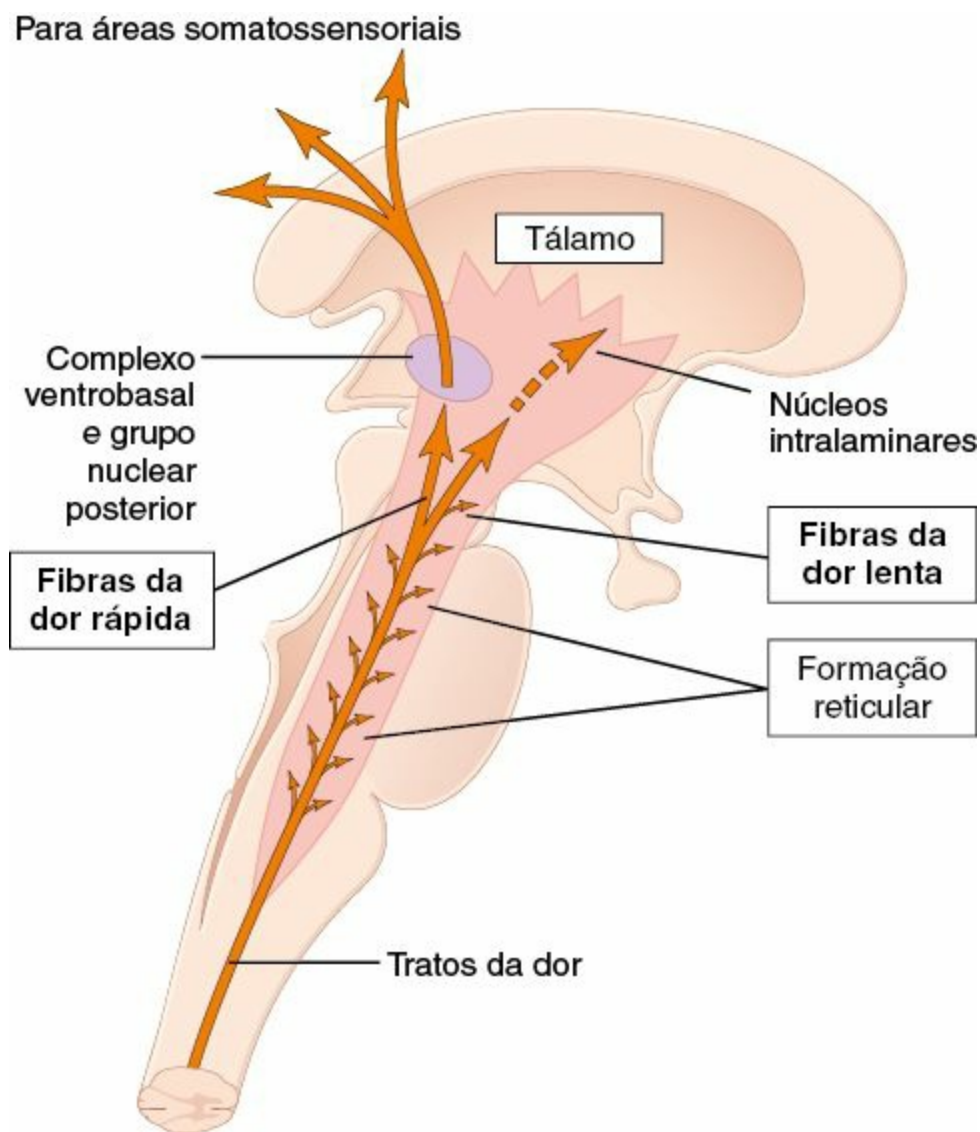



Figura 49-3. A transmissão dos sinais de dor para o tronco cerebral, tálamo e córtex cerebral por meio da *via da dor rápida* e *da via da dor lenta*.

VIAS DUPLAS PARA DOR NA MEDULA ESPINAL E NO TRONCO CEREBRAL — O TRATO NEOESPINOTALÂMICO E O TRATO PALEOESPINOTALÂMICO

Ao entrar na medula espinal, os sinais dolorosos tomam duas vias para o encéfalo, pelo (1) *trato neoespinotalâmico*; e (2) o *trato paleoespinotalâmico*.

Trato Neoespinotalâmico para Dor Rápida. As fibras dolorosas Ad do tipo rápido transmitem principalmente as dores mecânica e térmica agudas. Elas terminam, em sua maioria, na lâmina I (lâmina marginal) dos cornos dorsais, como mostrado na **Figura 49-2**, e excitam os neurônios de segunda ordem do trato neoespinotalâmico. Esses neurônios de segunda ordem dão origem às fibras longas que cruzam imediatamente para o lado oposto da medula espinal pela comissura anterior e depois ascendem para o encéfalo nas colunas anterolaterais.

Terminação do Trato Neoespinotalâmico no Tronco Cerebral e no Tálamo. Algumas

fibras do trato neoespinotalâmico terminam nas áreas reticulares do tronco cerebral, mas a maioria segue até o tálamo sem interrupção, terminando no *complexo ventrobasal* com o trato da coluna dorsal–lemnisco medial para sensações táteis, como discutido no Capítulo 48. Algumas fibras terminam também no grupo nuclear posterior do tálamo. Dessas áreas talâmicas, os sinais são transmitidos para outras áreas basais do encéfalo, bem como para o córtex somatossensorial.

Capacidade do Sistema Nervoso Central em Localizar a Dor Rápida no Corpo. A dor pontual rápida pode ser localizada com muito mais precisão nas diferentes partes do corpo do que a dor crônica lenta. Entretanto, quando somente são estimulados os receptores para dor, sem a estimulação simultânea dos receptores táteis, mesmo a dor rápida pode ser mal localizada, em geral, dentro de 10 centímetros da área estimulada. Quando os receptores táteis que excitam o sistema da coluna dorsal–lemnisco medial são estimulados simultaneamente, a localização pode ser quase exata.

Glutamato, o Provável Neurotransmissor das Fibras Dolorosas Rápidas do Tipo Ad. Acredita-se que o *glutamato* seja a substância neurotransmissora secretada nas terminações nervosas para a dor do tipo Ad da medula espinal. O glutamato é um dos transmissores excitatórios mais amplamente utilizados no sistema nervoso central, em geral com duração de ação de apenas alguns milissegundos.

Via Paleoespinotalâmica para a Transmissão da Dor Crônica Lenta. A via paleoespinotalâmica é um sistema muito mais antigo e transmite dor sobretudo por fibras periféricas crônicas lentas do tipo C, apesar de transmitir alguns sinais das fibras do tipo Ad também. Nessa via, as fibras periféricas terminam na medula espinal quase inteiramente nas lâminas II e III dos cornos dorsais, que, em conjunto, são referidas como *substância gelatinosa*, conforme mostrado na **Figura 49-2**, pelas fibras da raiz dorsal do tipo C mais laterais. Em seguida, a maior parte dos sinais passa por um ou mais neurônios de fibra curta, dentro dos cornos dorsais propriamente ditos, antes de entrar principalmente na lâmina V, também no corno dorsal. Aí, os últimos neurônios da série dão origem a axônios longos que se unem, em sua maioria, às fibras da via de dor rápida, passando primeiro pela comissura anterior para o lado oposto da medula e depois para cima, em direção do encéfalo, pela via anterolateral.

Substância P, o Provável Neurotransmissor Crônico Lento das Terminações Nervosas do Tipo C. Pesquisas sugerem que os terminais de fibras para dor do tipo C que entram na medula espinal liberam tanto o neurotransmissor glutamato quanto a substância P. O glutamato atua instantaneamente e persiste apenas por alguns milissegundos. A substância P é liberada muito mais lentamente, com sua concentração aumentando em período de segundos ou mesmo minutos. De fato, foi sugerido que a sensação “dupla” de dor, sentida após agulhada, resulte parcialmente do fato do

neurotransmissor glutamato gerar sensação de dor rápida, enquanto o neurotransmissor substância P gera sensação mais duradoura. A despeito de detalhes ainda não conhecidos, parece claro que o glutamato é o neurotransmissor mais envolvido na transmissão da dor rápida para o sistema nervoso central, e a substância P está relacionada à dor crônica lenta.

Projeção da Via Paleoespinotalâmica (Sinais Dolorosos Crônicos Lentos) para o Tronco Cerebral e o Tálamo. A via paleoespinotalâmica crônica lenta termina, de modo difuso, no tronco cerebral, na grande área sombreada mostrada na **Figura 49-3**. Somente entre um décimo e um quarto das fibras ascende até o tálamo. A maioria das fibras termina em uma entre três áreas: (1) nos *núcleos reticulares* do bulbo, da ponte e do mesencéfalo; (2) na *área tectal* do mesencéfalo profundamente até os colículos superior e inferior; ou (3) na *região cinzenta periaquedutal*, que circunda o aqueduto de Sylvius. Essas regiões basais do encéfalo parecem ser importantes para o tipo de sofrimento da dor, pois animais cujos cérebros foram seccionados acima do mesencéfalo, para bloquear os sinais de dor que chegam ao cérebro, ainda demonstram evidências inegáveis de sofrimento quando qualquer parte do corpo é traumatizada. De áreas do tronco cerebral, vários neurônios de fibras curtas transmitem sinais ascendentes da dor pelos núcleos intralaminar e ventrolateral do tálamo e em direção de certas regiões do hipotálamo e outras regiões basais do encéfalo.

Capacidade Fraca do Sistema Nervoso de Localizar Precisamente a Fonte de Dor Transmitida pela Via Crônica Lenta. A localização da dor transmitida pela via paleoespinotalâmica é imprecisa. Por exemplo, a dor crônica lenta em geral só pode ser localizada em uma parte principal do corpo, como no braço ou na perna, mas não em ponto específico do braço ou da perna. Isso se deve à conectividade multissináptica difusa dessa via. Esse fenômeno explica porque os pacientes, em geral, têm sérias dificuldades em localizar a fonte de alguns tipos de dor crônica.

Função da Formação Reticular, Tálamo e Córtex Cerebral na Avaliação da Dor. A remoção completa das áreas somatossensoriais do córtex cerebral não evita a percepção da dor. Portanto, é provável que os impulsos dolorosos que cheguem à formação reticular do tronco cerebral, do tálamo e outras regiões inferiores do encéfalo causem percepção consciente de dor. Isso não significa que o córtex cerebral não tenha relação com a avaliação normal da dor; o estímulo elétrico das áreas somatossensoriais corticais faz com que o ser humano perceba dor leve em cerca de 3% dos pontos estimulados. Entretanto, acredita-se que o córtex desempenhe papel especialmente importante na interpretação da qualidade da dor, mesmo que a percepção da dor seja função principalmente dos centros inferiores.

Capacidade Especial dos Sinais Dolorosos em Desencadear uma Excitabilidade Geral do Cérebro. A estimulação elétrica das *áreas reticulares do tronco cerebral* e dos *núcleos intralaminares do tálamo*, áreas onde terminam os sinais da dor lenta, tem forte efeito de alerta sobre a atividade neural de todo o encéfalo. De fato, essas duas áreas constituem parte do principal "sistema de alerta", que será discutido no Capítulo 60. Isso explica porque é quase impossível para a pessoa dormir nos casos de dor grave.

Interrupção Cirúrgica das Vias Dolorosas. Quando a pessoa apresenta dor grave e intratável (algumas vezes, resultante de câncer de disseminação rápida), é necessário aliviar a dor. Para proporcionar alívio da dor, as vias neurais da dor podem ser cortadas em um entre vários pontos. Se a dor se localizar na parte inferior do corpo, a *cordotomia*, na região torácica da medula espinal, em geral alivia a dor durante algumas semanas ou meses. Para realizar uma cordotomia, a medula espinal, no lado oposto ao da dor, é parcialmente cortada em seu *quadrante anterolateral* para interromper a via sensorial anterolateral.

A cordotomia nem sempre é bem-sucedida no alívio da dor por dois motivos. Primeiro, muitas fibras dolorosas, da parte superior do corpo, não cruzam para o lado oposto da medula espinal até que tenham atingido o encéfalo, de modo que a cordotomia não transecciona essas fibras. Segundo, a dor com frequência retorna vários meses depois, em parte, como resultado da sensibilização de outras vias que normalmente são muito fracas para serem eficientes (p. ex., vias esparsas na medula espinal dorsolateral). Outro procedimento cirúrgico experimental para aliviar a dor é a cauterização de áreas dolorosas específicas nos núcleos intralaminares no tálamo, o que geralmente alivia os tipos de dor crônica, mantendo intacta a avaliação da dor "aguda", importante mecanismo protetor.

Sistema da supressão da dor (analgesia) no cérebro e na coluna vertebral

O grau de reação da pessoa à dor varia muito. Essa variação resulta, parcialmente, da capacidade do próprio encéfalo de suprimir as aferências de sinais dolorosos para o sistema nervoso, pela ativação do sistema de controle de dor, chamado *sistema da analgesia*.

O sistema da analgesia mostrado na **Figura 49-4** consiste em três grandes componentes: (1) as áreas *periventricular e da substância cinzenta periaquedutal* do mesencéfalo e região superior da ponte que circundam o aqueduto de Sylvius e porções do terceiro e do quarto ventrículo. Os neurônios dessas áreas enviam sinais para; (2) *o núcleo magno da rafe*, delgado núcleo da linha média, localizado nas regiões inferior da ponte e superior do bulbo, e o *núcleo reticular paragigantocelular*, localizado lateralmente no bulbo. Desses núcleos, os sinais de segunda ordem são transmitidos pelas colunas dorsolaterais da medula espinal; para (3) o *complexo inibitório da*

dor localizado nos cornos dorsais da medula espinal. Nesse ponto, os sinais de analgesia podem bloquear a dor antes de ela ser transmitida para o encéfalo.

A estimulação elétrica, tanto na área cinzenta periaquedutal quanto no núcleo magno da rafe, pode suprimir muitos sinais de dor fortes que entram pelas raízes espinais dorsais. Além disso, a estimulação de áreas encefálicas, ainda mais altas, que excitam a substância cinzenta periaquedutal, também pode suprimir a dor. Algumas dessas áreas são (1) os *núcleos periventriculares do hipotálamo*, localizados na região adjacente ao terceiro ventrículo; e (2) em menor grau, o *fascículo prosencefálico medial*, também no hipotálamo.

Vários neurotransmissores estão envolvidos no sistema da analgesia; em especial, destacam-se a *encefalina* e a *serotonina.* Muitas fibras nervosas, derivadas dos núcleos periventriculares e da substância cinzenta periaquedutal, secretam encefalina por suas terminações. Assim, como mostrado na **Figura 49-4**, as terminações de várias fibras, no núcleo magno da rafe, liberam encefalina quando estimuladas.

As fibras que se originam nessa área enviam sinais aos cornos dorsais da medula espinal para a secreção de serotonina em suas terminações. A serotonina faz com que os neurônios locais da medula também secretem encefalina. Acredita-se que a encefalina cause as *inibições pré-sináptica* e *pós-sináptica* das fibras de dor, os aferentes dos tipos C e Ad, em suas sinapses nos cornos dorsais.

Assim, o sistema da analgesia pode bloquear os sinais dolorosos, no ponto de entrada inicial para a medula espinal. De fato, ele também pode bloquear muitos reflexos locais da medula espinal que resultem de sinais dolorosos, especialmente os reflexos de retirada, descritos noCapítulo 55.

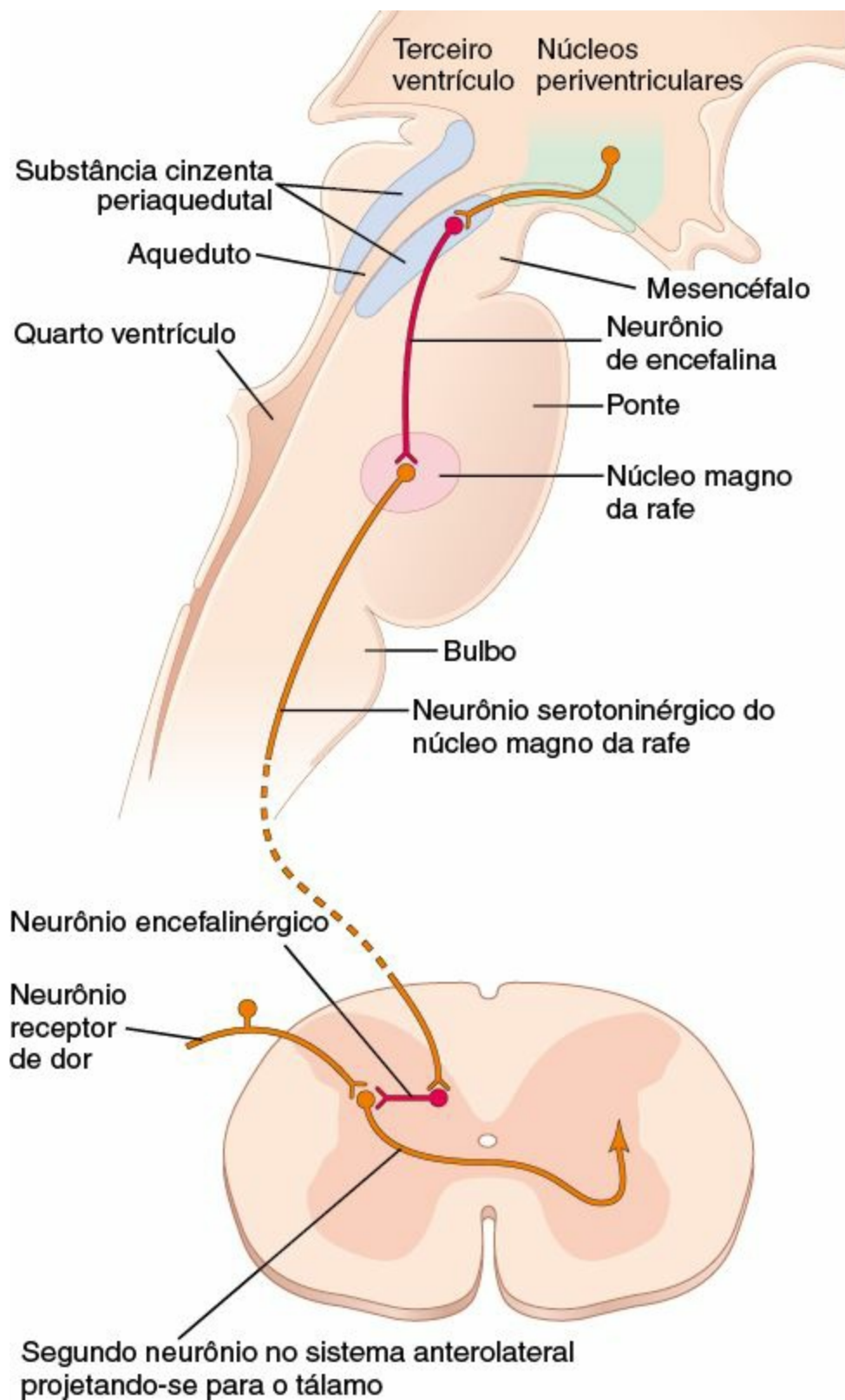



Figura 49-4. Sistema da analgesia encefálico e espinal, mostrando (1) a inibição dos sinais dolorosos aferentes a nível medular e (2) a presença de *neurônios secretores de encefalina* que suprimem os sinais de dor, tanto na medula espinal quanto no tronco cerebral.

SISTEMA OPIOIDE DO CÉREBRO — ENDORFINAS E ENCEFALINAS

Há mais de 45 anos, foi descoberto que a injeção de diminutas quantidades de morfina, tanto no núcleo periventricular, ao redor do terceiro ventrículo, quanto na substância cinzenta periaquedutal do tronco cerebral, causa grau extremo de analgesia. Em estudos subsequentes, observou-se que

agentes semelhantes à morfina, principalmente os opioides, atuam em vários outros pontos do sistema da analgesia, incluindo os cornos dorsais da medula espinal. Como muitos fármacos que alteram a excitabilidade dos neurônios o fazem pela ação sobre os receptores sinápticos, foi considerado que os "receptores para morfina" do sistema da analgesia deveriam ser os receptores para algum tipo de neurotransmissor semelhante à morfina que fosse naturalmente secretado pelo sistema nervoso. Portanto, extensa pesquisa foi realizada à procura do opioide natural do sistema nervoso. Aproximadamente, uma dúzia dessas substâncias opioides é encontrada em diferentes pontos do sistema nervoso. Todas elas são produtos da degradação de três grandes moléculas proteicas: *pró-opiomelanocortina, proencefalina* e *prodinorfina*. Entre as mais importantes dessas substâncias opioides estão a b-*endorfina*, a *metencefalina*, a *leuencefalina* e a *dinorfina*.

As duas encefalinas são encontradas no tronco cerebral e na medula espinal, nas porções do sistema da analgesia descrito anteriormente, e a b-endorfina está presente tanto no hipotálamo quanto na hipófise. A dinorfina se encontra principalmente nas mesmas regiões em que ocorrem as encefalinas, mas em quantidades muito menores.

Assim, apesar de os detalhes do sistema opioide do cérebro ainda não serem completamente compreendidos, a *ativação do sistema da analgesia*, pelos sinais neurais que entram na substância cinzenta periaquedutal e na área periventricular, ou a *inativação das vias da dor* por fármacos semelhantes à morfina podem suprimir, quase totalmente, muitos sinais dolorosos provenientes dos nervos periféricos.

Inibição da Transmissão da Dor por Sinais Sensoriais Táteis Simultâneos

Outro evento importante na saga do controle da dor foi a descoberta de que a estimulação das grandes fibras sensoriais do tipo Ab originada nos receptores táteis periféricos pode reduzir a transmissão dos sinais da dor originados da mesma área corporal. Esse efeito, presumivelmente, resulta da inibição lateral local na medula espinal. Esse fato explica porque manobras simples, como a massagem da pele próxima às áreas dolorosas, em geral, são eficazes no alívio da dor e, com muita probabilidade, também explica porque linimentos geralmente são utilizados para aliviar a dor.

Esse mecanismo e a excitação psicogênica simultânea do sistema da analgesia central, provavelmente, também são a base do alívio da dor obtido pela *acupuntura*.

Tratamento da Dor por Estimulação Elétrica

Vários procedimentos clínicos foram desenvolvidos para a supressão da dor por meio da utilização de estimulação elétrica. Eletródios estimuladores são colocados em áreas selecionadas da pele ou, ocasionalmente, implantados sobre a medula espinal, supostos estimulantes das colunas sensoriais dorsais.

Em alguns pacientes, eletródios podem ser colocados, estereotaxicamente, em núcleos intralaminares do tálamo apropriados ou nas áreas periventricular ou periaquedutal do diencéfalo. O paciente pode controlar pessoalmente o grau de estimulação. Alívio enorme já foi registrado em alguns casos. Além disso, foi registrado que o alívio da dor pode durar até 24 horas, após somente alguns minutos de estímulo.

DOR REFERIDA

Frequentemente, a pessoa sente dor em uma parte do corpo que fica distante do tecido causador da dor. Essa é a chamada *dor referida*. Por exemplo, a dor em órgãos viscerais geralmente é referida à área na superfície do corpo. O conhecimento dos diferentes tipos de dor referida é importante para o diagnóstico clínico, pois em várias doenças viscerais o único sinal clínico é a dor referida.

Mecanismo da Dor Referida. A **Figura 49-5** mostra o provável mecanismo por meio do qual grande parte da dor é referida. Na figura, ramos das fibras para a dor visceral fazem sinapse na medula espinal, nos mesmos neurônios de segunda ordem (1 e 2) que recebem os sinais dolorosos da pele. Quando as fibras viscerais para a dor são estimuladas, os sinais dolorosos das vísceras são conduzidos pelo menos por alguns dos mesmos neurônios que conduzem os sinais dolorosos da pele, e a pessoa tem a impressão de que as sensações se originam na pele.

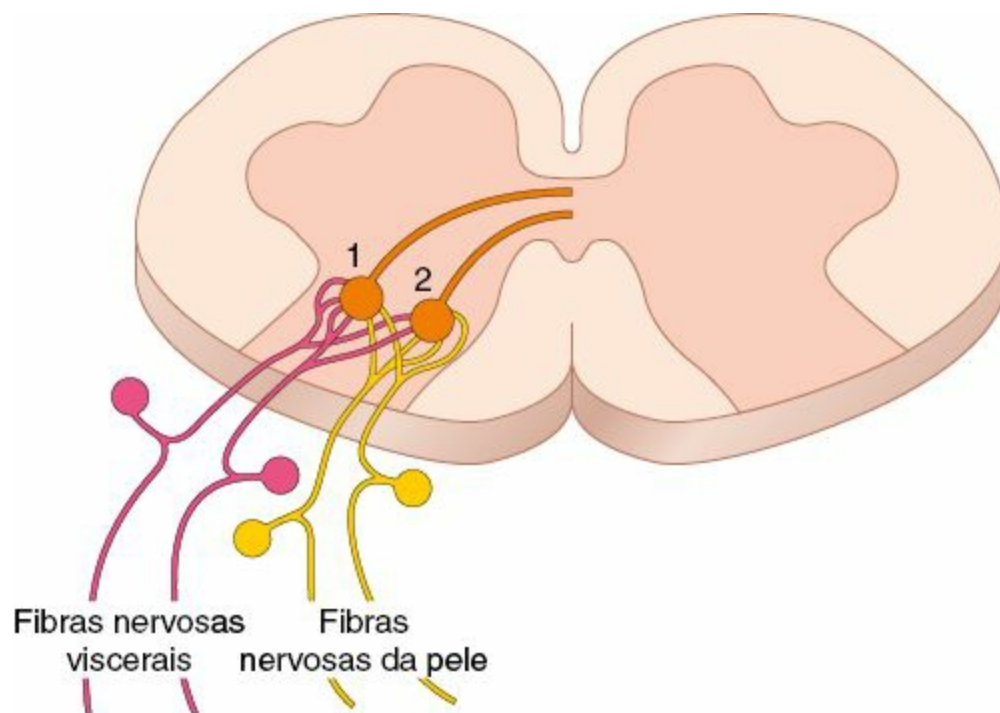



Figura 49-5. Mecanismo da dor referida e hiperalgesia referida. Os neurônios 1 e 2 recebem sinais de dor da pele e das vísceras.

DOR VISCERAL

A dor originada das diferentes vísceras do abdome e do tórax é um dos poucos critérios que podem ser utilizados para o diagnóstico de inflamação visceral, doença visceral infecciosa e outros males viscerais. Geralmente, as vísceras têm receptores sensoriais exclusivos para a dor. Além disso, a dor visceral difere da dor superficial em vários aspectos importantes.

Uma das diferenças mais importantes entre a dor superficial e a dor visceral é que os danos viscerais muito localizados raramente causam dor grave. Por exemplo, cirurgião pode dividir as alças intestinais em duas partes em paciente consciente, sem causar dor significativa. Inversamente,

qualquer estímulo que ocasione *estimulação difusa das terminações nervosas para a dor* na víscera causa dor que pode ser grave. Por exemplo, a isquemia, provocada pela oclusão do suprimento sanguíneo para grande área dos intestinos, estimula várias fibras dolorosas difusas ao mesmo tempo, podendo resultar em dor extrema.

Causas da Dor Visceral Verdadeira

Qualquer estímulo que excite as terminações nervosas para a dor, em áreas difusas das vísceras, pode causar dor visceral. Esses estímulos incluem isquemia do tecido visceral, lesão química das superfícies das vísceras, espasmo da musculatura lisa de víscera oca, distensão excessiva de víscera oca e distensão do tecido conjuntivo que circunda ou é localizado na víscera. Essencialmente, qualquer dor que se origine nas cavidades torácica ou abdominal é transmitida pelas fibras delgadas do tipo C e, portanto, só podem transmitir o tipo crônico-persistente de dor.

Isquemia. A isquemia causa dor visceral da mesma forma que causa dor em outros tecidos, presumivelmente, devido à formação de produtos finais metabólicos ácidos ou produtos degenerativos dos tecidos, como a bradicinina, enzimas proteolíticas ou outras que estimulem as terminações nervosas para dor.

Estímulos Químicos. Algumas vezes, substâncias nocivas escapam do trato gastrointestinal para a cavidade peritoneal. Por exemplo, o suco gástrico ácido proteolítico pode escapar por úlcera gástrica ou duodenal perfurada. Esse suco causa digestão disseminada do peritônio visceral, estimulando amplas áreas de fibras dolorosas. A dor costuma ser é excruciante e grave.

Espasmo de Víscera Oca. O espasmo de porção da alça intestinal, da vesícula biliar, do ducto biliar, do ureter ou de qualquer outra víscera oca pode causar dor, possivelmente, pela estimulação mecânica das terminações nervosas da dor. Outra possibilidade é a de que o espasmo pode acarretar diminuição do fluxo sanguíneo para o músculo, o que combinado com o aumento das necessidades metabólicas do músculo para nutrientes, causa dor grave.

Em geral, a dor de víscera espástica ocorre na forma de *cólicas*, com a dor chegando a alto grau de gravidade e depois diminuindo. Esse processo continua de modo intermitente, uma vez a cada poucos minutos. Os ciclos intermitentes resultam de períodos de contração da musculatura lisa. Por exemplo, a cólica surge toda vez que a onda peristáltica percorre a alça intestinal excessivamente excitável. Essa dor do tipo cólica frequentemente ocorre em pessoas com apendicite, gastroenterite, constipação, menstruação, parto, doenças da vesícula biliar ou obstrução ureteral.

Distensão Excessiva de Víscera Oca. O preenchimento excessivo de víscera oca também pode resultar em dor, presumivelmente, devido à distensão excessiva dos tecidos propriamente ditos. A distensão excessiva também pode interromper os vasos sanguíneos que circundam a víscera ou que passam por sua parede, talvez promovendo dor isquêmica.

Vísceras Insensíveis. Poucas áreas viscerais são quase completamente insensíveis à dor de qualquer tipo. Elas incluem o parênquima do fígado e os alvéolos pulmonares. Por sua vez, a *cápsula* hepática é extremamente sensível tanto ao trauma direto quanto à sua distensão, e os *ductos biliares* também são sensíveis à dor. Nos pulmões, embora os alvéolos sejam insensíveis, tanto os *brônquios* quanto a *pleura parietal* são bastante sensíveis à dor.

"DOR PARIETAL" CAUSADA POR DOENÇA VISCERAL

Quando a doença afeta a víscera, o processo doloroso geralmente se dissemina para o peritônio, a pleura ou o pericárdio parietal. Essas superfícies parietais, como a pele, são supridas com extensa

inervação dolorosa, originada nos nervos espinais periféricos. Portanto, a dor da parede parietal sobre a víscera é, muitas vezes, aguda. Exemplo pode enfatizar a diferença entre essa dor e a dor visceral verdadeira: incisão do peritônio *parietal* é muito dolorosa, enquanto incisão similar do peritônio visceral ou da parede intestinal pode não ser muito dolorosa ou até mesmo ser indolor.

LOCALIZAÇÃO DA DOR VISCERAL — VIAS DE TRANSMISSÃO DA DOR "VISCERAL" E DA DOR "PARIETAL"

A dor oriunda de diferentes vísceras frequentemente é difícil de localizar, por inúmeras razões. Primeiro, o sistema nervoso do paciente não reconhece de experiência anterior, a existência dos diferentes órgãos internos; portanto, qualquer dor que se origine internamente pode apenas ser localizada com imprecisão. Segundo, as sensações do abdome e do tórax são transmitidas por meio das duas vias para o sistema nervoso central — a *via visceral verdadeira* e a *via parietal*. A dor visceral verdadeira é transmitida pelas fibras sensoriais para dor, nos feixes nervosos autônomos, e as sensações são *referidas* para as áreas da superfície do corpo, geralmente longe do órgão doloroso. Inversamente, as sensações parietais são conduzidas *diretamente* para os nervos espinais locais do peritônio parietal, da pleura ou do pericárdio, e essas sensações geralmente se *localizam diretamente sobre a área dolorosa*.

Localização da Dor Referida Transmitida Através de Vias Viscerais. Quando a dor visceral é referida para a superfície do corpo, a pessoa, em geral, a localiza no segmento dermatômico de origem do órgão visceral no embrião, e não necessariamente no local atual do órgão visceral. Por exemplo, o coração se origina do dermátomo do pescoço e da região superior do tórax, assim as fibras para a dor visceral do coração cursam de forma ascendente ao longo dos nervos simpáticos sensoriais e entram na medula espinal entre os segmentos C-3 e T-5. Portanto, como mostrado na **Figura 49-6**, a dor cardíaca é referida ao lado do pescoço, sobre o ombro, sobre os músculos peitorais, ao longo do braço e na área subesternal da região superior do tórax. Essas são as áreas da superfície corporal que enviam suas próprias fibras nervosas somatossensoriais para os segmentos C-3 a T-5 da medula espinal. Em geral, a dor se localiza no lado esquerdo, porque o lado esquerdo do coração está envolvido, com maior frequência, na doença coronariana.

O estômago se origina, aproximadamente, entre o sétimo e o nono segmento torácico do embrião. Portanto, a dor do estômago é referida ao epigástrio anterior acima do umbigo, que é a área de superfície do corpo suprida pelos segmentos torácicos de sete a nove. A **Figura 49-6** mostra várias outras áreas de superfície em que a dor visceral de outros órgãos é referida, representando em geral as áreas no embrião, das quais os respectivos órgãos se originaram.

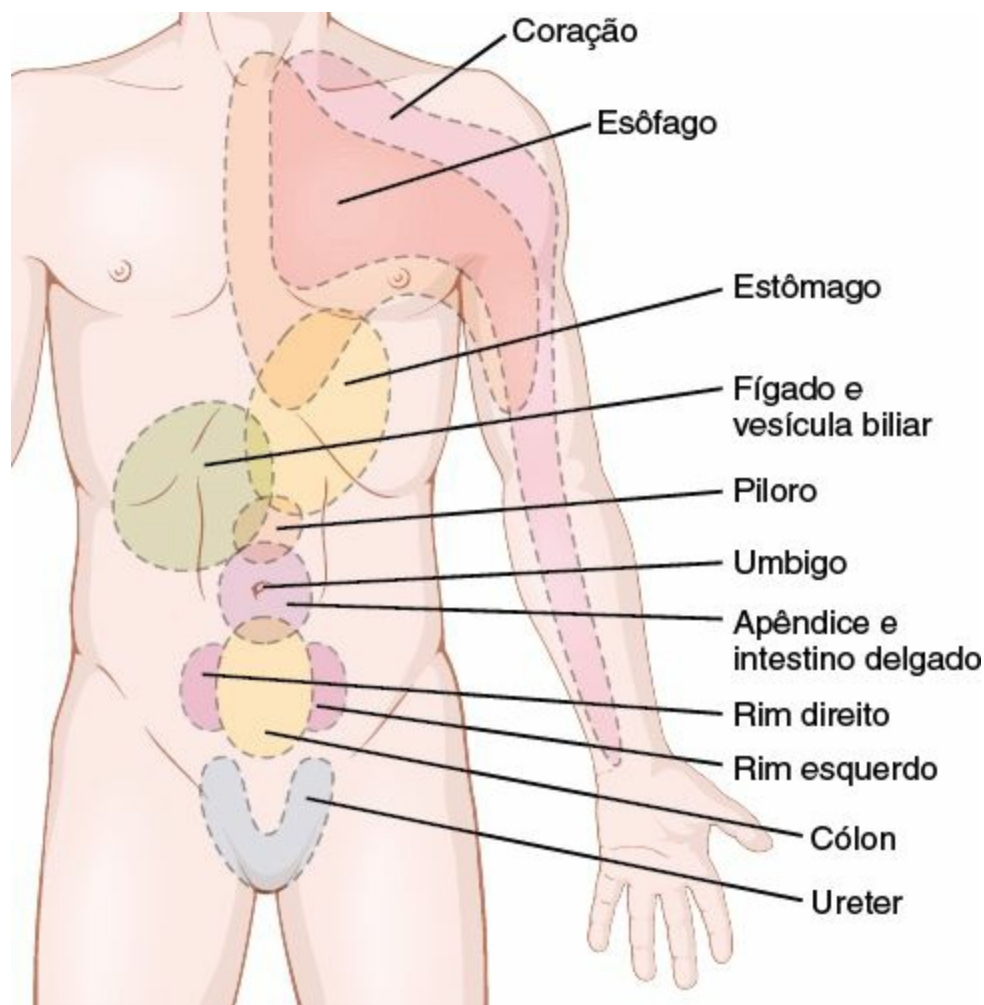



Figura 49-6. Áreas de superfície da dor referida, oriunda de diferentes órgãos viscerais.

Via Parietal para a Transmissão da Dor Abdominal e Torácica. A dor oriunda de vísceras frequentemente se localiza em duas áreas na superfície do corpo ao mesmo tempo, por causa da dupla transmissão da dor pela via visceral referida e a via parietal direta. Dessa forma, a **Figura 49-7** mostra a dupla transmissão oriunda de apêndice inflamado. Os impulsos dolorosos passam inicialmente do apêndice por fibras dolorosas viscerais, localizadas nos fascículos nervosos simpáticos, seguindo para a medula espinal no nível de T-10 ou T-11; essa dor é referida para área ao redor do umbigo e é do tipo persistente e espasmódica. Os impulsos dolorosos, geralmente, se originam no peritônio parietal, onde o apêndice inflamado toca ou está aderido à parede abdominal. Esses impulsos causam dor do tipo pontual diretamente sobre o peritônio irritado, no quadrante inferior direito do abdome.

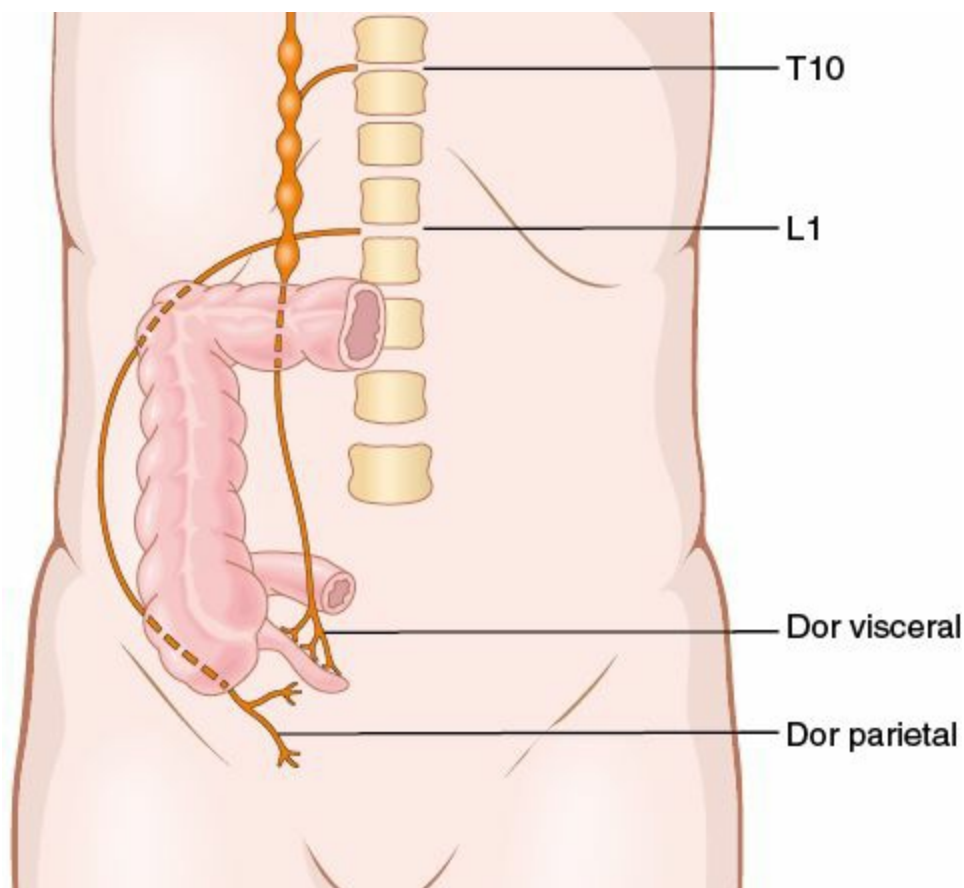



Figura 49-7. Transmissão visceral e parietal dos sinais dolorosos oriundos do apêndice.

Algumas Anormalidades Clínicas da Dor e Outras Sensações Somáticas

Hiperalgesia: hipersensibilidade à dor

A via nervosa para a dor algumas vezes se torna excessivamente excitável, que leva à *hiperalgesia*. As causas possíveis da hiperalgesia são (1) sensibilidade excessiva dos receptores para dor que é chamada *hiperalgesia primária;* e (2) facilitação da transmissão sensorial, que é chamada *hiperalgesia secundária*.

Exemplo de hiperalgesia primária é a sensibilidade extrema da pele queimada pelo sol que resulta da sensibilização das terminações dolorosas da pele, pelos produtos liberados pelos tecidos que foram queimados — talvez histamina, prostaglandinas ou outros. A hiperalgesia secundária frequentemente resulta de lesões na medula espinal ou no tálamo. Várias dessas lesões serão discutidas nas seções subsequentes.

Herpes-Zóster (Cobreiro)

Ocasionalmente, o *herpes-vírus* infecta um gânglio da raiz dorsal. Essa infeção causa dor forte no segmento dermatômico suprido pelo gânglio, desencadeando tipo de dor segmentar que circunda em faixa o hemicorpo. A doença é chamada *herpes-zóster* ou "cobreiro", devido às erupções cutâneas que geralmente surgem.

A causa da dor presumivelmente é a infecção pelo vírus dos neurônios para dor no gânglio da raiz dorsal. Além de causar dor, o vírus é conduzido pelo fluxo citoplasmático neuronal pelos axônios periféricos até suas origens cutâneas. Aí, o vírus produz exantema que forma vesículas em poucos dias, e todos esses fenômenos ocorrem dentro da área dermatomérica suprida pela raiz dorsal infectada.

Tique Doloroso

Ocasionalmente dor lancinante ou latejante ocorre, em algumas pessoas, em um dos lados da face, na área de distribuição sensorial (ou parte da área) do quinto ou do nono nervo craniano; esse fenômeno é chamado *tique doloroso* (ou *neuralgia do trigêmeo* ou *neuralgia do glossofaríngeo*). A dor é semelhante a súbitos choques elétricos e pode aparecer durante apenas alguns segundos por vez ou ser quase contínua. Em geral, é

desencadeada por áreas disparadoras excessivamente sensíveis na superfície da face, na boca ou na orofaringe — quase sempre por meio de estímulo mecanorreceptor em vez de por estímulo doloroso. Por exemplo, quando o paciente deglute um bolo alimentar e o alimento toca a tonsila, isso pode desencadear dor grave e lancinante na porção mandibular do quinto nervo.

A dor do tique doloroso geralmente pode ser bloqueada pelo corte cirúrgico do nervo periférico que inerva a área hipersensível. A porção sensorial do quinto nervo, em geral, é seccionada imediatamente após entrar no crânio, onde as raízes motoras e sensoriais do quinto nervo se separam, de modo que as porções motoras que são necessárias para vários movimentos da mandíbula podem ser preservadas enquanto os elementos sensoriais são destruídos. Essa operação deixa o lado da face anestesiado, o que pode ser incômodo. Além disso, algumas vezes a cirurgia é malsucedida, indicando que a lesão que causa a dor pode estar localizada no núcleo sensorial do tronco cerebral e não nos nervos periféricos.

Síndrome de Brown-Séquard

Se a medula espinal for completamente transeccionada, todas as sensações e funções motoras distais ao segmento da transecção serão bloqueadas, mas, se a medula espinal for seccionada em apenas um dos lados, ocorrerá a *síndrome de Brown-Séquard*. Os efeitos dessa transecção podem ser previstos conhecendo-se os tratos de fibras medulares mostrados na **Figura 49-8**. Todas as funções motoras são bloqueadas no lado da transecção em todos os segmentos abaixo do nível da transecção. Algumas modalidades de sensação são perdidas no lado transeccionado, e outras são perdidas no lado oposto. As sensações de dor, calor e frio — sensações transmitidas pela via espinotalâmica — são perdidas *no lado oposto do corpo* em todos os dermátomos que se localizam 2 a 6 segmentos abaixo do nível da transecção. Ao contrário, as sensações transmitidas somente nas colunas dorsal e dorsolateral — sensações de posição e cinestésicas, sensação de vibração, localização discreta e discriminação de dois pontos — são perdidas *no lado da transecção* em todos os dermátomos abaixo do nível da transecção. O “tato fino” discreto fica prejudicado no lado da transecção, porque a principal via para a transmissão desse tipo de tato, a coluna dorsal, é transeccionada, ou seja, as fibras da via da coluna dorsal não cruzam para o lado oposto até que atinjam o bulbo. O “tato grosseiro”, que é mal localizado, ainda persiste por causa da transmissão parcial pelo trato espinotalâmico do lado oposto.

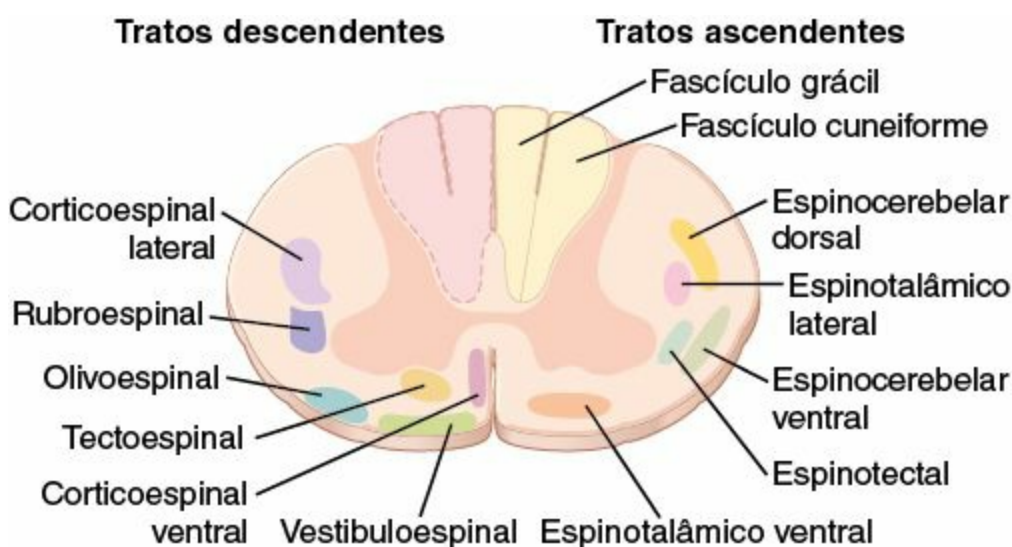



Figura 49-8. Secção transversal da medula espinal, mostrando os principais tratos ascendentes no lado direito e os principais tratos descendentes no lado esquerdo.

Cefaleia

As cefaleias são tipo de dor referida para a superfície da cabeça a partir de suas estruturas profundas. Algumas cefaleias resultam de estímulos dolorosos provenientes de dentro do crânio, enquanto outras resultam de dores que se originam fora do crânio, como nos seios nasais.

Cefaleia de Origem Intracraniana

Áreas Sensíveis à Dor na Calota Craniana. Os tecidos encefálicos propriamente ditos são quase insensíveis à dor. Mesmo o corte ou a estimulação elétrica de áreas sensoriais do córtex cerebral apenas ocasionalmente causam dor; em vez disso, essa estimulação causa tipos incômodos de parestesias na área do corpo representada pela porção do córtex estimulado. Portanto, é provável que a principal causa da cefaleia não seja a lesão de região encefálica propriamente dita.

Ao contrário, a *distensão dos seios venosos, em torno do encéfalo, lesões do tentório* ou a *distensão da dura, na base do encéfalo*, podem causar dor intensa que é reconhecida como cefaleia. Além disso, quase todos os tipos de estímulos traumatizantes, esmagamento ou distensão dos *vasos sanguíneos das meninges* podem causar cefaleia. Estrutura especialmente sensível é a artéria meníngea média, e os neurocirurgiões são cuidadosos em anestesiar esta artéria, sobretudo durante cirurgias cerebrais com utilização de anestesia local.

Áreas da Cabeça onde a Cefaleia Intracraniana É Referida. A estimulação dos receptores para dor, na calota craniana, acima do tentório, incluindo a superfície superior do tentório propriamente dito, desencadeia impulsos dolorosos na porção cerebral do quinto nervo e, portanto, causa cefaleia referida à metade frontal da cabeça, nas áreas da superfície supridas por essa porção somatossensorial do quinto nervo craniano, como mostrado na **Figura 49-9**.

Inversamente, os impulsos dolorosos oriundos da região abaixo do tentório entram no sistema nervoso central, principalmente pelos nervos glossofaríngeo, vago e segundo nervo cervical que também suprem o couro cabeludo acima, atrás e abaixo da orelha. O estímulo doloroso subtentorial causa “cefaleia occipital”, referida à parte posterior da cabeça.

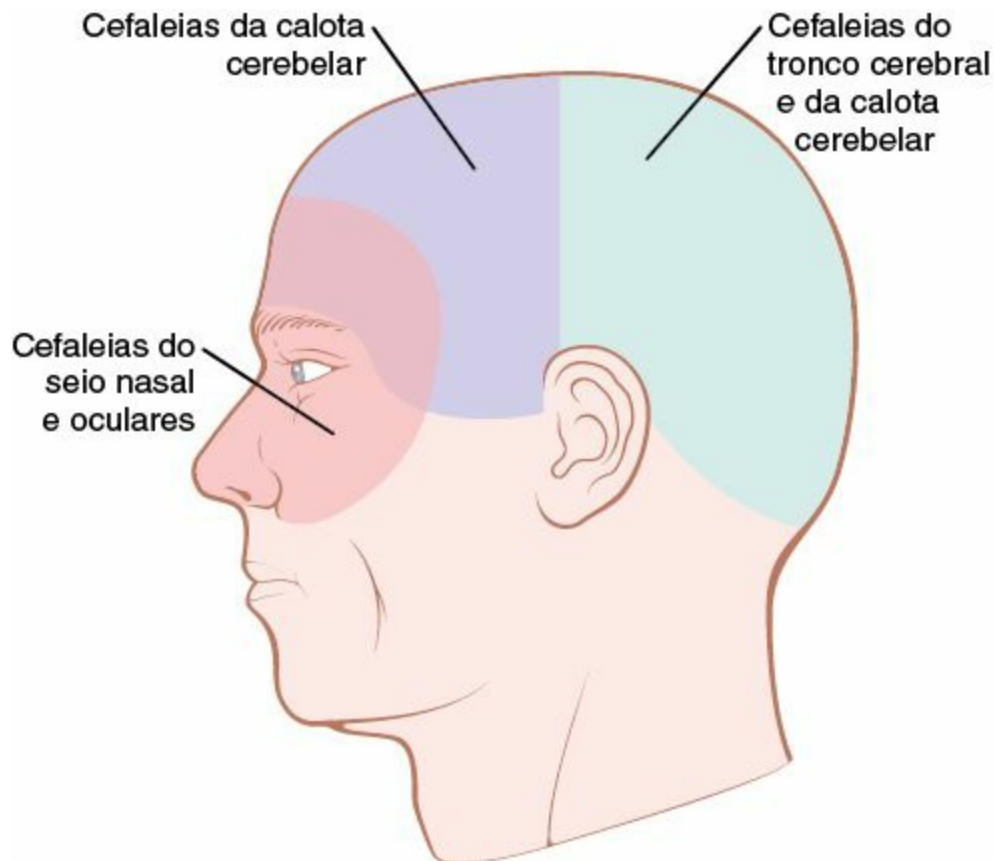



Figura 49-9. Áreas de cefaleias resultantes de diferentes causas.

Tipos de Cefaleia Intracraniana

Cefaleia da Meningite. Uma das mais graves cefaleias é a que resulta da meningite que causa a inflamação de todas as meninges, incluindo as áreas sensoriais da dura e em torno dos seios venosos. Esse dano intenso

pode acarretar dor extrema, referida sobre toda a cabeça.

Cefaleia Causada por Baixa Pressão do Líquido Cefalorraquidiano. A remoção de apenas 20 mililitros de líquido do canal espinal, particularmente se a pessoa permanecer em pé, em geral, provoca intensa cefaleia intracraniana. A remoção dessa quantidade de líquido retira parte da flutuação do encéfalo que normalmente é proporcionada pelo líquido cefalorraquidiano. O peso do encéfalo distende e distorce as diversas superfícies durais, consequentemente desencadeando a dor que causa a cefaleia.

Enxaqueca. A enxaqueca é tipo especial de cefaleia que pode ser consequência de fenômenos vasculares anormais, embora o mecanismo exato seja desconhecido. As enxaquecas, em geral, começam com várias sensações prodrômicas, como náuseas, perda da visão de parte do campo visual, aura visual e outros tipos de alucinações sensoriais. Comumente, os sintomas prodrômicos começam entre 30 minutos a 1 hora antes do início da enxaqueca. Qualquer teoria que explique a enxaqueca também deve explicar os sintomas prodrômicos.

Uma teoria é que emoções ou tensões prolongadas causem vasoespasmo reflexo de algumas artérias da cabeça, incluindo as artérias que suprem o encéfalo. Teoricamente, o vasoespasmo produz isquemia de porções do encéfalo, sendo responsável pelos sintomas prodrômicos. A seguir, como o resultado da intensa isquemia, algo acontece nas paredes vasculares, talvez a exaustão da contração da musculatura lisa, tornando os vasos sanguíneos flácidos e incapazes de manter o tônus vascular normal por 24 a 48 horas. A pressão arterial nos vasos faz com que eles se dilatem e pulsem intensamente, sendo postulado que a distensão excessiva das paredes das artérias — incluindo algumas artérias extracranianas, como a artéria temporal — causa a real dor da enxaqueca. Outras teorias da causa das enxaquecas incluem a depressão cortical disseminada, anormalidades psicológicas e vasoespasmo, causado pelo excesso de potássio local no líquido extracelular encefálico.

Pode haver predisposição genética para a enxaqueca, pois história familiar positiva para a enxaqueca é relatada entre 65% e 90% dos casos. A enxaqueca também ocorre duas vezes mais em mulheres do que em homens.

Cefaleia Alcoólica. Já experimentada por muitas pessoas, essa cefaleia com frequência se segue ao consumo excessivo de álcool. É provável que o álcool, devido a seus efeitos tóxicos sobre os tecidos, irrite diretamente as meninges e cause dor intracraniana. A desidratação pode ter seu papel na “ressaca” que segue o excesso de álcool; a hidratação em geral atenua, mas não acaba com a dor de cabeça e outros sintomas da ressaca.

Tipos de Cefaleia Extracraniana

Cefaleias Resultantes de Espasmo Muscular. A tensão emocional geralmente faz com que muitos músculos da cabeça, especialmente os músculos ligados ao couro cabeludo e os músculos cervicais ligados ao osso occipital, fiquem espásticos, sendo postulado esse mecanismo como uma das causas de cefaleia. A dor da espasticidade dos músculos da cabeça supostamente é referida às áreas sobrejacentes da cabeça e gera o mesmo tipo de cefaleia que as lesões intracranianas.

Cefaleias Resultantes da Irritação Nasal e de Estruturas Nasais Acessórias. As membranas mucosas do nariz e dos seios nasais são sensíveis à dor, mas não tão intensamente. Porém, a infecção ou outros processos irritativos, em áreas disseminadas das estruturas nasais, geralmente se somam e causam cefaleias que são referidas para trás dos olhos ou, no caso de infecção do seio frontal, nas superfícies frontais da testa e do couro cabeludo, como mostrado na **Figura 49-9**. Além disso, a dor oriunda dos seios inferiores, como os seios maxilares, pode ser sentida na face.

Cefaleias Causadas por Distúrbios Visuais. A dificuldade em focalizar uma imagem nitidamente pode causar contração excessiva dos músculos ciliares dos olhos, com o intuito de conseguir visão com nitidez. Embora esses músculos sejam extremamente pequenos, acredita-se que sua contração tônica possa causar a cefaleia retro-orbital. Ainda, as tentativas excessivas de focalização podem resultar em espasmo reflexo de vários músculos faciais e extraoculares, o que pode ser causa possível da cefaleia.

Segundo tipo de cefaleia, com origem nos olhos, ocorre quando estes são expostos à irradiação excessiva oriunda dos raios solares, especialmente a luz ultravioleta. Olhar para o sol ou para o arco de uma solda, mesmo

durante alguns segundos, pode resultar em cefaleia que dura de 24 a 48 horas. A cefaleia algumas vezes resulta da irritação “actínica” da conjuntiva e a dor é referida para a superfície da cabeça ou para a região retro-orbital. Entretanto, a focalização de luz intensa de um arco de solda ou do sol sobre a retina também pode levar à sua queimadura, o que pode ser a causa da cefaleia.

SENSAÇÕES TÉRMICAS

RECEPTORES TÉRMICOS E SUA EXCITAÇÃO

O ser humano pode perceber diferentes graduações de frio e calor: *frio congelante, gelado, frio, indiferente, morno, quente* e *muito quente*.

As graduações térmicas são discriminadas por pelo menos três tipos de receptores sensoriais: receptores para frio, receptores para calor e receptores para dor. Os receptores para dor só são estimulados pelos graus extremos de calor ou de frio e, portanto, são responsáveis, junto com os receptores para frio e calor, pelas sensações de “frio congelante” e “calor extremo”.

Os receptores para frio e para calor se localizam imediatamente abaixo da pele em *pontos* separados discretos. Na maioria das áreas do corpo, existem entre 3 e 10 vezes mais pontos para frio que pontos para calor; o número dos pontos para frio, nas diferentes áreas do corpo, varia de 15 a 25 por centímetro quadrado nos lábios, de 3 a 5 por centímetro quadrado nos dedos da mão, a menos de um ponto por centímetro quadrado em algumas amplas áreas da superfície do tronco.

Embora os testes psicológicos revelem a existência de terminações nervosas distintas para o calor, essas terminações ainda não foram identificadas histologicamente. Supõe-se que sejam terminações nervosas livres, pois os sinais de calor são transmitidos, sobretudo, pelas fibras nervosas do tipo C, com velocidades de transmissão de somente 0,4 a 2 m/s.

Já foi identificado o receptor definitivo para o frio. Ele é tipo especial de terminação nervosa mielinizada fina do tipo Ad que se ramifica diversas vezes, com suas pontas fazendo protrusão para as superfícies inferiores das células epidérmicas basais. Os sinais são transmitidos desses receptores por meio de fibras nervosas do tipo Ad com velocidades de aproximadamente 20 m/s. Acredita-se que algumas sensações de frio sejam também transmitidas por fibras nervosas do tipo C, o que sugere que algumas terminações nervosas livres também possam funcionar como receptores para o frio.

Estimulação dos Receptores Térmicos — Sensações de Gelado, Frio, Indiferente, Morno e Quente. A **Figura 49-10** mostra os efeitos de diferentes temperaturas sobre as respostas dos quatro tipos de fibras nervosas: (1) a fibra para dor, estimulada pelo frio; (2) a fibra para o frio; (3) a fibra para o calor; e (4) a fibra para a dor, estimulada pelo calor. Observe, especificamente, que essas fibras respondem diferentemente a níveis distintos de temperatura. Por exemplo, na região *muito* fria, somente as fibras para dor-frio são estimuladas (se a pele esfria ainda mais, quase

congelando ou realmente congelando, essas fibras não podem mais ser estimuladas). Conforme as temperaturas se elevam para $^{+}10°$ ou 15°C, os impulsos para dor-frio são interrompidos, mas os receptores para frio começam a ser estimulados, atingindo pico de estimulação em 24°C e diminuindo levemente acima de 40°C. Acima dos 30°C, os receptores para calor começam a ser estimulados, mas eles também deixam de ser estimulados por volta dos 49°C. Finalmente, ao redor dos 45°C, as fibras para dor-calor começam a ser estimuladas pelo calor e, paradoxalmente, algumas das fibras para frio começam a ser outra vez estimuladas, talvez por causa de lesões das terminações para o frio, ocasionadas pelo calor excessivo.

Pode-se compreender, pela **Figura 49-10**, que a pessoa determina as diferentes graduações das sensações térmicas pelos graus relativos de estimulação das diferentes terminações. Também, pode-se compreender porque os graus extremos, tanto de frio quanto de calor, podem ser dolorosos e porque ambas as sensações, quando intensas o suficiente, geram quase a mesma qualidade de sensação, — isto é*,* as sensações de frio congelante ou de calor abrasador são muito parecidas.

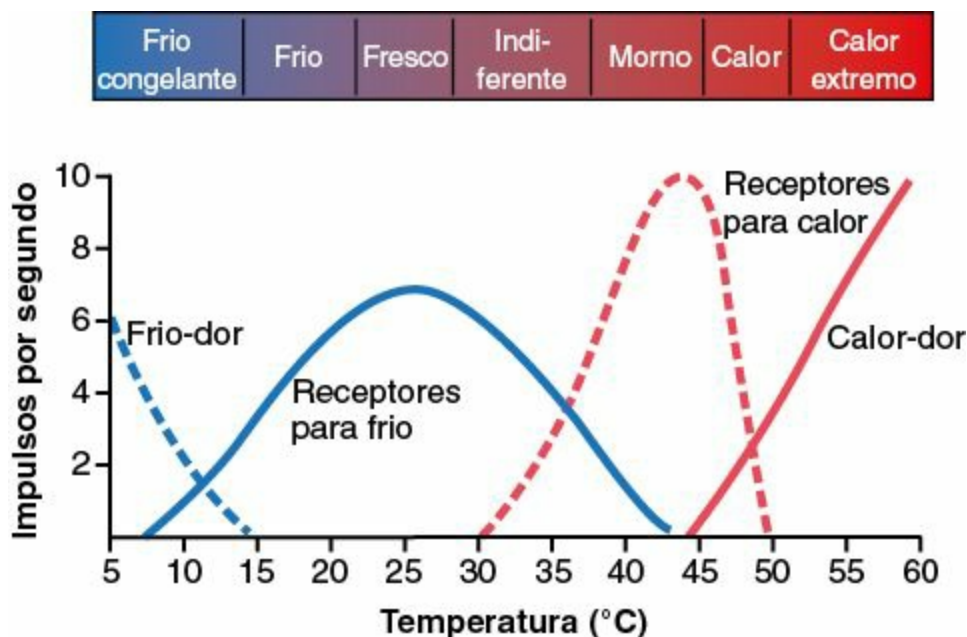



Figura 49-10. Frequências de descarga em diferentes temperaturas cutâneas de *fibra de frio-dor*, *fibra de frio*, *fibra de calor* e *fibra de calor-dor*.

Efeitos Estimulatórios da Elevação e da Queda da Temperatura — Adaptação dos Receptores Térmicos. Quando o receptor para frio é, de súbito, submetido à queda abrupta na temperatura, inicialmente, ele é fortemente estimulado, mas essa estimulação diminui, com muita rapidez, durante os primeiros segundos e de modo progressivamente mais lento durante os próximos 30 minutos ou mais. Em outras palavras, o receptor "se adapta" em grande parte, mas nunca em 100%.

Assim, é evidente que as sensações térmicas respondem acentuadamente às *alterações da temperatura*, além de serem capazes de responder a estados constantes de temperatura. Isso significa

que quando a temperatura da pele está ativamente caindo, a pessoa sente muito mais frio do que quando a temperatura permanece fria, no mesmo nível. Inversamente, se a temperatura está aumentando, a pessoa sente muito mais calor do que sentiria na mesma temperatura, se ela fosse constante. A resposta às alterações de temperatura explica o extremo grau de calor que se sente quando se entra em banheira de água quente e o frio extremo quando se sai de sala aquecida para fora de casa em dia frio.

MECANISMOS DA ESTIMULAÇÃO DOS RECEPTORES TÉRMICOS

Acredita-se que os receptores para frio e para calor sejam estimulados pelas alterações de suas intensidades metabólicas e que estas resultam do fato de que a temperatura altera a velocidade das reações químicas intracelulares, por mais de duas vezes, a cada alteração de 10°C. Em outras palavras, a detecção térmica provavelmente resulta não dos efeitos físicos diretos do calor ou do frio sobre as terminações nervosas, mas sim da estimulação química das terminações modificadas pela temperatura.

Somação Espacial das Sensações Térmicas. Como o número de terminações para frio ou para calor em qualquer área da superfície do corpo é pequeno, é difícil avaliar as graduações de temperatura quando pequenas áreas da pele são estimuladas. Entretanto, quando grande área da pele é estimulada, os sinais térmicos de toda a área se somam. Por exemplo, mudanças rápidas da temperatura de apenas 0,01°C podem ser detectadas se afetarem toda a superfície do corpo de forma simultânea. Inversamente, alterações de temperatura 100 vezes maiores podem não ser detectadas quando a área da pele afetada for de apenas um centímetro quadrado.

TRANSMISSÃO DOS SINAIS TÉRMICOS NO SISTEMA NERVOSO

Em geral, os sinais térmicos são transmitidos por vias paralelas às vias da dor. Ao entrar na medula espinal, os sinais cursam por alguns segmentos de modo ascendente ou descendente no *trato de Lissauer*, terminando, principalmente, nas lâminas I, II e III dos cornos dorsais — como para a dor. Após certo processamento por um ou mais neurônios da medula espinal, os sinais cursam por longas fibras térmicas ascendentes que cruzam para o trato sensorial anterolateral oposto e terminam (1) em áreas reticulares do tronco cerebral; e (2) no complexo ventrobasal do tálamo.

Alguns sinais térmicos são também retransmitidos para o córtex somatossensorial do complexo ventrobasal. Ocasionalmente, verifica-se, em estudos utilizando microeletródios, que um neurônio da área somatossensorial primária é diretamente responsivo a estímulo de frio ou de calor, em área específica da pele. Entretanto, a remoção de todo o giro cortical pós-central, no ser humano reduz, mas não abole a capacidade de distinguir as graduações da temperatura.

Bibliografia

Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. Nat Rev Neurosci 12:570, 2011.

Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans. Physiology (Bethesda) 23:371, 2008.

Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. Physiol Rev 94:81, 2014.

Denk F, McMahon SB, Tracey I: Pain vulnerability: a neurobiological perspective. Nat Neurosci 17:192, 2014.

McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD: Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 300:R1278, 2011.

McKemy DD: Temperature sensing across species. Pflugers Arch 454:777, 2007.

Petho G, Reeh PW: Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. Physiol Rev 92:1699, 2012.

Piomelli D, Sasso O: Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. Nat Neurosci 17:164, 2014.

Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y: Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. Nat Neurosci 17:183, 2014.

Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. Physiol Rev 89:707, 2009.

Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. Neurosci Biobehav Rev 34:177, 2010.

Silberstein SD: Recent developments in migraine. Lancet 372:1369, 2008.

Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. Nat Rev Neurosci 9:255, 2008.

Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. Physiol Rev 94:265, 2014.

von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ: Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. Neuron 73:638, 2012.

Waxman SG, Zamponi GW: Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. Nat Neurosci 17:153, 2014.

Wemmie JA, Taugher RJ, Kreple CJ: Acid-sensing ion channels in pain and disease. Nat Rev Neurosci 14:461, 2013.

Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE: Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. Physiol Rev 92:193, 2012.

O Sistema Nervoso: B. Os Órgãos Especiais dos Sentidos

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 54 - Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfação

CAPÍTULO 50

O Olho: I. Óptica da Visão

PRINCÍPIOS FÍSICOS DA ÓPTICA

A compreensão do sistema óptico do olho requer familiaridade com os princípios básicos da óptica, incluindo a física da refração da luz, focalização, profundidade de foco e assim por diante. A seguir, é apresentada uma breve revisão desses princípios físicos, seguido da explicação da óptica do olho.

Refração da Luz

Índice Refrativo de uma Substância Transparente. Os raios de luz atravessam o ar com velocidade de cerca de 300.000 km/s, mas percorrem muito mais lentamente sólidos transparentes e líquidos. O índice refrativo de uma substância transparente é a *proporção* entre a velocidade da luz no ar para a velocidade na substância. O índice refrativo do ar é 1. Desse modo, se a luz atravessa um tipo particular de vidro com velocidade de 200.000 km/s, o índice refrativo desse vidro é 300.000 divididos por 200.000, ou 1,50.

Refração dos Raios de Luz na Interface entre Dois Meios com Diferentes Índices Refrativos. Quando os raios da luz, componentes de um feixe luminoso (como mostra a Figura 50-1A), atingem uma interface que é *perpendicular* ao feixe, eles entram, no segundo meio, sem se desviar de seu trajeto. O único efeito que ocorre é a diminuição da velocidade de transmissão e das ondas de comprimento mais curtas, como é mostrado na figura, pelas distâncias mais curtas entre as frentes de ondas.

Se os raios de luz atravessam interface angulada, como mostrado na Figura 50-1B, eles se curvam se os índices refrativos dos dois meios forem diferentes entre si. Nessa figura em particular, os raios de luz estão saindo do ar, que tem índice refrativo de 1, e estão entrando em um bloco de vidro que tem índice refrativo de 1,50. Quando o feixe atinge, primeiramente, a interface angulada, a borda inferior do feixe entra no vidro à frente da borda superior. A frente da onda, na parte superior do feixe, continua seu trajeto em uma velocidade de 300.000 km/s, enquanto a parte que entrou no vidro vai a uma velocidade de 200.000 km/s. Essa diferença na velocidade faz com que a parte superior da frente da onda se mova à frente da parte inferior, de modo que a frente da onda já não é vertical, mas angulada para a direita. Como *a direção em que a luz se propaga é sempre perpendicular ao plano da frente da onda,* a direção do feixe de luz se curva para baixo.

Essa curvatura dos raios de luz, em uma interface angulada, é conhecida como *refração*. Observe, em especial, que o grau de refração aumenta em função (1) da proporção dos dois índices refrativos dos dois meios transparentes; e (2) do grau de angulação entre a interface e a frente de onda que entra.

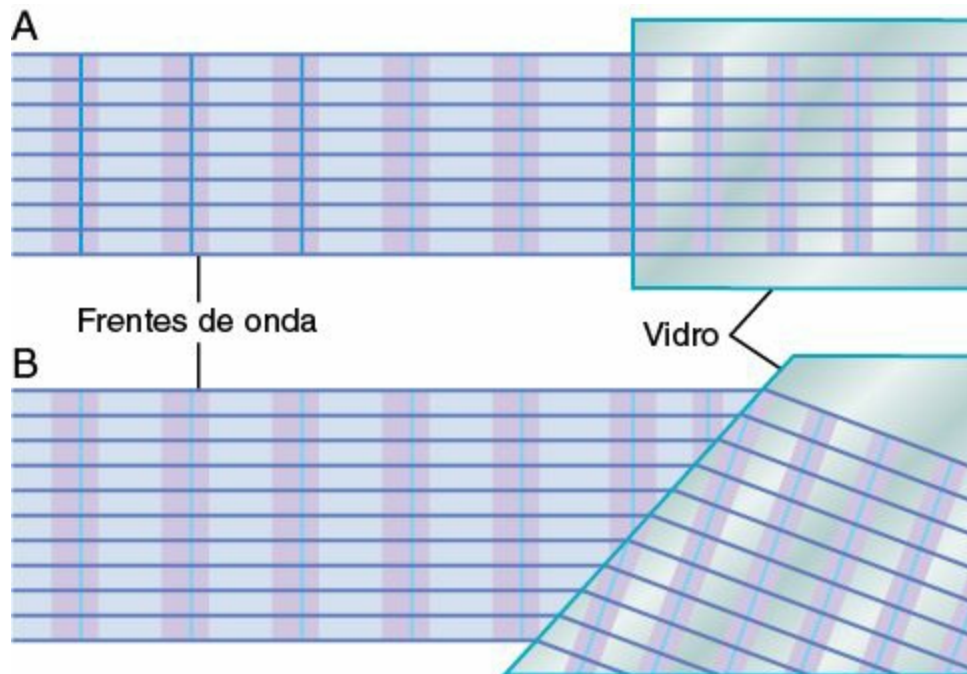



Figura 50-1. Raios de luz entrando em superfície de vidro perpendicular a eles **(A)** e em superfície de vidro angulado aos raios **(B)**. Essa figura demonstra que a distância entre as ondas, depois que entram no vidro, é encurtada por cerca de dois terços da no ar. Também mostra que os raios de luz que atingem uma superfície de vidro angulada se curvam.

Aplicação dos Princípios Refrativos às Lentes

A Lente Convexa Focaliza os Raios Luminosos. A **Figura 50-2** mostra raios de luz paralelos entrando em lente convexa. Os raios de luz que atravessam o centro da lente a atingem de modo exatamente perpendicular à superfície e, portanto, atravessam a lente sem serem refratados. Em direção à borda da lente, contudo, os raios de luz atingem a interface progressivamente mais angulada. Portanto, os raios externos se curvam cada vez mais em direção ao centro, o que é chamado *convergência* dos raios. Metade da curvatura ocorre quando os raios entram na lente, e a outra metade tem lugar quando eles saem do lado oposto. Se a lente tiver exatamente a curvatura apropriada, os raios de luz paralelos que atravessam cada parte da lente serão curvados com exatidão o suficiente para que todos os raios atravessem em um ponto único, que é chamado *ponto focal*.

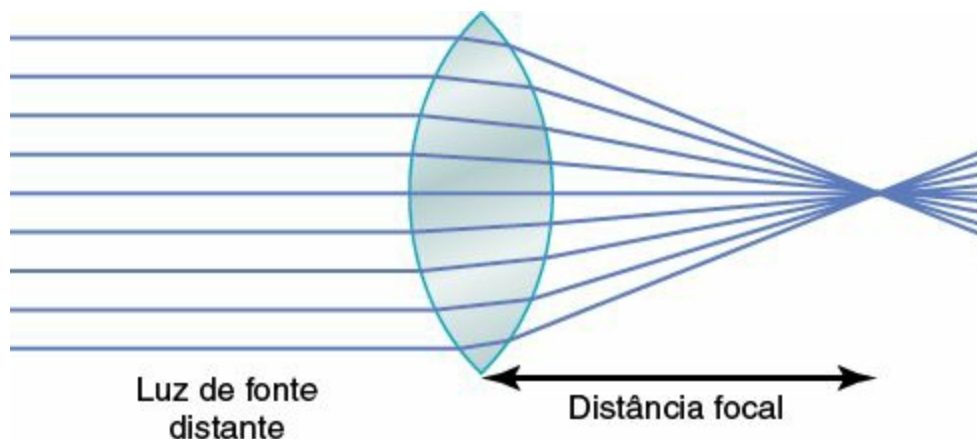



Figura 50-2. Curvatura dos raios de luz em cada superfície de lente esférica convexa, mostrando que os raios de luz paralelos são focalizados no *ponto focal*.

A Lente Côncava Diverge os Raios Luminosos. A **Figura 50-3** mostra o efeito de lente côncava sobre os raios luminosos paralelos. Os raios que entram no centro da lente atingem uma interface que é perpendicular ao feixe e, por conseguinte, não refratam. Os raios na borda da lente entram na lente à frente dos raios no centro. Esse efeito é oposto ao que ocorre na lente convexa e faz com que os raios luminosos *divirjam* dos raios de luz que atravessam o centro da lente. Desse modo, a lente côncava *diverge* os raios luminosos, mas a lente convexa *converge* os raios de luz.

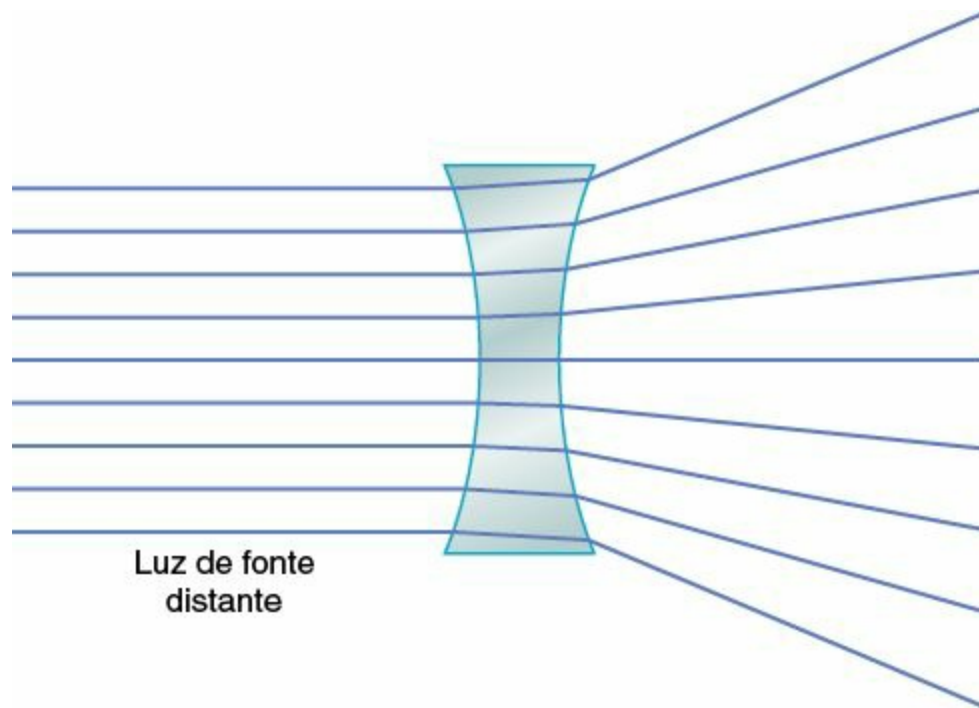



Figura 50-3. Curvatura dos raios de luz em cada superfície de lente esférica côncava, mostrando que os raios de luz paralelos *divergem*.

A Lente Cilíndrica Curva os Raios Luminosos Somente em um Plano — Comparação às Lentes Esféricas. A **Figura 50-4** exibe uma lente *esférica* convexa e uma lente *cilíndrica* convexa. Observe que a lente cilíndrica curva os raios de luz dos dois lados da lente, mas não de cima para baixo, isto é, a curvatura ocorre em um plano, mas não no outro. Assim, raios de luz paralelos se curvam, formando uma *linha focal*. Inversamente, os raios de luz, que atravessam a lente esférica, são refratados em todas as bordas da lente (em ambos os planos) em direção ao raio central, e todos os raios chegam a um *ponto focal*.

A lente cilíndrica é bem demonstrada por um tubo de ensaio cheio de água. Se o tubo de ensaio for colocado em um feixe de luz solar e um pedaço de papel for trazido cada vez mais perto do lado oposto do tubo, será encontrada certa distância em que os raios de luz chegam à *linha focal*. A lente esférica é demonstrada por lupa comum. Se tal lente for colocada em feixe de luz solar e pedaço de papel for trazido cada vez mais próximo da lente, os raios de luz incidirão em ponto focal comum, em uma distância apropriada.

As lentes cilíndricas *côncavas divergem* os raios de luz somente em um plano da mesma maneira que as lentes cilíndricas convexas *convergem* os raios de luz em um plano.

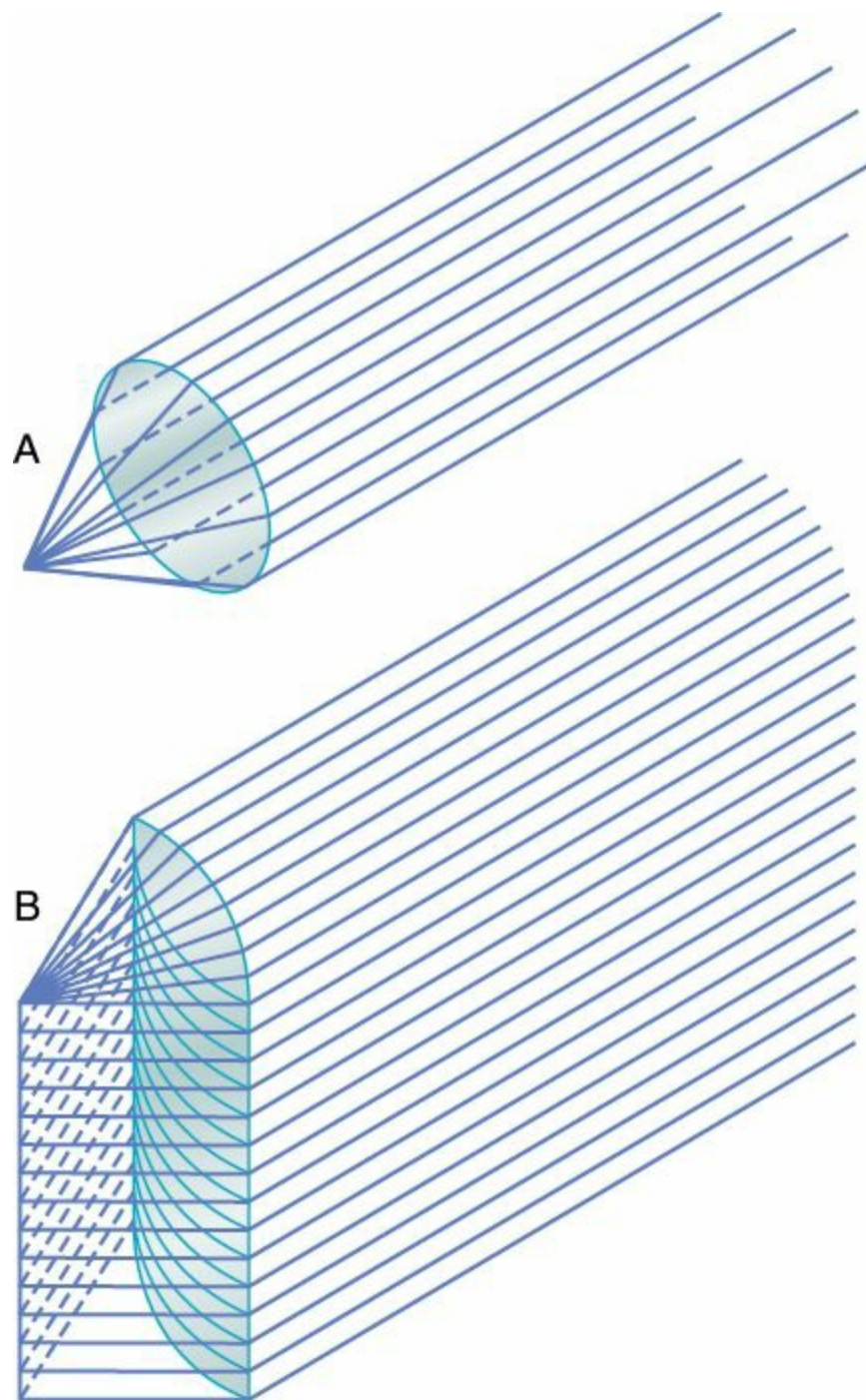



Figura 50-4. A, *Foco pontual* de raios de luz paralelos de lente convexa esférica. **B,** *Foco linear* de raios de luz paralelos de lente convexa cilíndrica.

A Combinação de Duas Lentes Cilíndricas em Ângulos Retos É Igual a uma Lente Esférica. A Figura 50-5B mostra duas lentes cilíndricas convexas em ângulos retos entre si. A lente cilíndrica vertical converge os raios de luz, que atravessam os dois lados da lente, e a lente horizontal converge os raios superiores e inferiores. Desse modo, todos os raios de luz chegam ao foco em ponto único. Em outras palavras, *duas lentes cilíndricas, cruzadas em ângulos retos entre si, realizam a mesma função que a lente esférica de mesmo poder refrativo*.

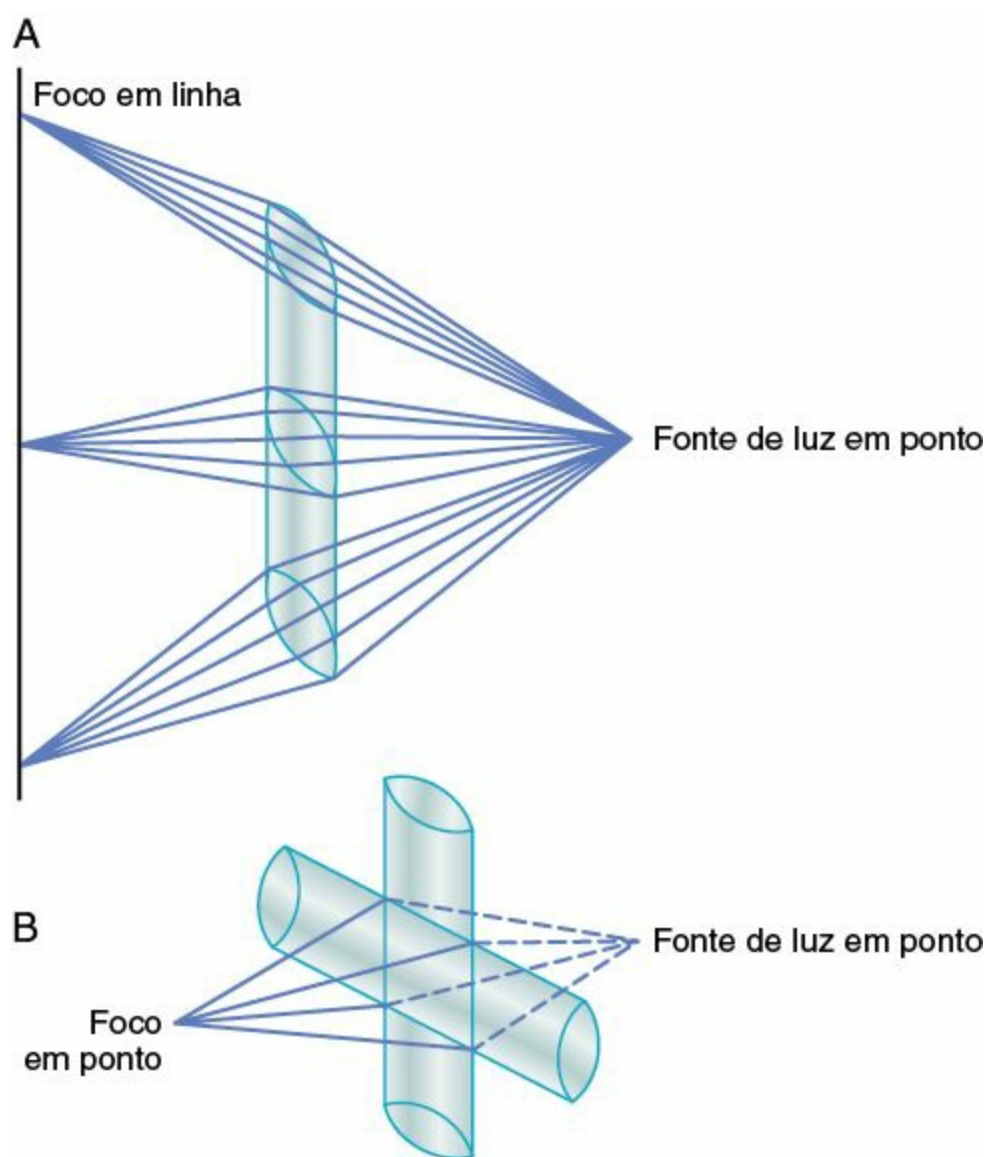



Figura 50-5. A, Focalização da luz de fonte pontual para um foco linear de lente cilíndrica. **B,** Duas lentes convexas cilíndricas, em ângulos retos entre si, demonstrando que a lente converge raios de luz em um plano e a outra converge os raios de luz no plano em ângulo reto. As duas lentes combinadas dão o mesmo foco pontual que se obtém com lente convexa esférica única.

Distância Focal de uma Lente

A distância além da lente convexa em que raios *paralelos* convergem para o ponto focal comum é chamada *distância focal* da lente. O diagrama, no topo da **Figura 50-6**, demonstra essa focalização dos raios luminosos paralelos.

No diagrama do meio, os raios de luz que entram na lente convexa não são paralelos, mas são *divergentes* porque a origem da luz é uma fonte pontual não muito distante da própria lente. Como esses raios estão divergindo para fora da fonte pontual, pode ser visto no diagrama que eles não focalizam na mesma distância da lente em comparação aos raios paralelos. Em outras palavras, quando os raios de luz que já estão divergindo entram na lente convexa, a distância de foco no outro lado da lente é maior em relação à lente do que a distância focal da lente para raios paralelos.

O diagrama inferior da **Figura 50-6** mostra raios de luz que estão divergindo em direção à lente convexa, com - curvatura muito maior do que a das outras duas lentes na figura. Nesse diagrama, a distância da lente, em que os raios de luz chegam ao foco, é exatamente a mesma que a da lente no primeiro diagrama, no qual a lente é menos convexa, mas os raios que entram nela são paralelos. Isso demonstra que, tanto raios paralelos quanto raios divergentes, podem ser focalizados na mesma distância além da lente, uma vez que a lente mude sua convexidade.

A relação da distância focal com a lente, a distância da fonte de luz em ponto e a distância do foco são expressas pela seguinte fórmula:

$$\frac{1}{f}=\frac{1}{a}+\frac{1}{b}$$

em que *f* é a distância focal da lente para raios paralelos, *a* é a distância da fonte pontual de luz da lente e *b* é a distância do foco no outro lado da lente.

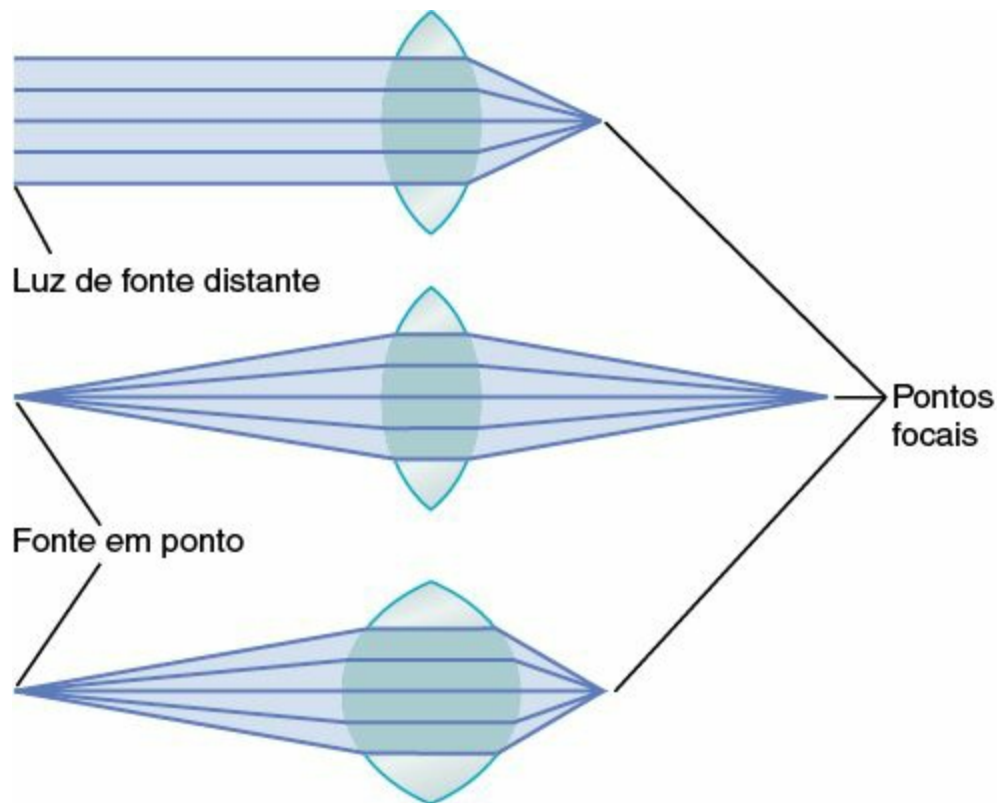



Figura 50-6. As duas lentes superiores dessa figura têm a mesma distância focal, mas os raios de luz que entram na lente superior são paralelos, enquanto os que entram na lente do meio são divergentes; mostra-se o efeito de raios paralelos *versus* raios divergentes sobre a distância focal. A lente inferior tem muito mais poder refrativo do que qualquer uma das duas outras lentes (isto é, tem distância focal muito mais curta), demonstrando que, quanto mais forte a lente, mais próximo da lente fica o foco pontual.

Formação da Imagem por Lente Convexa

A **Figura 50-7A** mostra uma lente convexa com duas fontes pontuais de luz à esquerda. Como os raios de luz atravessam o centro de lente convexa sem serem refratados em qualquer direção, os raios de luz de cada fonte pontual de luz são mostrados chegando ao foco no lado oposto da lente, *diretamente alinhados com a fonte pontual e o centro da lente.*

Qualquer objeto em frente à lente na realidade é mosaico de fontes pontuais luminosas. Alguns desses pontos são muito brilhantes; alguns são muito fracos e sua cor varia. Cada fonte pontual de luz no objeto chega ao foco em ponto separado, no lado oposto da lente, alinhado com o centro da lente. Se uma folha de papel branca for colocada, na distância do foco em relação à lente, poderá ser vista imagem do objeto, conforme demonstrado na **Figura 50-7B**. No entanto, essa imagem estará de cabeça para baixo em relação ao objeto original, e as duas laterais da imagem ficarão invertidas. Por meio desse método, a lente de uma câmera focaliza as imagens no filme.

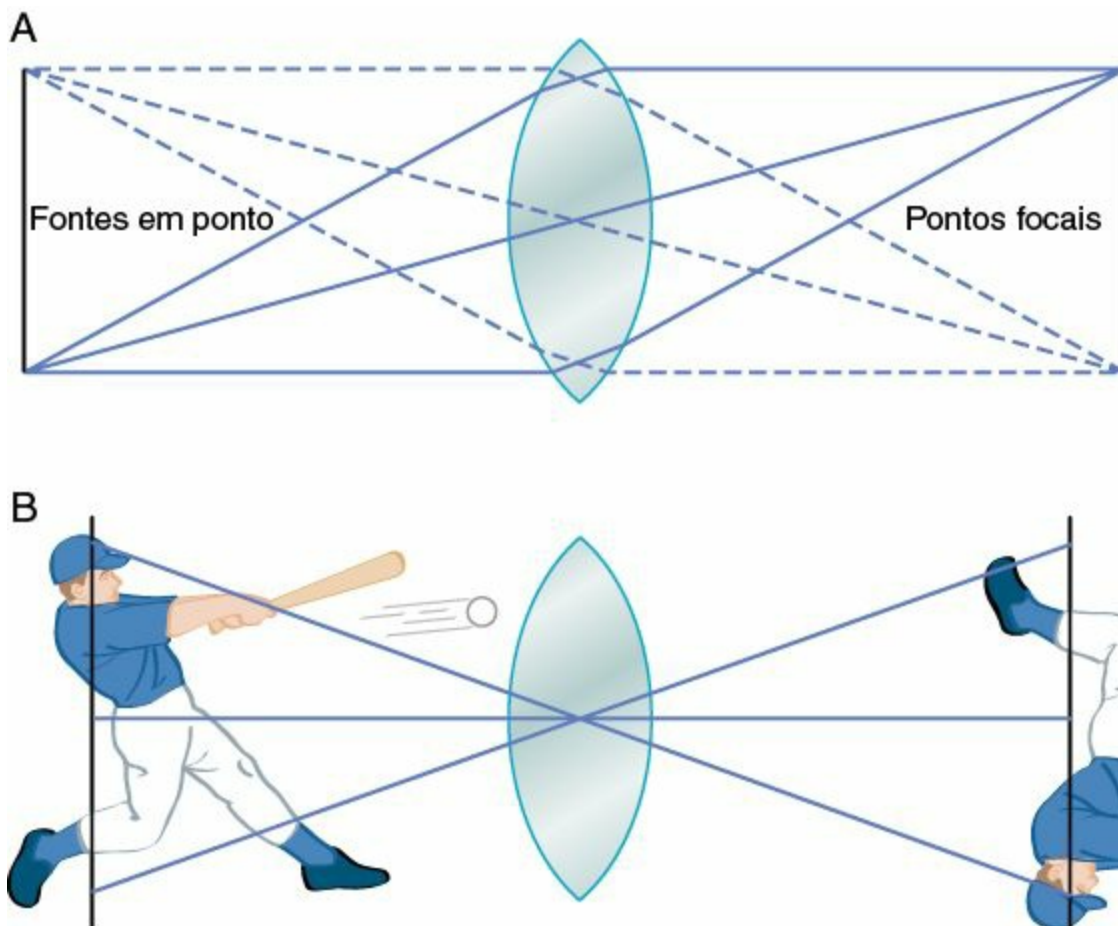



Figura 50-7. A, Duas fontes pontuais de luz focalizadas em dois pontos separados nos lados opostos da lente. **B,** Formação de imagem por lente esférica convexa.

Medida do Poder Refrativo de uma Lente — "Dioptria"

Quanto mais a lente curvar os raios de luz, maior será seu "poder refrativo". Esse poder refrativo é medido em termos de *dioptrias*. O poder refrativo em dioptrias de lente convexa é igual a 1 metro dividido por sua distância focal. Desse modo, uma lente esférica que converge raios de luz paralelos para ponto focal 1 metro além da lente tem poder refrativo de $^{+}1$ dioptria, como se vê na **Figura 50-8**. Se a lente for capaz de curvar raios de luz paralelos duas vezes mais que a lente com poder de $^{+}1$ dioptria, dir-se-á que tem força de $^{+}2$ dioptrias, e os raios de luz chegam ao ponto focal 0,5 metro além da lente. Uma lente capaz de convergir raios de luz paralelos, para um ponto focal apenas 10 centímetros (0,10 metro) além da lente, tem poder refrativo de $^{+}10$ dioptrias.

O poder refrativo das lentes côncavas não pode ser afirmado em termos da distância focal além da lente, porque os raios de luz divergem e não formam foco em um ponto. No entanto, se a lente côncava divergir os raios de luz, na mesma intensidade que a lente convexa com 1 dioptria os converge, diz-se que a lente côncava tem uma força dióptrica de −1. Da mesma forma, se a lente côncava divergir os raios de luz tanto quanto a lente de $^{+}10$ dioptrias os converge, diz-se que a lente tem força de −10 dioptrias.

As lentes côncavas "neutralizam" o poder refrativo das lentes convexas. Dessa forma, colocar lente côncava de 1 dioptria imediatamente à frente de lente convexa de 1 dioptria resulta em um sistema de lentes com poder refrativo zero.

As forças das lentes cilíndricas são computadas da mesma maneira que as forças das lentes esféricas, exceto pelo fato de que o *eixo* da lente cilíndrica precisa ser determinado além de sua força. Se a lente cilíndrica focalizar raios de luz paralelos ao foco em linha 1 metro além da lente, terá força de $^{+}1$ dioptria. Inversamente, se a lente cilíndrica do tipo côncavo *divergir* os raios de luz, tanto quanto uma lente cilíndrica de $^{+}1$ dioptria os *converge*, terá força de −1 dioptria. Se a linha focalizada for horizontal, será dito que seu eixo é de 0 grau. Se for vertical, seu eixo é de 90 graus.

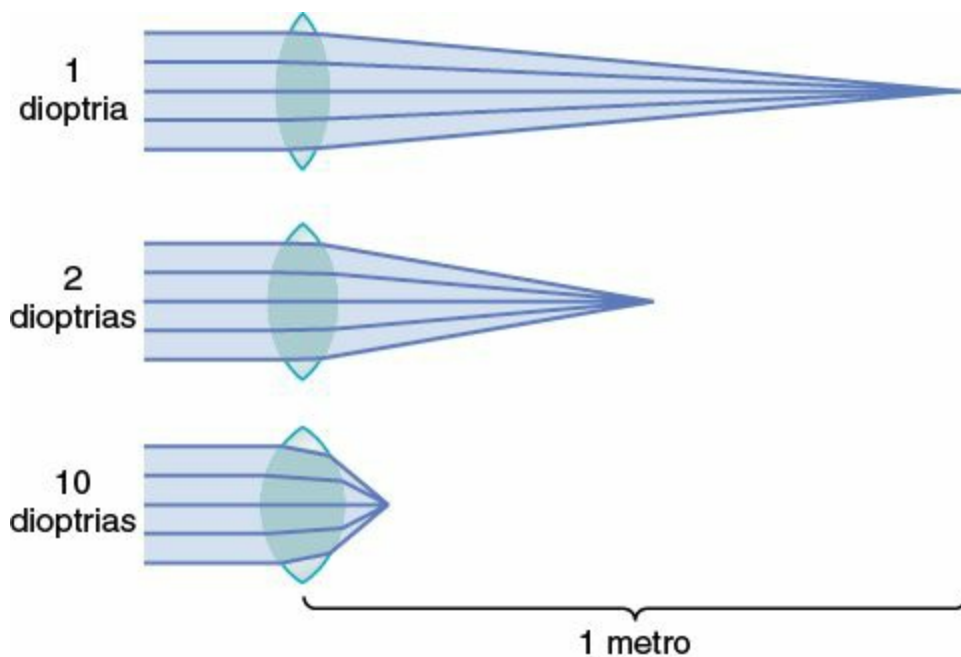



Figura 50-8. Efeito da força da lente sobre a distância focal.

ÓPTICA DO OLHO

O OLHO COMO CÂMERA

O olho, mostrado na **Figura 50-9**, é opticamente equivalente à câmera fotográfica comum. Tem sistema de lentes, sistema de abertura variável (a pupila) e a retina que corresponde ao filme. O sistema de lentes do olho é composto por quatro interfaces refrativas: (1) a interface entre o ar e a superfície anterior da córnea; (2) a interface entre a superfície posterior da córnea e o humor aquoso; (3) a interface entre o humor aquoso e a superfície anterior do cristalino; e (4) a interface entre a superfície posterior do cristalino e o humor vítreo. O índice interno do ar é 1; o da córnea é 1,38; o do humor aquoso é 1,33; o do cristalino (em média) é 1,40; e o do humor vítreo é 1,34.

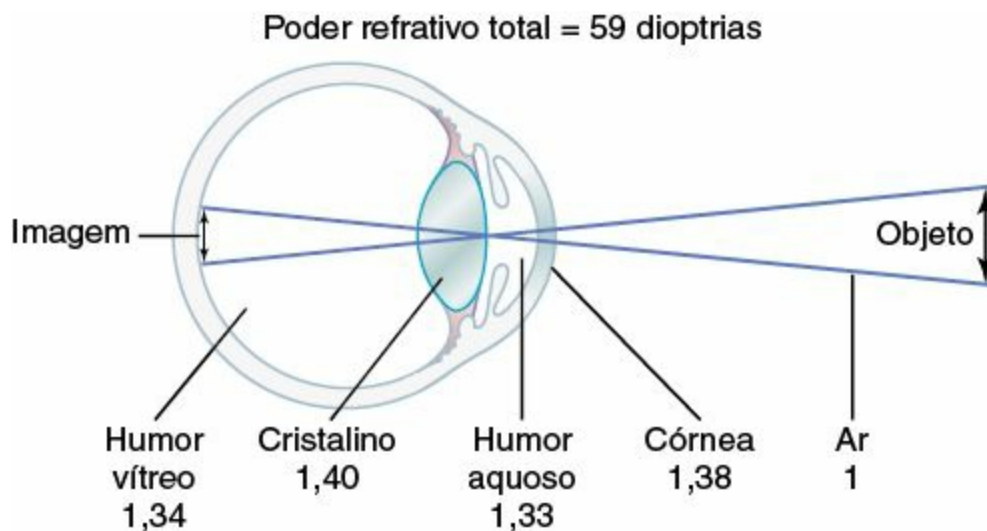



Figura 50-9. O olho como câmera. Os números são os índices refrativos.

Consideração de Todas as Superfícies Refratárias do Olho como Lente Única — Olho "Reduzido". Se todas as superfícies refrativas do olho forem algebricamente somadas e, depois, consideradas como lente única, a óptica do olho normal poderá ser simplificada e representada esquematicamente como um "olho reduzido". Essa representação é útil em cálculos simples. No olho reduzido, considera-se que exista superfície refrativa única, estando seu ponto central 17 milímetros à frente da retina e tendo poder refrativo total de 59 dioptrias, quando o cristalino está acomodado para visão a distância.

Cerca de dois terços das 59 dioptrias do poder refrativo do olho são dados pela superfície anterior da córnea (*não* pelo cristalino). A principal razão para esse fenômeno é que o índice refrativo da córnea é acentuadamente diferente daquele do ar, enquanto o índice refrativo do cristalino não é muito diferente dos índices do humor aquoso e do humor vítreo.

O poder refrativo total do cristalino, que normalmente se situa no olho, cercado por líquido de cada lado, é de apenas 20 dioptrias, por volta de um terço do poder refrativo total do olho. Entretanto, a importância do cristalino é que, em resposta a sinais nervosos vindos do cérebro, *sua curvatura pode aumentar* acentuadamente, provocando a "acomodação visual", o que é discutido adiante neste Capítulo.

Formação de uma Imagem na Retina. Da mesma forma que uma lente de vidro pode focalizar a imagem em folha de papel, o sistema de lentes do olho pode focalizar uma imagem na retina. A imagem é invertida e reversa com respeito ao objeto. No entanto, a mente percebe os objetos na posição em pé apesar da orientação da cabeça para baixo na retina, porque o cérebro é treinado para considerar a imagem invertida como normal.

MECANISMO DE "ACOMODAÇÃO"

Nas crianças, o poder refrativo do cristalino pode aumentar voluntariamente de 20 dioptrias para cerca de 34 dioptrias; o que corresponde a uma "acomodação" de 14 dioptrias. Para fazer isso, a forma do cristalino é mudada de lente moderadamente convexa para lente muito convexa.

Na pessoa jovem, o cristalino é composto por forte cápsula elástica cheia de líquido viscoso, proteináceo, mas transparente. Quando o cristalino está no estado relaxado, sem tensão sobre sua cápsula, assumirá forma quase esférica, devido principalmente à retração elástica da sua cápsula. No entanto, como a **Figura 50-10** mostra, cerca de 70 *ligamentos suspensores* se fixam radialmente em torno do cristalino, puxando suas bordas em direção ao círculo externo do globo ocular. Esses ligamentos são constantemente tensionados por suas fixações na borda anterior da coroide e da retina. A tensão sobre os ligamentos faz com que o cristalino permaneça relativamente plano sob condições normais do olho.

Além disso, também localizado nas fixações laterais dos ligamentos do cristalino ao globo ocular, fica o *músculo ciliar* que tem, ele próprio, dois conjuntos separados de fibras de músculo liso — *fibras meridionais* e *fibras circulares*. As fibras radiais se estendem das extremidades periféricas dos ligamentos suspensores para a junção corneoescleral. Quando essas fibras musculares se contraem, as *inserções periféricas* dos ligamentos do cristalino são puxadas medialmente em direção às bordas da córnea, liberando, assim, a tensão dos ligamentos sobre o cristalino. As fibras circulares se dispõem circularmente em toda a volta das fixações de ligamentos, de modo que, quando se contraem, há ação semelhante à de esfíncter, diminuindo o diâmetro do círculo das fixações com ligamentos; esse efeito também permite que os ligamentos façam menos tração sobre a cápsula do cristalino.

Desse modo, a contração de qualquer um dos dois conjuntos de fibras musculares lisas no músculo ciliar relaxa os ligamentos com a cápsula do cristalino, e, portanto, o cristalino assume forma mais esférica, como a de um balão, devido à elasticidade natural da cápsula do cristalino.

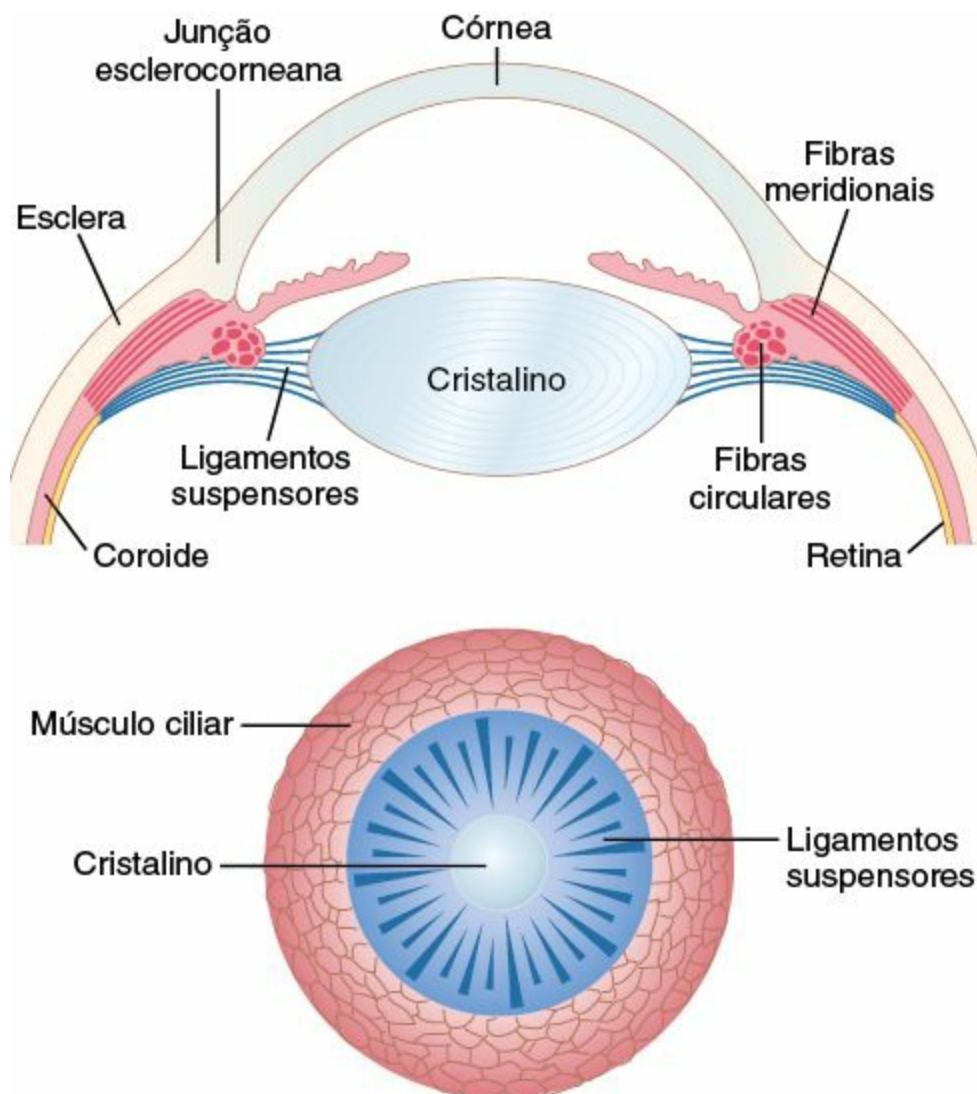



Figura 50-10. Mecanismo de acomodação (focalização).

A Acomodação É Controlada por Nervos Parassimpáticos. O músculo ciliar é controlado

quase inteiramente por sinais do sistema nervoso parassimpático, transmitidos para o olho pelo terceiro par de nervos cranianos do núcleo do terceiro par no tronco cerebral, como explicado no Capítulo 52. A estimulação dos nervos parassimpáticos contrai ambos os conjuntos de fibras do músculo ciliar, que relaxam os ligamentos do cristalino, dessa maneira, permitindo que o cristalino fique mais bojudo e aumente seu poder refrativo. Com esse aumento do poder refrativo, o olho focaliza objetos mais perto do que quando o olho tem menos poder refrativo. Consequentemente, à medida que um objeto distante se move em direção ao olho, o número de impulsos parassimpáticos que invade o músculo ciliar precisa aumentar progressivamente para o olho manter o objeto constantemente no foco. (A estimulação simpática tem efeito adicional no relaxamento do músculo ciliar, mas esse efeito é tão fraco que quase não tem papel no mecanismo normal da acomodação; a neurologia desse mecanismo é discutida no Capítulo 52.)

Presbiopia — Perda da Acomodação pelo Cristalino. À medida que a pessoa envelhece, o cristalino fica maior e mais espesso e se torna muito menos elástico, em parte devido à desnaturação progressiva das proteínas do cristalino. A capacidade do cristalino mudar de forma diminui com a idade. O poder de acomodação reduz por cerca de 14 dioptrias em uma criança, para menos de 2 dioptrias, quando a pessoa chega aos 45 a 50 anos e diminui, essencialmente, a 0 dioptria aos 70 anos de idade. Daí em diante, o cristalino permanece quase totalmente sem acomodação, condição conhecida como *presbiopia*.

Uma vez que a pessoa chegue ao estado de presbiopia, cada olho continua focalizado permanentemente para distância quase constante; essa distância depende das características físicas dos olhos de cada pessoa. Os olhos já não conseguem se acomodar para visão próxima e distante. Para ver claramente a distância e perto, uma pessoa mais velha precisa usar óculos bifocais, com o segmento superior focalizado para visão a distância e o segmento inferior focalizado para perto (p. ex., para leitura).

DIÂMETRO PUPILAR

A principal função da íris é aumentar a quantidade de luz que entra no olho, na escuridão, e diminuir a quantidade de luz que entra no olho, à luz do dia. Os reflexos para controlar esse mecanismo são considerados no Capítulo 52.

A quantidade de luz, que entra no olho através da pupila, é proporcional à *área* da pupila ou ao *quadrado do diâmetro* da pupila. A pupila do olho humano pode diminuir até cerca de 1,5 milímetro e aumentar até 8 milímetros de diâmetro. A quantidade de luz que entra no olho pode variar por aproximadamente 30 vezes, em decorrência das alterações da abertura pupilar.

A "Profundidade de Foco" do Sistema do Cristalino Aumenta com a Diminuição do

Diâmetro Pupilar. A Figura 50-11 mostra dois olhos muito parecidos, exceto pelos diâmetros das aberturas pupilares. No olho superior, a abertura pupilar é pequena, e no olho inferior, a abertura é grande. Em frente a cada um desses olhos existem duas pequenas fontes puntiformes de luz; a luz de cada uma atravessa a abertura pupilar e é focalizada na retina. Consequentemente, em ambos os olhos, a retina vê duas manchas de luz em foco perfeito. Pelos diagramas, fica evidente, contudo, que, se a retina for movida para frente ou para trás até a posição fora de foco, o tamanho de cada mancha não mudará muito no olho superior, mas, no olho inferior, o tamanho de cada mancha aumentará bastante, tornando-se um "círculo embaçado". Em outras palavras, o sistema de lentes superior tem *profundidade de foco* muito maior que o sistema de lentes inferior. Quando um sistema de lentes tem grande profundidade de foco, a retina poderá ser deslocada consideravelmente do plano focal ou a força da lente poderá mudar muito em relação ao normal, e a imagem ainda permanecerá quase em foco nítido, enquanto quando o sistema de lentes tiver profundidade de foco "rasa", movimentar a retina por só um pouquinho, em relação ao plano focal, causa um embaçamento extremo.

A maior profundidade de foco possível ocorre quando a pupila está extremamente pequena. A razão para isso é que, com abertura muito pequena, quase todos os raios atravessam o centro da lente, e os raios mais centrais sempre estão em foco, como foi explicado anteriormente.

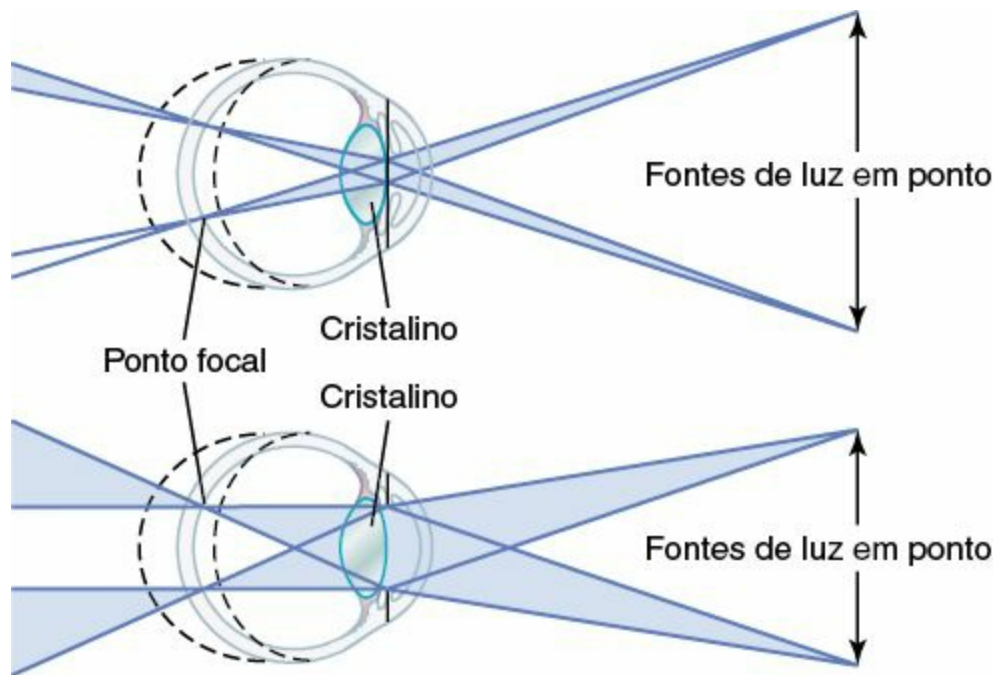



Figura 50-11. Efeito de aberturas pupilares pequenas (*acima*) e grandes (*abaixo*) sobre a "profundidade de foco".

Erros de Refração

Emetropia (Visão Normal). Como a Figura 50-12 mostra, o olho é considerado normal ou "emetrópico" se raios de luz paralelos *de objetos distantes* estiverem em foco nítido na retina, *quando o músculo ciliar estiver completamente relaxado*. Isso significa que o olho emetrópico pode ver todos os objetos distantes, claramente, com seu músculo ciliar relaxado. No entanto, para focalizar objetos próximos, o olho precisa contrair seu músculo ciliar e, assim, fornecer graus apropriados de acomodação.

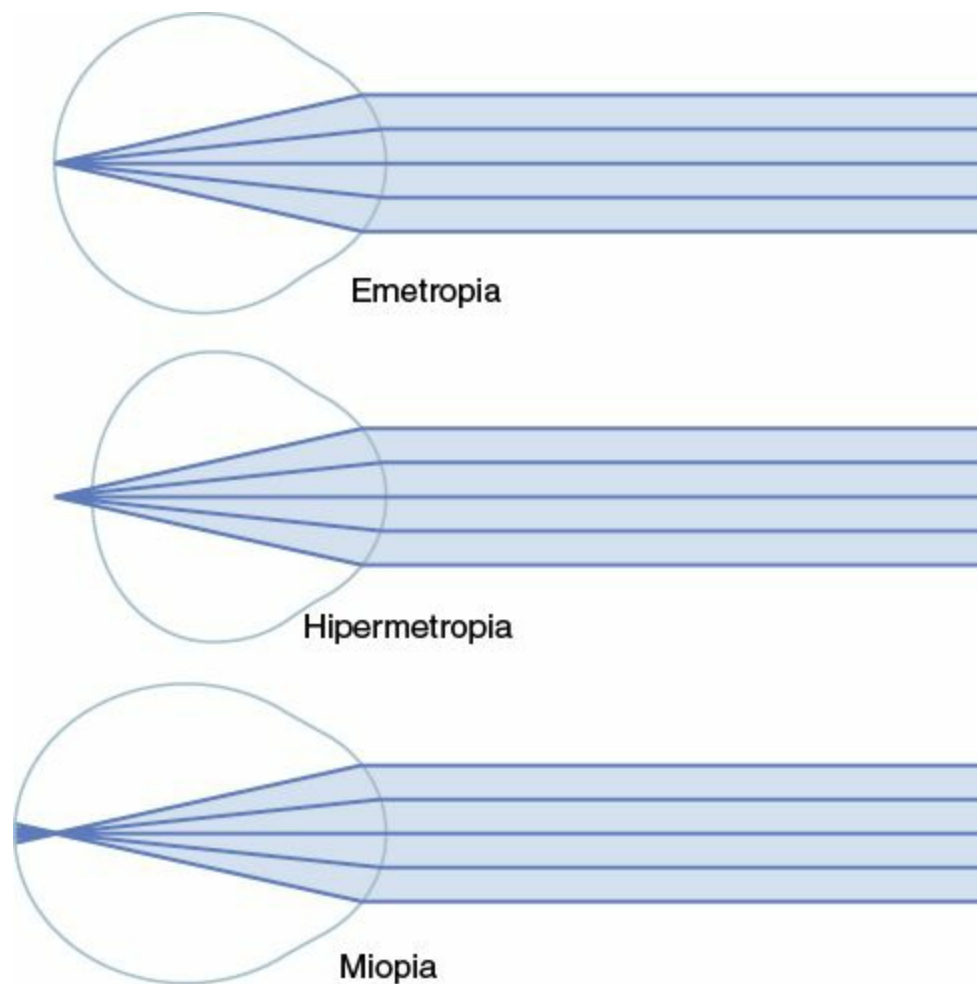



Figura 50-12. Raios de luz paralelos focalizam na retina na emetropia, atrás da retina na hipermetropia e em frente à retina na miopia.

Hiperopia (Visão Boa para Longe). A hiperopia também é chamada “visão boa para longe”, em geral, se deve a um globo ocular curto demais ou, ocasionalmente, a sistema de lentes fraco demais. Nessa condição, como se vê no painel médio da **Figura 50-12**, os raios de luz paralelos não são curvados o suficiente, pelo sistema de lentes relaxado, para chegar ao foco quando alcançam a retina. Para superar essa anormalidade, o músculo ciliar precisa contrair-se para aumentar a força do cristalino. Pelo uso do mecanismo da acomodação, a pessoa hipermetrope é capaz de focalizar objetos distantes na retina. Se a pessoa tiver usado somente pequena quantidade de força do músculo ciliar, para acomodar para objetos distantes, ainda ficará com muito poder acomodativo, e os objetos cada vez mais próximos do olho também podem ser focalizados nitidamente, até que o músculo ciliar se contraia no seu limite. Na idade avançada, quando o cristalino se torna “presbíope”, a pessoa hipermetrope costuma não ser capaz de acomodar o cristalino o suficiente para focalizar até mesmo objetos distantes, e muito menos ainda os objetos próximos.

Miopia (Visão Boa para Perto). Na miopia, ou “visão para perto”, quando o músculo ciliar está completamente relaxado, os raios de luz que vêm de objetos distantes são focalizados antes da retina, como se vê no painel inferior da **Figura 50-12**. Esse distúrbio geralmente se deve ao globo ocular longo demais, mas pode resultar de demasiado poder refrativo no sistema de lentes do olho.

Não existe mecanismo pelo qual o olho possa diminuir a força de sua lente para menos do que aquela que existe quando o músculo ciliar está completamente relaxado. A pessoa míope não tem mecanismo pelo qual focaliza objetos distantes nitidamente na retina. Contudo, à medida que um objeto se aproxima do olho da pessoa, ele finalmente chega perto o suficiente para que a imagem possa ser focalizada. Depois, quando o objeto fica ainda mais próximo do olho, a pessoa pode usar o mecanismo de acomodação para manter a imagem focalizada claramente. Um míope tem um “ponto distante” para visão distinta definidamente limitado.

Correção de Miopia e Hiperopia pelo Uso de Lentes. Se as superfícies refrativas do olho tiverem poder refrativo em demasia, como na *miopia*, esse poder refrativo excessivo poderá ser neutralizado pela colocação, em frente ao olho, de lente esférica côncava, que divergirá os raios. Tal correção é demonstrada no diagrama superior da **Figura 50-13**.

Inversamente, em uma pessoa que tenha *hiperopia* — isto é*,* alguém que tenha sistema de lentes muito fraco —, a visão anormal poderá ser corrigida pelo acréscimo de poder refrativo, usando-se lente convexa em frente ao olho. Essa correção é demonstrada no diagrama inferior da **Figura 50-13**.

Geralmente, se determina a força das lentes côncavas ou convexas, necessária para visão clara, por meio de "tentativa e erro" — isto é*,* testando primeiro lente forte e depois lente mais forte ou mais fraca, até que se consiga a melhor acuidade visual.

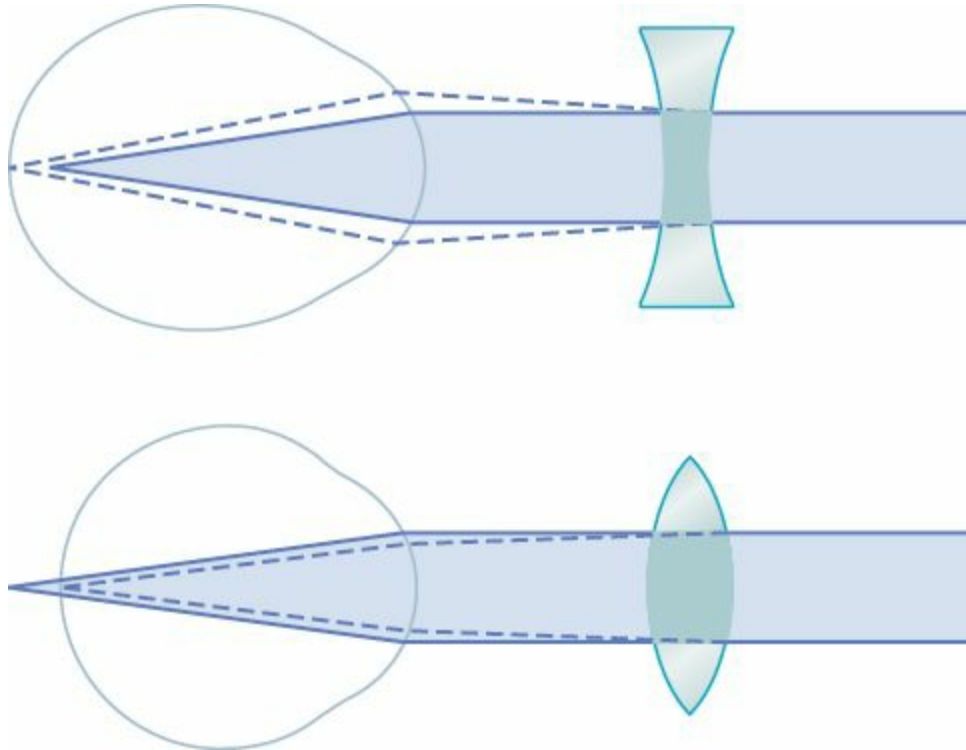



Figura 50-13. Correção da miopia com lente côncava (*acima*) e correção de hipermetropia com lente convexa (*abaixo).*

Astigmatismo. O astigmatismo é erro refrativo do olho que faz com que a imagem visual em um plano focalize em uma distância diferente da do plano em ângulo reto. Isso resulta mais frequentemente de curvatura da córnea grande demais em um plano do olho. Exemplo de lente astigmática seria superfície de lente como a de um ovo colocado de lado à luz que chega. O grau de curvatura, no plano pelo maior eixo do ovo, não é tão grande quanto o grau de curvatura no plano pelo menor eixo.

Como a curvatura da lente astigmática ao longo de um plano é menor do que a curvatura ao longo do outro plano, os raios de luz que atingem as porções periféricas da lente em um plano não se curvam tanto quanto os raios que atingem as partes periféricas do outro plano. Esse efeito é demonstrado na **Figura 50-14**, que mostra raios de luz originados de fonte pontual e atravessando lente astigmática oblonga. Os raios de luz no plano vertical, indicados pelo plano BD, são muito refratados pela lente astigmática, devido à maior curvatura na direção vertical do que na direção horizontal. Diferentemente, os raios de luz no plano horizontal, indicado pelo plano AC, não se curvam tanto quanto os raios de luz no plano vertical BD. Fica óbvio que os raios de luz que atravessam a lente astigmática não chegam todos a ponto focal comum, porque os raios de luz que atravessam um plano focalizam longe, à frente dos que atravessam o outro plano.

O poder de acomodação do olho pode não compensar o astigmatismo, porque durante a acomodação a curvatura do cristalino muda aproximadamente de modo igual em ambos os planos; portanto, no astigmatismo,

cada um dos dois planos exige grau diferente de acomodação. Desse modo, sem o auxílio de óculos, a pessoa com astigmatismo jamais vê em foco nítido.

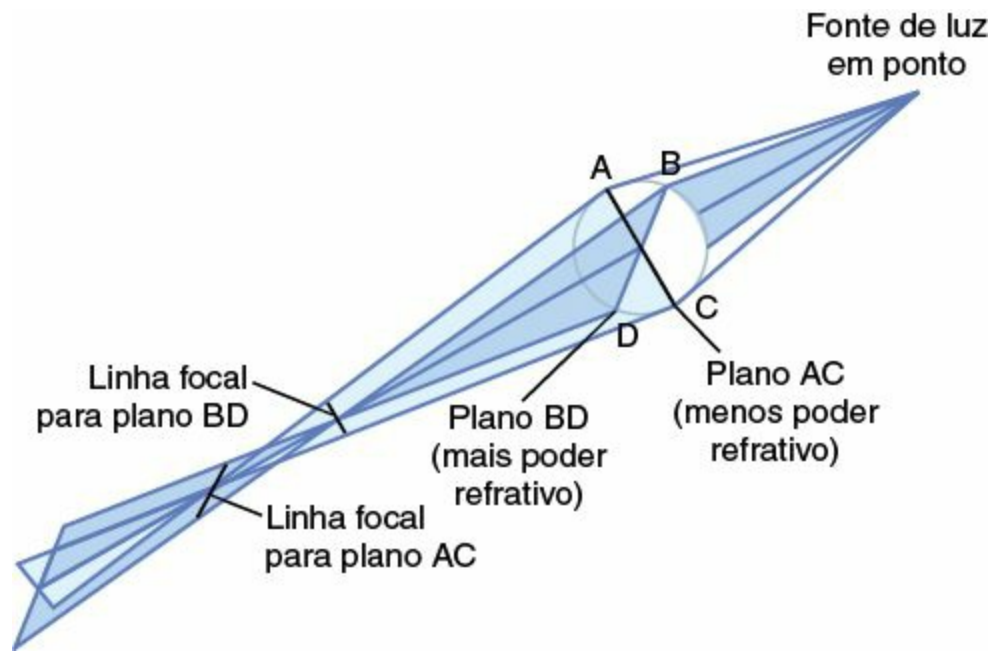



Figura 50-14. Astigmatismo, demonstrando que os raios de luz focalizam, na distância focal, em plano focal (*plano AC*) e em outra distância focal, no plano em ângulo reto (*plano BD*).

Correção do Astigmatismo com Lente Cilíndrica. Pode-se considerar o olho astigmático como sistema de lentes composto por duas lentes cilíndricas de forças diferentes e colocadas em ângulo reto entre si. Para corrigir o astigmatismo, o procedimento habitual é encontrar, por tentativa e erro, a lente esférica que corrija o foco em um dos dois planos do cristalino astigmático. Então se usa a lente cilíndrica adicional para corrigir o restante do erro no plano restante. Para fazer isso, precisam ser determinados o *eixo* e a *força* da lente cilíndrica necessária.

Vários métodos existem para determinar o eixo do componente cilíndrico anormal do sistema de lentes do olho. Um desses métodos se baseia no uso de barras negras paralelas do tipo mostrado na **Figura 50-15**. Algumas dessas barras paralelas são verticais, algumas horizontais e algumas em vários ângulos com os eixos vertical e horizontal. Depois de colocar várias lentes esféricas à frente do olho astigmático, geralmente se encontra conjunto de lentes que produz foco nítido de um conjunto de barras paralelas, mas não corrige a falta de nitidez do conjunto de barras em ângulo reto com as barras nítidas. Pode ser mostrado, pelos princípios físicos da óptica, discutidos anteriormente neste Capítulo, que o *eixo* do componente cilíndrico *fora de foco* do sistema óptico é paralelo às barras que estão indistintas. Uma vez encontrado este eixo, o examinador tenta lentes *cilíndricas* positivas ou negativas progressivamente mais fortes e mais fracas, cujos eixos estejam colocados alinhados com as barras fora de foco até que o paciente veja todas as barras cruzadas com nitidez igual. Quando esse objetivo tiver sido atingido, o examinador orienta o profissional de óptica a confeccionar uma lente especial, combinando a correção esférica e a correção cilíndrica no eixo apropriado.

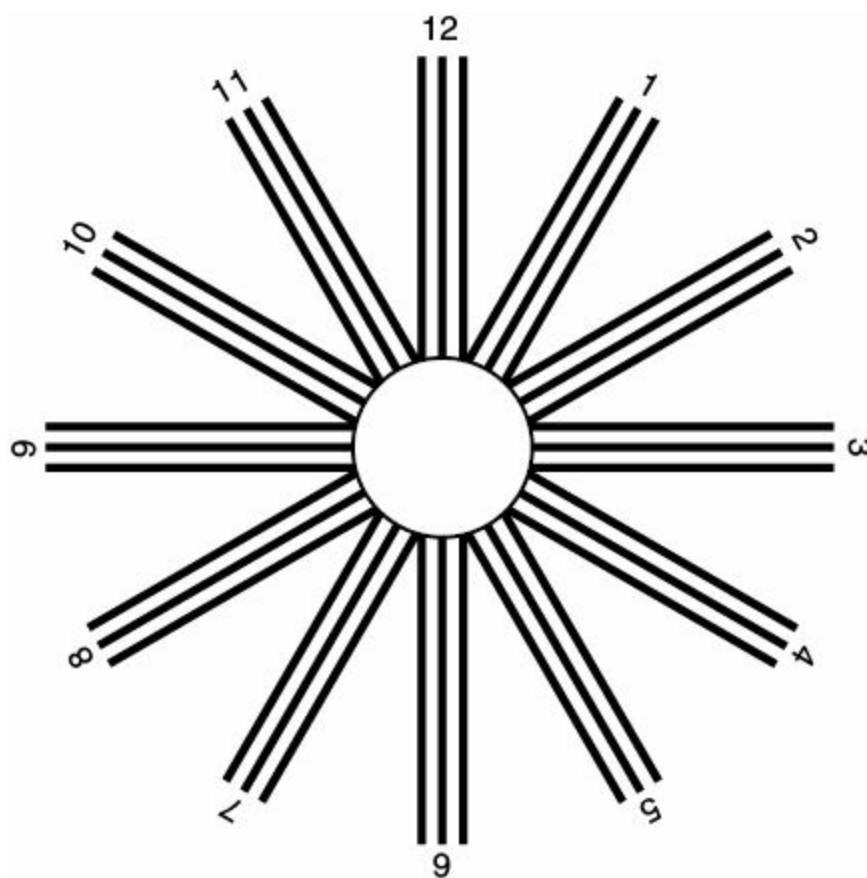



Figura 50-15. Quadro composto por barras negras paralelas em diferentes orientações angulares, para determinar o eixo do astigmatismo.

Correção de Anormalidades Ópticas pelas Lentes de Contato. Lentes de contato de vidro ou de plástico que se encaixam bem sobre a superfície anterior da córnea podem ser inseridas. Essas lentes são mantidas no lugar por camada fina de líquido lacrimal, que enche o espaço entre a lente de contato e a superfície anterior do olho.

Característica especial das lentes de contato é que elas anulam quase por completo a refração, que normalmente ocorre na superfície anterior da córnea. A razão para essa anulação é que as lágrimas entre a lente de contato e a córnea têm índice refrativo quase igual ao da córnea, de modo que a superfície anterior da córnea já não desempenha papel significativo no sistema óptico do olho. Em lugar disso, a superfície externa da lente de contato desempenha o papel principal. Desse modo, a refração dessa superfície da lente de contato é usada para substituir a refração habitual da córnea. Esse fator é especialmente importante em pessoas cujos erros refrativos oculares sejam causados por uma córnea de formato anormal, como as que têm córnea de forma incomum, abaulada — a patologia chamada *ceratocone*. Sem a lente de contato, a córnea abaulada causa anormalidade da visão tão intensa que dificilmente serão encontrados óculos que possam corrigir a visão de modo satisfatório; quando se usa lente de contato, entretanto, a refração da córnea é neutralizada, e a refração normal pela superfície externa da lente de contato é usada como substituta.

A lente de contato tem várias outras vantagens também, incluindo o fato de (1) a lente girar com o olho e promover campo mais amplo de visão clara do que os óculos; e (2) as lentes de contato têm pouco efeito sobre o tamanho do objeto que a pessoa vê através delas, enquanto lentes colocadas a mais ou menos 1 centímetro do olho afetam o tamanho da imagem, além de corrigirem o foco.

Catarata — Áreas Opacas no Cristalino. "Catarata" é a anormalidade especialmente comum no olho e que ocorre principalmente em idosos. A catarata é uma área ou áreas nubladas ou opacas no cristalino. No primeiro estágio de formação da catarata, as proteínas em algumas das fibras do cristalino se desnaturam. Mais tarde, essas mesmas proteínas coagulam e formam áreas opacas, no lugar das fibras proteicas transparentes.

Quando uma catarata obscurece a transmissão da luz tão intensamente que compromete gravemente a visão,

a patologia poderá ser corrigida por remoção cirúrgica do cristalino. Quando essa intervenção é realizada, o olho perde grande parte de seu poder refrativo que precisa ser substituído mediante a colocação de uma lente convexa poderosa à frente do olho; muitas vezes, contudo, implanta-se lente plástica artificial no olho, no lugar do cristalino removido.

ACUIDADE VISUAL

Teoricamente, a luz de fonte pontual distante, quando focalizada na retina, deve ser infinitamente pequena. No entanto, como o sistema do cristalino do olho jamais é perfeito, essa mancha da retina tem comumente diâmetro total de cerca de 11 micrômetros, mesmo com resolução máxima do sistema óptico do olho normal. A mancha é mais viva em seu centro e esmaece gradualmente em direção às bordas, como a **Figura 50-16** mostra pelas imagens em dois pontos.

O diâmetro médio dos cones, na *fóvea* da retina — a parte central da retina, onde a visão é mais altamente desenvolvida — é de cerca de 1,5 micrômetro, o que é um sétimo do diâmetro da mancha de luz. Todavia, como a mancha de luz tem um ponto central brilhante e bordas sombreadas, a pessoa pode normalmente distinguir dois pontos separados se seus centros se situarem distantes por até 2 micrômetros na retina, o que é discretamente maior que a largura de um cone da fóvea. Essa discriminação, entre dois pontos também é mostrada na **Figura 50-16**.

A acuidade visual normal do olho humano para discriminar fontes luminosas pontuais deve ser cerca de 25 segundos de arco, isto é, quando os raios de luz de dois pontos separados atingem o olho com um ângulo de pelo menos 25 segundos entre eles, em geral, poderão ser reconhecidos como dois pontos em lugar de um só. Isso significa que a pessoa com acuidade visual normal, olhando para duas manchas distintas e brilhantes a 10 metros de distância, mal pode distinguir as manchas como entidades separadas quando estiverem a 1,5 a 2 milímetros de distância uma da outra.

A fóvea tem menos de 0,5 milímetro (< 500 micrômetros) de diâmetro, o que significa que ocorre acuidade visual máxima em menos de 2 graus do campo visual. Fora dessa área da fóvea, a acuidade visual fica cada vez pior, diminuindo por mais que 10 vezes ao ficar mais próxima à periferia. Isso é causado pela conexão de número cada vez maior de bastonetes e cones a uma só fibra aferente do nervo óptico, nas partes fora da fóvea e mais periféricas da retina, conforme discutido no Capítulo 52.

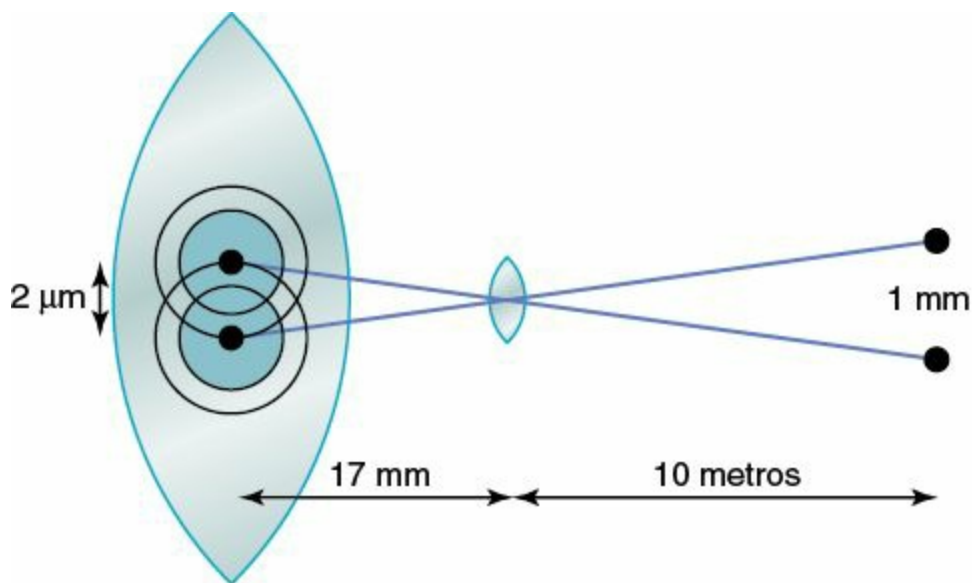



Figura 50-16. Acuidade visual máxima para duas fontes pontuais de luz.

Método Clínico para a Medida da Acuidade Visual. O quadro para testar os olhos consiste geralmente em letras de diferentes tamanhos, colocadas a 20 pés (6 metros) de distância da pessoa que está sendo examinada. Se a pessoa puder ver bem as letras do tamanho que deve ser visto à distância de 20 pés, diz-se que ela tem visão 20/20 — isto é*,* visão normal. Se a pessoa só conseguir ver letras que deveriam ser vistas à distância de 200 pés (60 metros), diz-se que ela tem visão 20/200. Em outras palavras, o método clínico, para expressar acuidade visual, é usar a fração matemática que expresse a proporção de duas distâncias, o que também é a proporção da acuidade visual de uma pessoa para a de outra, com acuidade visual normal.

DETERMINAÇÃO DA DISTÂNCIA DE UM OBJETO EM RELAÇÃO AO OLHO — "PERCEPÇÃO DE PROFUNDIDADE"

A pessoa normalmente percebe distâncias por três meios principais: (1) os tamanhos das imagens de objetos conhecidos na retina; (2) o fenômeno da paralaxe de movimento e (3) o fenômeno da estereopsia. Essa capacidade de determinar as distâncias é chamada *percepção de profundidade*.

Determinação da Distância pelos Tamanhos de Imagens Retinianas de Objetos Conhecidos. Se alguém souber que a pessoa que está sendo vista tem 1,80 m de altura, pode determinar o quanto a pessoa está distante simplesmente pelo tamanho da imagem dessa pessoa na retina. Não é preciso, conscientemente, pensar no tamanho, mas o cérebro aprendeu a calcular de modo automático, a partir tamanho das imagens, as distâncias dos objetos quando as dimensões são conhecidas.

Determinação da Distância por Paralaxe de Movimento. Outro meio importante pelo qual os olhos determinam a distância é o da paralaxe de movimento. Se uma pessoa olhar a distância com

os olhos completamente imóveis, não perceberá paralaxe de movimento, mas, quando a pessoa movimenta a cabeça para um lado ou outro, as imagens dos objetos próximos se movimentam rapidamente pelas retinas, enquanto as imagens dos objetos distantes continuam quase completamente estáticas. Por exemplo, movimentando-se a cabeça 2,5 centímetros para o lado quando o objeto está apenas 2,5 centímetros à frente do olho, a imagem se movimenta quase todo o percurso através das retinas, enquanto a imagem de objeto a 60 metros de distância dos olhos não se move perceptivelmente. Desse modo, usando esse mecanismo de paralaxe de movimento, pode-se avaliar as *distâncias relativas* de diferentes objetos mesmo que apenas um olho seja usado.

Determinação de Distância por Estereopsia — Visão Binocular. Outro método pelo qual se percebe a paralaxe é o da "visão binocular". Como o olho está a pouco mais de 5 centímetros de um lado do outro olho, as imagens, nas duas retinas, são diferentes entre si. Por exemplo, objeto de 2,5 centímetros, em frente ao nariz, forma imagem no lado esquerdo da retina do olho esquerdo, mas no lado direito da retina do olho direito, enquanto pequeno objeto 6 metros, à frente do nariz, tem sua imagem em pontos estreitamente correspondentes nos centros das duas retinas. Esse tipo de paralaxe é demonstrado na **Figura 50-17**, que mostra as imagens de ponto vermelho e de quadrado amarelo realmente invertidas nas duas retinas porque estão a distâncias diferentes em frente aos olhos. Isso dá um tipo de paralaxe, presente o tempo todo quando ambos os olhos estão sendo usados. É quase totalmente essa paralaxe binocular (ou *estereopsia*) que dá à pessoa com dois olhos capacidade muito maior para julgar distâncias relativas, *quando os objetos estão próximos* do que a pessoa que tenha apenas um olho. No entanto, a estereopsia praticamente é inútil para percepção de profundidade em distâncias além de 15 a 60 metros.

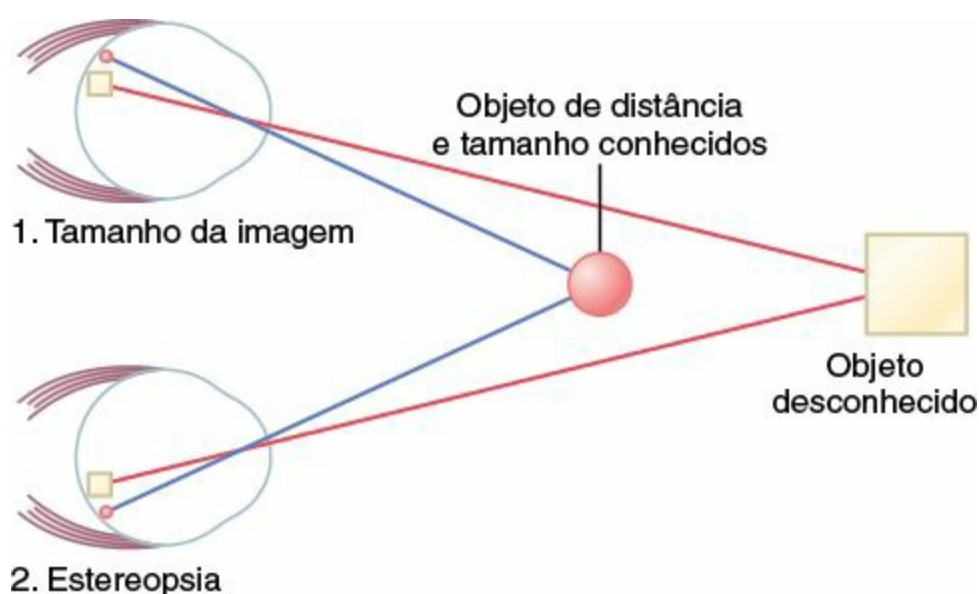



Figura 50-17. Percepção a distância (*1*) pelo tamanho da imagem na retina e (*2*) em decorrência de estereopsia.

Oftalmoscópio

O oftalmoscópio é instrumento pelo qual o observador pode visualizar o olho de outra pessoa e ver a retina com clareza. Embora o oftalmoscópio pareça ser um instrumento relativamente complicado, seus princípios são simples. Os componentes básicos são mostrados na **Figura 50-18** e podem ser explicados da seguinte maneira.

Se um ponto de luz forte estiver na retina de um *olho emetrópico*, os raios de luz desse ponto divergem em direção ao sistema de lentes do olho. Depois de atravessar o sistema de lentes, ficam paralelos entre si porque a retina está localizada à distância de um comprimento focal, atrás do sistema de lentes. Então, quando esses raios paralelos entram no olho emetrópico de outra pessoa, focalizam de novo foco pontual na retina da segunda pessoa, porque sua retina também está à distância de um comprimento focal atrás do cristalino. Qualquer ponto de luz, na retina do olho observado, projeta um ponto focal na retina do olho que observa. Desse modo, se se fizer com que a retina da pessoa possa emitir luz, a imagem de sua retina será focalizada na retina do observador, uma vez que os dois olhos sejam emetrópicos e estejam simplesmente olhando um dentro do outro.

Se o poder refrativo do olho observado ou do olho do observador for anormal, será necessário corrigir o poder refrativo para que o observador veja a imagem nítida da retina observada. O oftalmoscópio habitual tem uma série de lentes muito pequenas, montadas em torre, de modo que a torre possa ser girada de lente para outra até que seja feita a correção para refração anormal por escolha de lente de força apropriada. Em adultos jovens normais, ocorrem reflexos acomodativos naturais que causam aumento aproximado de $^{+}2$ dioptrias da força do cristalino de cada olho. Para corrigir isso, é necessário que a torre da lente seja girada até a correção de aproximadamente −4 dioptrias.

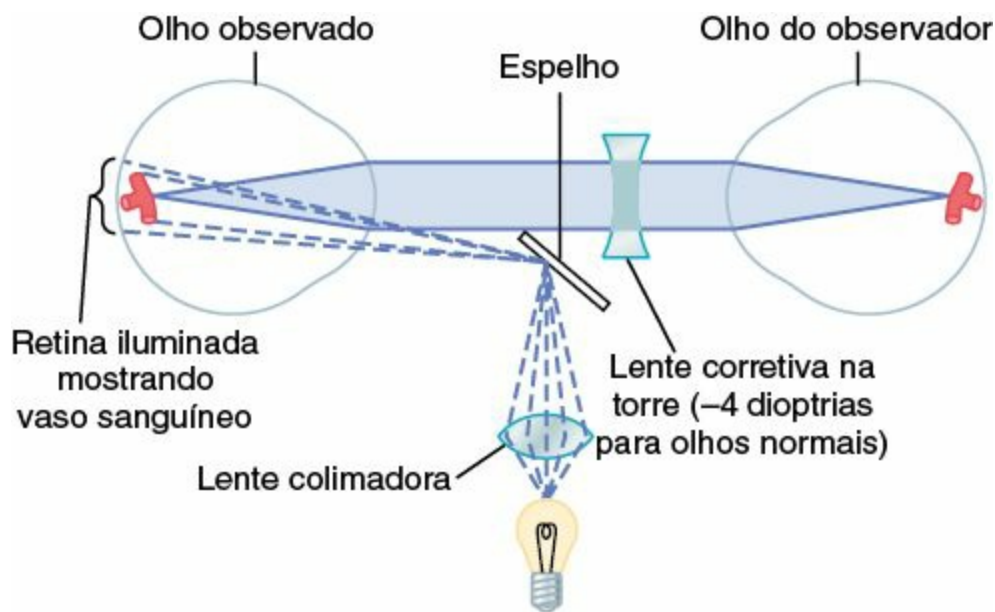



Figura 50-18. Sistema óptico do oftalmoscópio.

SISTEMA DE LÍQUIDOS DO OLHO — LÍQUIDO INTRAOCULAR

O olho está cheio de *líquido intraocular* que mantém pressão suficiente no globo ocular para conservá-lo distendido. A **Figura 50-19** demonstra que esse líquido pode ser dividido em duas partes — *humor aquoso*, que se situa à frente do cristalino, e *humor vítreo*, que fica entre a superfície posterior do cristalino e a retina. O humor aquoso é líquido com fluxo livre, enquanto o humor vítreo, algumas vezes, chamado *corpo vítreo*, é uma massa gelatinosa que se mantém unida por rede fibrilar fina, composta, sobretudo, por moléculas de proteoglicanos bastante alongadas. Água e substâncias dissolvidas podem *se difundir* lentamente no humor vítreo, mas ocorre pouco *fluxo* de

líquido.

O humor aquoso está continuamente sendo formado e reabsorvido. O balanço entre a formação e a reabsorção de humor aquoso regula o volume total e a pressão do líquido intraocular.

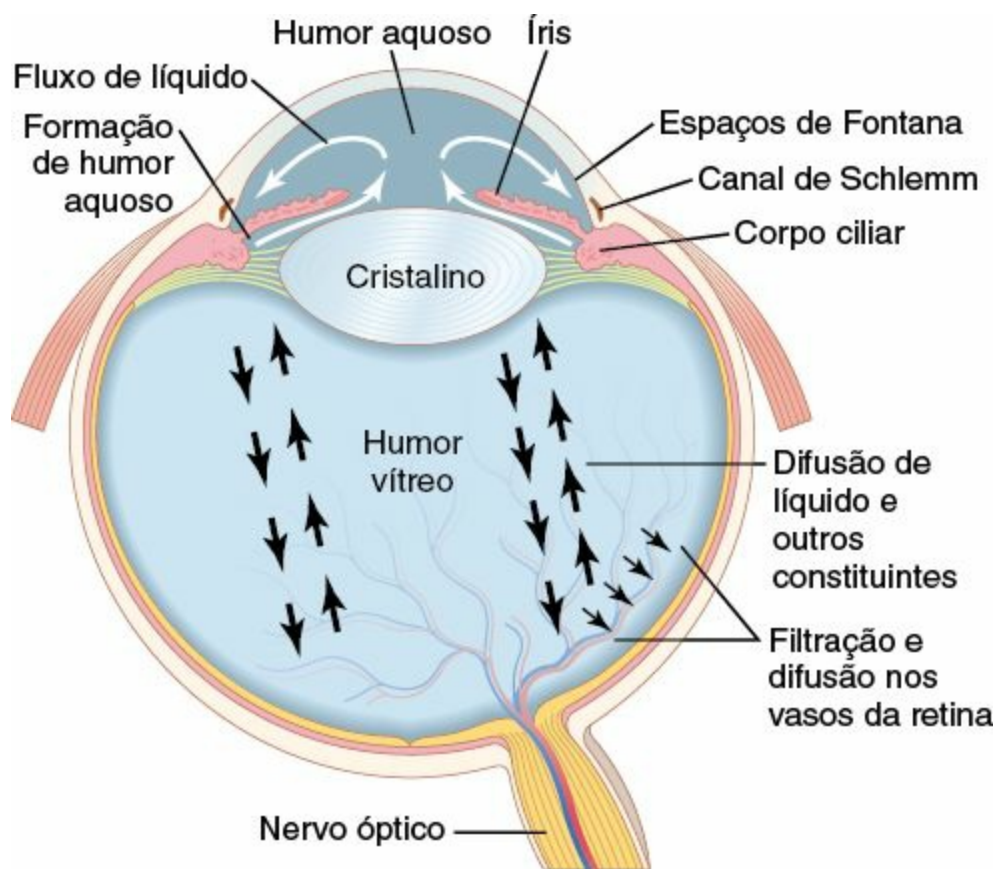



Figura 50-19. Formação e fluxo de líquido no olho.

FORMAÇÃO DO HUMOR AQUOSO PELO CORPO CILIAR

O humor aquoso é formado no olho *a intensidade média de 2 a 3 microlitros a cada minuto*. Essencialmente, todo ele é secretado pelos *processos ciliares* que são pregas lineares que se projetam do *corpo ciliar* para o espaço atrás da íris, onde os ligamentos do cristalino e o músculo ciliar se fixam ao globo ocular. Um corte transverso desses processos ciliares é mostrado na **Figura 50-20**, e sua relação com as câmaras de líquido ocular pode ser vista na **Figura 50-19**. Devido à sua arquitetura em dobras, a área total dos processos ciliares é cerca de 6 centímetros quadrados em cada olho — área extensa, considerando-se o pequeno tamanho do corpo ciliar. As superfícies desses processos são cobertas por células epiteliais muito secretoras, e, imediatamente abaixo delas, existe uma área altamente vascular.

O humor aquoso é formado quase inteiramente por uma secreção ativa pelo epitélio dos processos ciliares. A secreção começa com o transporte ativo de íons sódio para os espaços entre as células epiteliais. Os íons sódio puxam íons cloreto e íons bicarbonato junto com eles para manter a neutralidade elétrica. Depois, todos esses íons em conjunto promovem osmose de água dos capilares

sanguíneos, situados abaixo dos mesmos espaços intercelulares epiteliais, e a solução resultante banha os espaços dos processos ciliares na câmara anterior do olho. Além disso, vários nutrientes são transportados, através do epitélio, por transporte ativo ou difusão facilitada; eles incluem aminoácidos, ácido ascórbico e glicose.

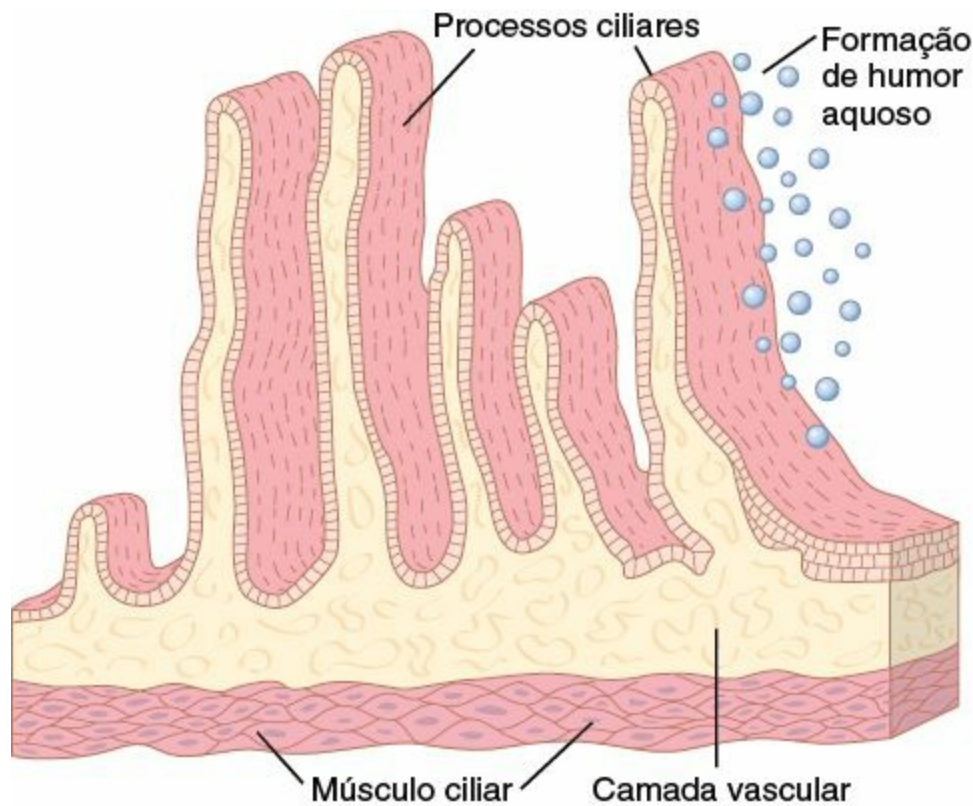



Figura 50-20. Anatomia dos processos ciliares. O humor aquoso é formado nas superfícies.

SAÍDA DO HUMOR AQUOSO DO OLHO

Depois que o humor aquoso é formado pelos processos ciliares, ele primeiro flui, como mostrado na **Figura 50-19**, *através da pupila e entra na câmara anterior do olho*. Daí, o líquido flui na direção *anterior ao cristalino e* entra no *ângulo entre a córnea e a íris*, e depois através de malha de *trabéculas* finalmente entra no *canal de Schlemm*, que desemboca em veias extraoculares. A **Figura 50-21** demonstra as estruturas anatômicas nesse ângulo iridocórneo, mostrando que os espaços entre as trabéculas se estendem em todo o trecho da câmara anterior ao canal de Schlemm. O canal de Schlemm é ums veia com paredes finas que se estende circunferencialmente por todo o trajeto em torno do olho. Sua membrana endotelial é tão porosa que tanto grandes moléculas proteicas quanto pequeno material particulado do tamanho de hemácias, podem passar da câmara anterior para o canal de Schlemm. Embora o canal de Schlemm na realidade seja vaso sanguíneo venoso, o humor aquoso, normalmente, se dirige a ele que o faz ficar cheio apenas de humor aquoso, e não de sangue. As pequenas veias que levam do canal de Schlemm às veias maiores do olho geralmente contêm apenas humor aquoso, e são chamadas *veias aquosas*.

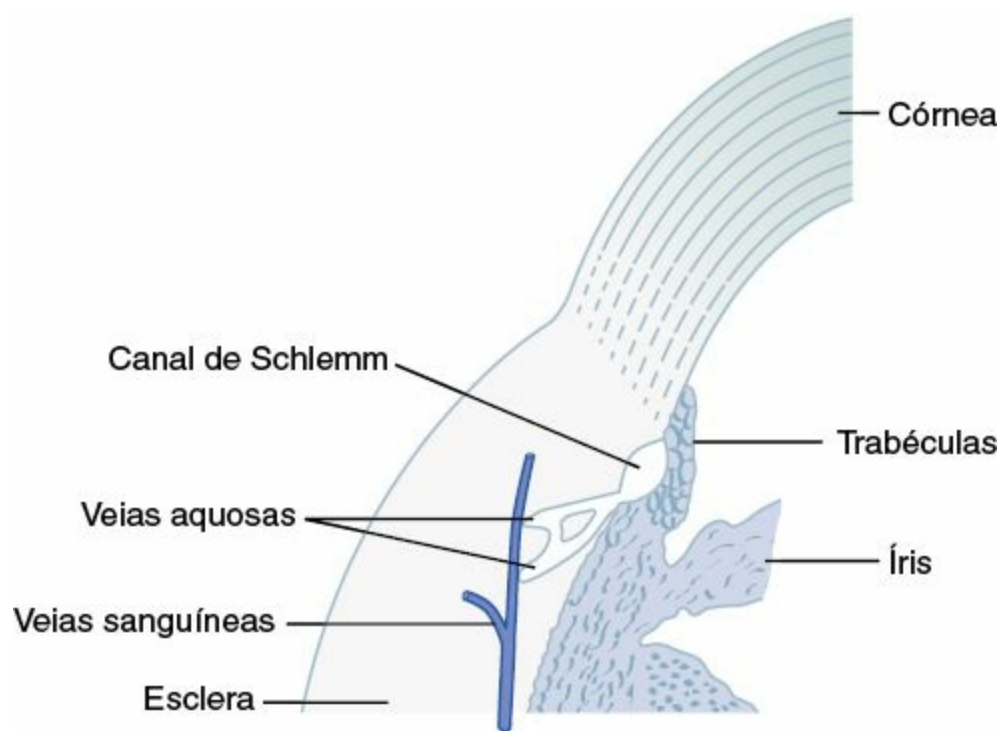



Figura 50-21. Anatomia do ângulo iridocórneo, mostrando o sistema para saída do humor aquoso do globo ocular, indo para as veias conjuntivais.

PRESSÃO INTRAOCULAR

A pressão intraocular normal média é cerca de 15 mmHg, variando entre 12 e 20 mmHg.

Medição da Pressão Intraocular por Tonometria. Como não é prático passar uma agulha pelo olho do paciente para medir a pressão intraocular, essa pressão é medida clinicamente pelo uso do "tonômetro", cujo princípio é mostrado na **Figura 50-22**. A córnea do olho é anestesiada com anestésico local, e a plataforma do tonômetro é colocada na córnea. Aplica-se, então, pequena força ao êmbolo central, fazendo que parte da córnea, abaixo do êmbolo, seja deslocada para dentro. O grau de deslocamento é registrado na escala do tonômetro, e isso é calibrado em termos de pressão intraocular.

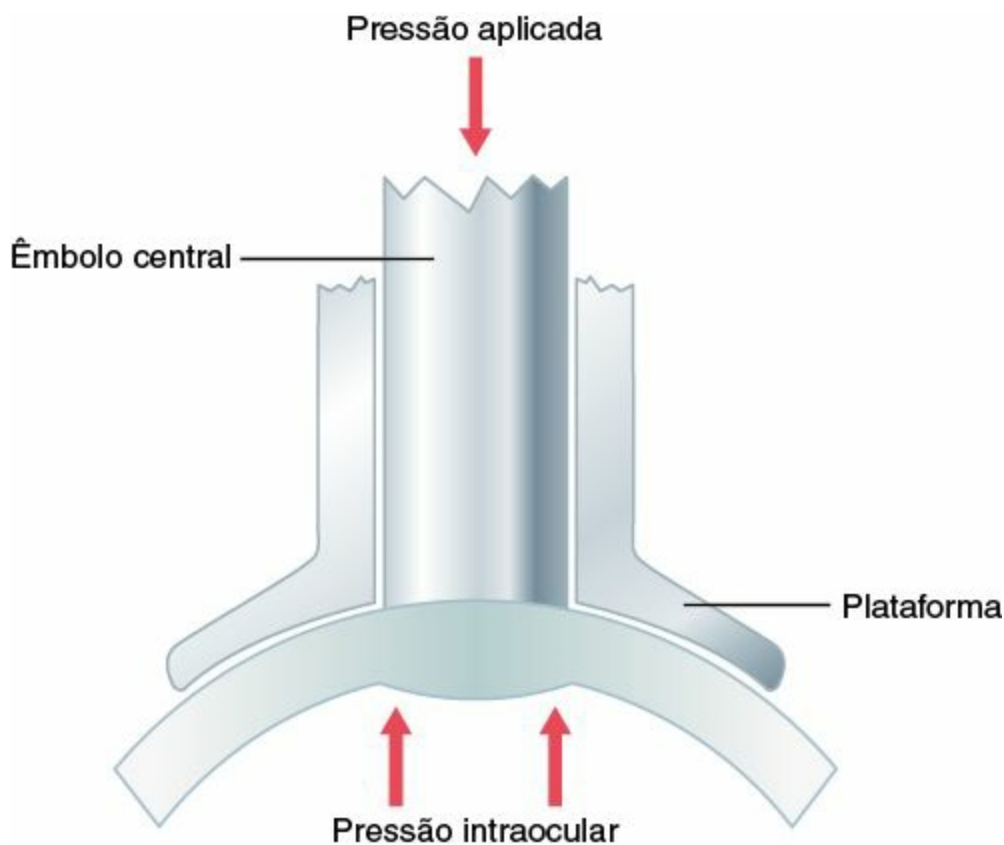



Figura 50-22. Princípios do tonômetro.

Regulação da Pressão Intraocular. A pressão intraocular permanece constante no olho normal, geralmente na faixa de ±2 mmHg de seu nível normal, que é, em média, cerca de 15 mmHg. O nível dessa pressão é determinado principalmente pela resistência à saída do humor aquoso da câmara anterior para o canal de Schlemm. Essa resistência à saída resulta da rede de trabéculas pelas quais o líquido precisa passar em seu caminho, dos ângulos laterais da câmara anterior para a parede do canal de Schlemm. Essas trabéculas têm aberturas minúsculas de apenas 2 a 3 micrômetros. A intensidade do fluxo do líquido para o canal aumenta acentuadamente quando a pressão se eleva. Com cerca de 15 mmHg no olho normal, a quantidade de líquido que sai do olho, por meio do canal de Schlemm, em geral é, em média, 2,5 mL/min, sendo igual à entrada de líquido vindo do corpo ciliar. A pressão normalmente continua em termos aproximados, nesse nível de 15 mmHg.

Mecanismo para Limpeza dos Espaços Trabeculares e Líquido Intraocular. Quando grandes quantidades de detritos estão presentes no humor aquoso, como ocorre após hemorragia no olho ou durante infecção intraocular, os detritos provavelmente se acumulam nos espaços trabeculares que levam da câmara anterior ao canal de Schlemm; esses detritos podem impedir a reabsorção adequada de líquido da câmara anterior, algumas vezes causando "glaucoma", como será explicado subsequentemente. No entanto, nas superfícies das placas trabeculares, há grande número de células fagocitárias. Imediatamente fora do canal de Schlemm, existe uma camada de gel intersticial contendo grande número de células reticuloendoteliais com capacidade extremamente alta de englobar detritos e digeri-los, até se formarem substâncias com moléculas pequenas que podem então ser absorvidas. Desse modo, esse sistema fagocitário mantém os espaços trabeculares limpos. A superfície da íris e outras superfícies do olho, atrás da íris, são cobertas por epitélio capaz de fagocitar proteínas e pequenas partículas do humor aquoso, ajudando assim a manter um líquido claro.

O "Glaucoma" Provoca uma Elevada Pressão Intraocular e é Uma Causa Principal de Cegueira. O glaucoma, uma das causas mais comuns de cegueira, é uma doença do olho em que a pressão intraocular fica patologicamente alta, algumas vezes se elevando agudamente até 60 a 70 mmHg. Pressões acima de 25 a 30 mmHg podem causar perda de visão quando mantidas por longos períodos. Pressões extremamente altas podem causar cegueira em dias ou até horas. À medida que a pressão se eleva, os axônios no nervo óptico são comprimidos no ponto de saída do globo ocular, no disco óptico. Acredita-se que essa compressão bloqueie o

fluxo axônico de citoplasma dos corpos celulares neuronais da retina nas fibras do nervo óptico que levam ao cérebro. O resultado é a falta de nutrição apropriada das fibras, o que finalmente causa morte das fibras envolvidas. É possível que a compressão da artéria da retina, que penetra no globo ocular pelo disco óptico, também se acrescente à lesão neuronal, por redução da nutrição à retina.

Na maioria dos casos de glaucoma, a pressão anormalmente alta resulta de aumento da resistência à saída de líquido passando pelos espaços trabeculares e para o canal de Schlemm na junção iridocórnea. Por exemplo, na inflamação aguda do olho, leucócitos e detritos teciduais podem bloquear esses espaços trabeculares e causar aumento agudo da pressão intraocular. Em condições crônicas, especialmente, em indivíduos mais velhos, a oclusão fibrosa dos espaços trabeculares parece ser a provável responsável.

O glaucoma algumas vezes pode ser tratado por colocação, no olho, de colírio que contenha fármaco que se difunda para o globo ocular e reduza a secreção ou aumente a absorção do humor aquoso. Quando a terapia medicamentosa falha, técnicas cirúrgicas, para abrir os espaços das trabéculas ou para fazer canais que permitam que o líquido flua diretamente do espaço líquido do globo ocular para o espaço subconjuntival fora do globo ocular, podem reduzir com eficácia a pressão.

Bibliografia

Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. Physiol Rev 75:323, 1995.

Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia. Prog Retin Eye Res 27:197, 2008.

Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. JAMA 290:2057, 2003.

De Groef L, Van Hove I, Dekeyster E, et al: MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? Invest Ophthalmol Vis Sci 54:7756, 2013.

Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al: Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. Invest Ophthalmol Vis Sci 54(14):ORSF23, 2013.

Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. Prog Retin Eye Res 22:749, 2003.

Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL: Primary open-angle glaucoma. N Engl J Med 360:1113, 2009.

Lichtinger A, Rootman DS: Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. Curr Opin Ophthalmol 23:40, 2012.

Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. Physiol Rev 77:21, 1997.

Petrash JM: Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF54, 2013.

Quigley HA: Glaucoma. Lancet 377:1367, 2011.

Vazirani J, Basu S: Keratoconus: current perspectives. Clin Ophthalmol 7:2019, 2013.

Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. JAMA 311:1901, 2014.

CAPÍTULO 51

O Olho: II. Funções Receptora e Neural da Retina

A retina é a parte sensível à luz do olho e contém (1) os *cones*, responsáveis pela visão em cores; e (2) os *bastonetes* que podem detectar a penumbra e são responsáveis principalmente pela visão em preto e branco em condições de baixa luminosidade. Quando bastonetes e cones são excitados, os sinais são transmitidos, primeiramente, através de sucessivas camadas de neurônios na própria retina e, por fim, propagam-se pelas fibras do nervo óptico e para o córtex cerebral. Neste Capítulo são explicados os mecanismos pelos quais os bastonetes e cones detectam luz e cor e convertem a imagem visual em sinais no nervo óptico.

ANATOMIA E FUNÇÃO DOS ELEMENTOS ESTRUTURAIS DA RETINA

Camadas da Retina. A **Figura 51-1** mostra os componentes funcionais da retina que se dispõem em camadas de fora para dentro: (1) camada pigmentar; (2) camada de bastonetes e cones que se projeta para a camada pigmentar; (3) camada nuclear externa, contendo os corpos celulares dos bastonetes e cones; (4) camada plexiforme externa; (5) camada nuclear interna; (6) camada plexiforme interna; (7) camada ganglionar; (8) camada de fibras do nervo óptico; e (9) membrana limitante interna.

Depois que a luz passa do sistema de lentes do olho e, então, atravessa o humor vítreo, ela *entra na retina por sua camada mais interna do olho* (**Figura 51-1**), ou seja, atravessa primeiro as células ganglionares e depois as camadas plexiforme e nuclear, antes de, por fim, chegar à camada de

bastonetes e cones, que ocupa a retina até sua borda mais externa. Essa distância tem espessura de várias centenas de micrômetros; há diminuição da acuidade visual pelo fato de a luz atravessar esse tecido não homogêneo. No entanto, na *região central da fóvea da retina*, conforme será discutido em seguida, as camadas internas são deslocadas lateralmente para reduzir essa perda de acuidade.

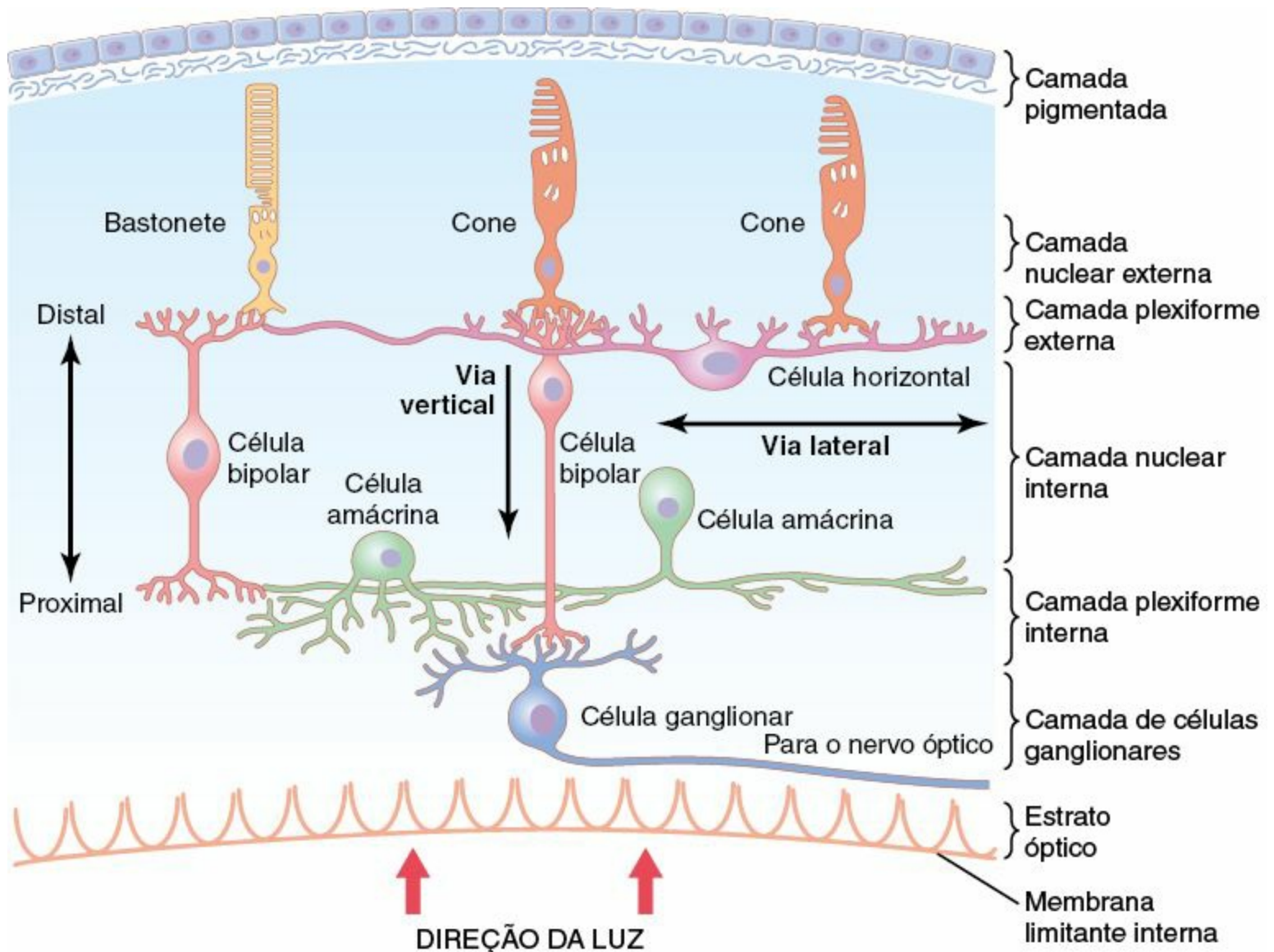



Figura 51-1. Camadas da retina.

Região da Fóvea Retiniana e sua Importância para Visão Acurada. A *fóvea* é área diminuta, no centro da retina, mostrada na **Figura 51-2**, ocupando área total pouco maior que 1 milímetro quadrado; é, sobretudo, capaz de visão acurada e detalhada. A *fóvea central*, com apenas 0,3 milímetro de diâmetro, é composta quase inteiramente por cones. Esses elementos têm uma estrutura especial que auxilia na detecção de detalhes na imagem visual, isto é, os cones da fóvea têm corpos celulares especialmente longos e delgados, distinguindo-se dos cones muito maiores localizados mais perifericamente na retina. Igualmente, na região da fóvea, os vasos sanguíneos, células ganglionares, camadas nuclear interna e plexiforme são todos deslocados para um lado, em vez de repousarem diretamente sobre o topo dos cones, o que permite que a luz passe sem

impedimento até os cones.

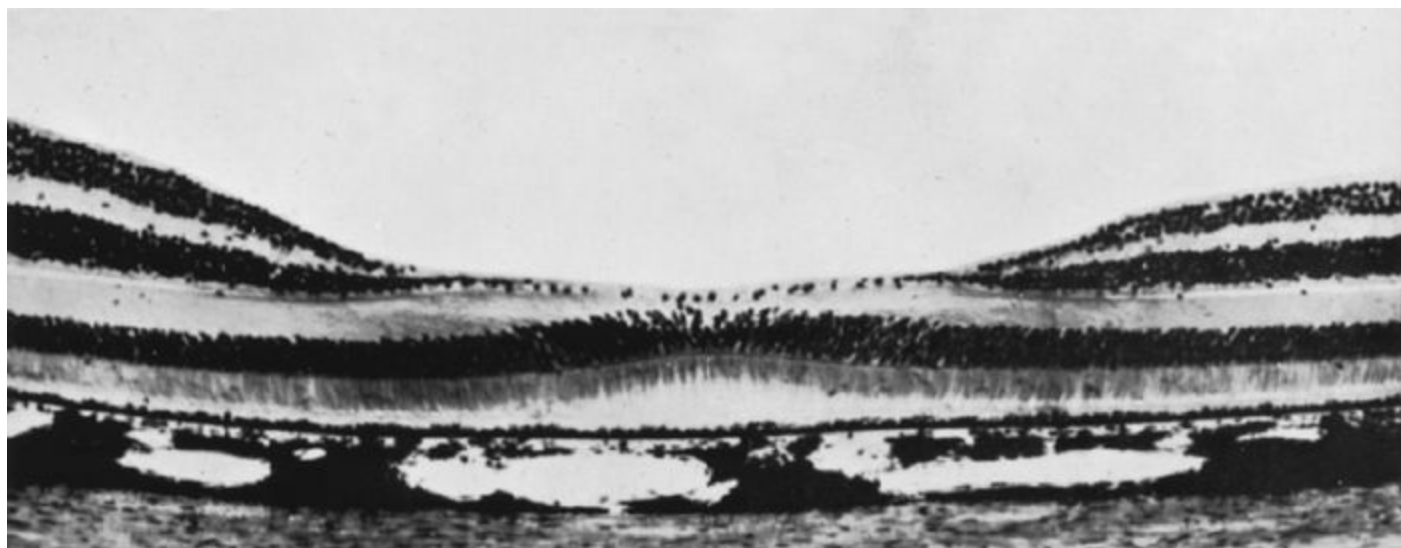



Figura 51-2. Fotomicrografia da mácula e da fóvea em seu centro. Observe que as camadas internas da retina são deslocadas lateralmente para diminuir a interferência na transmissão da luz. *(De Fawcett DW: Bloom and Fawcett: A Textbook of Histology, 11th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986; cortesia de H. Mizoguchi.)*

Bastonetes e Cones. A **Figura 51-3** é a representação diagramática dos componentes essenciais do fotorreceptor (bastonete ou cone). Como mostrado na **Figura 51-4**, o segmento externo do cone tem forma cônica. Em geral, os bastonetes são mais estreitos e mais longos do que os cones, mas nem sempre, é esse o caso. Nas partes periféricas da retina, os bastonetes têm de 2 a 5 micrômetros de diâmetro, enquanto os cones têm diâmetro de 5 a 8 micrômetros; na parte central da retina, na fóvea, há bastonetes, e os cones são mais delgados e têm um diâmetro de apenas 1,5 micrômetro.

Os principais segmentos funcionais do bastonete ou do cone são mostrados na **Figura 51-3**: (1) o *segmento externo*; (2) o *segmento interno*; (3) o *núcleo*; e (4) o *corpo sináptico*. A substância fotoquímica, sensível à luz, é encontrada no segmento externo. No caso dos bastonetes, a substância fotoquímica é a *rodopsina*; nos cones, é uma das três substâncias fotoquímicas “coloridas”, em geral, chamadas simplesmente *pigmentos coloridos*, que funcionam quase exatamente do mesmo modo que a rodopsina, exceto por diferenças na sensibilidade espectral.

Nos *segmentos externos* dos bastonetes e cones, nas **Figuras 51-3** e **51-4** observa-se o grande número de *discos*. Cada disco é, na realidade, dobras da membrana celular. Existem até 1.000 discos em cada bastonete ou cone.

A rodopsina e os pigmentos coloridos são proteínas conjugadas. Eles são incorporados às membranas dos discos, sob a forma de proteínas transmembrana. As concentrações desses pigmentos fotossensíveis, nos discos, são tão grandes que os próprios pigmentos constituem cerca de 40% de toda massa do segmento externo.

O *segmento interno* do bastonete ou do cone contém o citoplasma usual, com organelas citoplasmáticas. São principalmente importantes as mitocôndrias que, como explicado adiante,

desempenham papel significante no fornecimento de energia para a função dos fotorreceptores.

O *corpo sináptico* é a parte do bastonete ou cone que se liga às células neuronais subsequentes, as *células horizontais* e *bipolares* que representam os estágios seguintes da cadeia celular responsável pela visão.

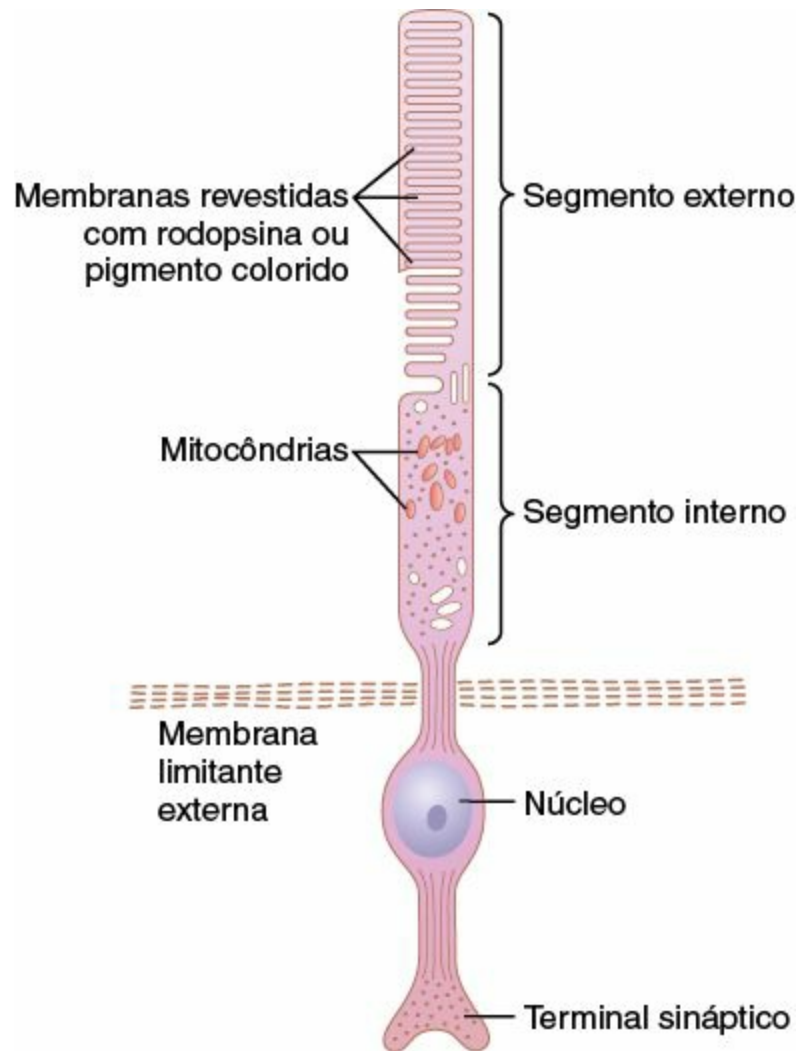



Figura 51-3. Desenho esquemático das partes funcionais dos bastonetes e cones.

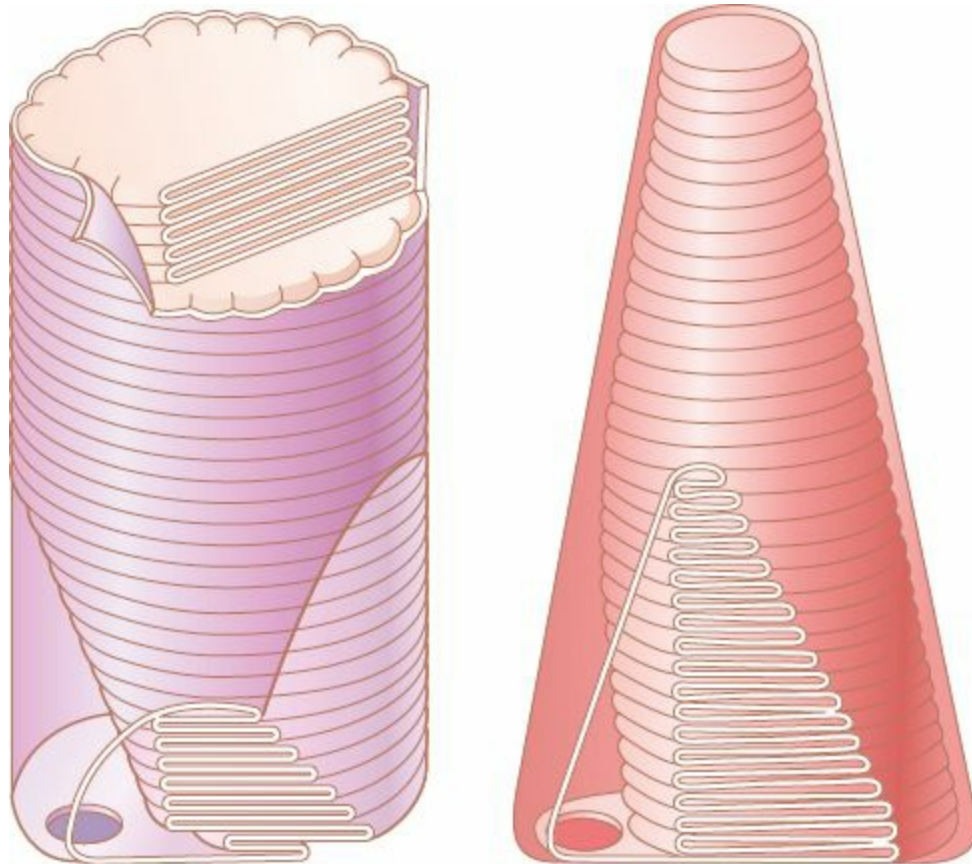



Figura 51-4. Estruturas membranosas dos segmentos externos de um bastonete (*à esquerda*) e um cone (*à direita*). *(Cortesia do Dr. Richard Young.)*

Camada Pigmentar da Retina. O pigmento negro *melanina*, na camada pigmentar, impede a reflexão da luz por todo o globo ocular, o que é extremamente importante para a visão nítida. Esse pigmento realiza a mesma função no olho que a cor negra dentro do fole de uma câmera. Sem ele, os raios de luz seriam refletidos em todas as direções, dentro do globo ocular e causariam iluminação difusa da retina, e não o contraste normal entre as manchas escura e clara, necessário para a formação de imagens precisas.

A importância da melanina na camada pigmentar é bem ilustrada por sua ausência em *albinos*, pessoas que não têm, hereditariamente, o pigmento melanina em todas as partes do corpo. Quando um albino entra em sala clara, a luz que invade a retina é refletida em todas as direções, dentro do globo ocular, pelas superfícies sem pigmentação da retina e pela esclera subjacente; assim, a única mancha de luz distinta que normalmente excitaria apenas alguns bastonetes ou cones é refletida em todas as partes e excita muitos receptores. Portanto, a acuidade visual dos albinos, mesmo com a melhor correção óptica, quase nunca é melhor que 20/100 a 20/200, em lugar dos valores normais de 20/20.

A camada pigmentar também armazena grandes quantidades de *vitamina A*. Essa vitamina A se difunde livremente pelas membranas celulares dos segmentos externos dos bastonetes e cones, que estão imersos, eles próprios, no pigmento. Mostraremos ainda que a vitamina A é precursora importante das substâncias fotossensíveis dos bastonetes e cones.

Suprimento Sanguíneo da Retina — A Artéria Central da Retina e a Coroide. O suprimento sanguíneo

nutriente para as camadas internas da retina é derivado da artéria central da retina que entra no globo ocular pelo centro do nervo óptico e depois se divide para *suprir toda superfície retiniana interna*. Desse modo, as camadas internas da retina têm seu próprio suprimento sanguíneo, independente das outras estruturas do olho.

No entanto, a camada mais externa da retina é aderente à *coroide*, que também é um tecido altamente vascularizado situado entre a retina e a esclera. As camadas externas da retina, especialmente os segmentos externos dos bastonetes e cones, dependem principalmente da difusão dos vasos da coroide para sua nutrição, especialmente para seu oxigênio.

Descolamento da Retina. A retina neural ocasionalmente *se descola do epitélio pigmentar*. Em algumas circunstâncias, a causa de tal descolamento é lesão do globo ocular que permite que líquido ou sangue se acumule entre a retina neural e o epitélio pigmentar. O descolamento por vezes é causado por contratura das fibrilas de colágeno no humor vítreo, que puxa áreas da retina em direção ao interior do globo.

Em parte, devido à difusão através do espaço de descolamento e, em parte, devido ao suprimento sanguíneo independente da retina neural pela artéria da retina, a retina descolada pode resistir à degeneração por dias e tornar-se novamente funcional se for por cirurgia recolocada em sua relação normal com o epitélio pigmentar. Se não for recolocada prontamente, entretanto, a retina será destruída e ficará incapaz de funcionar, mesmo que haja correção cirúrgica.

FOTOQUÍMICA DA VISÃO

Bastonetes e cones contêm substâncias químicas que se decompõem pela exposição à luz e, no processo, excitam as fibras do nervo óptico. A substância química sensível à luz, nos *bastonetes*, é chamada *rodopsina*; as substâncias químicas fotossensíveis nos *cones*, os chamados *pigmentos dos cones* ou *pigmentos coloridos*, têm composições, apenas, discretamente diferentes das da rodopsina.

Nesta seção, discutimos, principalmente, a fotoquímica da rodopsina, mas os mesmos princípios podem ser aplicados aos pigmentos dos cones.

CICLO VISUAL RODOPSINA-RETINAL E EXCITAÇÃO DOS BASTONETES

Rodopsina e sua Decomposição pela Energia Luminosa. O segmento externo do bastonete, que se projeta na camada pigmentar da retina, tem concentração de cerca de 40% do pigmento fotossensível, chamado *rodopsina* ou *púrpura visual*. Essa substância é a combinação da proteína *escotopsina* com o pigmento carotenoide *retinal* (também chamado “retineno”). Além disso, o retinal é tipo particular, chamado 11-*cis* retinal. Essa forma *cis* do retinal é importante, porque somente ela pode se ligar à escotopsina, para sintetizar rodopsina.

Quando a energia luminosa é absorvida pela rodopsina, essa começa a se decompor dentro de fração muito pequena de segundo, como mostra a parte superior da Figura 51-5. A causa dessa rápida decomposição é a fotoativação de elétrons, na parte retinal da rodopsina, o que leva à mudança instantânea da forma *cis* do retinal para a forma toda-*trans* que tem a mesma estrutura química que a forma *cis*, mas tem estrutura física diferente — uma molécula reta, e não uma molécula angulada. Como a orientação tridimensional dos locais reativos do retinal todo-*trans* já não se ajusta

à orientação dos locais reativos da proteína *escotopsina*, o retinal todo-*trans* começa a se afastar da escotopsina. O produto imediato é a *batorrodopsina*, que é uma combinação parcialmente degradada do retinal todo-*trans* e da escotopsina. A batorrodopsina é extremamente instável e decai em nanossegundos para *lumirrodopsina*. Esse produto, então, decai em microssegundos para *metarrodopsina I* e, depois, em cerca de 1 milissegundo, para *metarrodopsina II* e, por fim, muito mais lentamente (em segundos), para os produtos de degradação completos *escotopsina* e retinal todo-*trans*.

É a metarrodopsina II, também chamada *rodopsina ativada*, que provoca alterações elétricas nos bastonetes, e os bastonetes então transmitem a imagem visual para o sistema nervoso central sob a forma de potencial de ação do nervo óptico, como será discutido adiante.

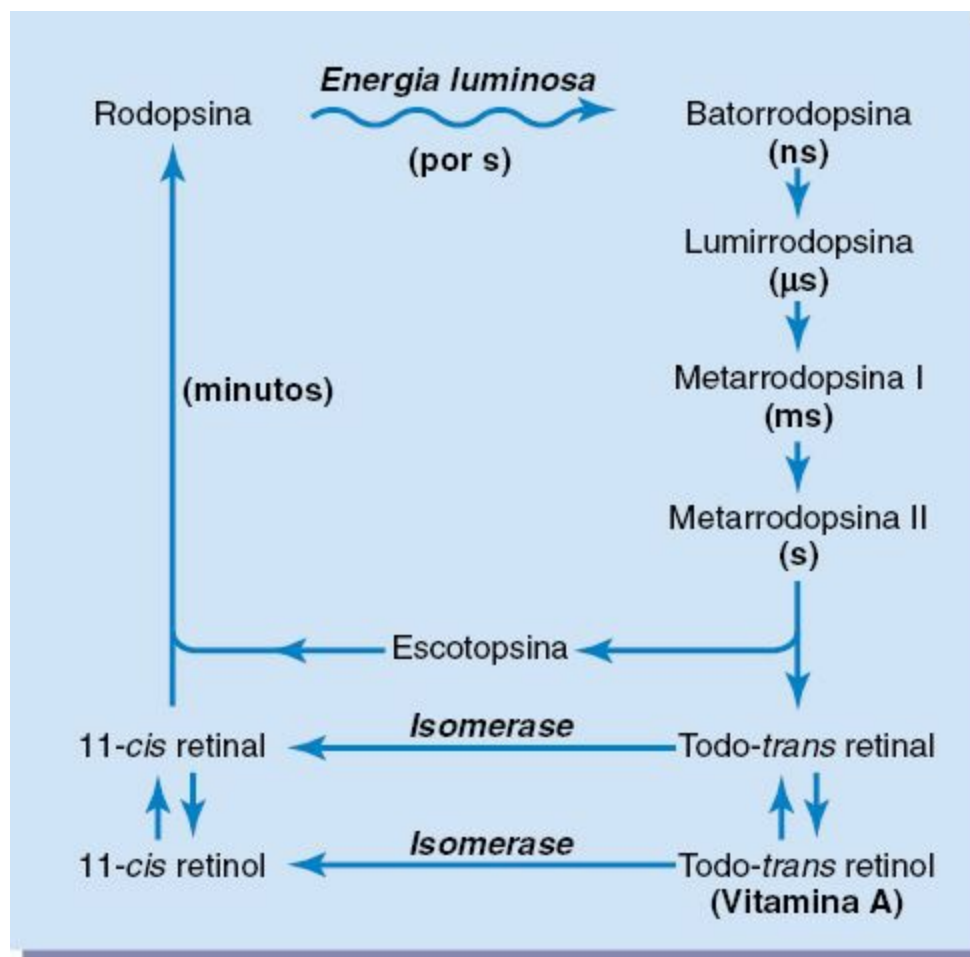



Figura 51-5. Ciclo visual da rodopsina-retinal no bastonete, mostrando a decomposição da rodopsina durante exposição à luz e subsequente neoformação lenta de rodopsina pelos processos químicos.

Reformação de Rodopsina. O primeiro estágio, na neoformação de rodopsina, mostrado na Figura 51-5, é reconverter o retinal todo-*trans* em 11-*cis* retinal. Esse processo requer energia metabólica e é catalisado pela enzima *retinal isomerase*. Uma vez formado o 11-*cis* retinal, ele automaticamente se recombina com a escotopsina, para formar novamente a rodopsina que então permanece estável até sua decomposição ser novamente desencadeada por absorção da energia

luminosa.

Papel da Vitamina A para a Formação de Rodopsina. Observe, na **Figura 51-5**, que existe uma segunda via química, pela qual o retinal todo-*trans* pode ser convertido em 11-*cis* retinal. Essa segunda via ocorre por conversão do retinal todo-*trans*, primeiramente, em retinol todo-*trans*, que é uma forma de vitamina A. Depois, o retinol todo-*trans* é convertido em 11-*cis* retinol sob a influência da enzima isomerase. Finalmente, o 11-*cis retinol* é convertido em 11-*cis* retinal, que se combina com a escotopsina, para formar a nova rodopsina.

A vitamina A está presente no citoplasma dos bastonetes e na camada pigmentar da retina. Portanto, a vitamina A normalmente está sempre disponível para formar novo retinal quando necessário. Inversamente, quando houver excesso de retinal na retina, será convertido de volta à vitamina A, reduzindo, assim, a quantidade de pigmento fotossensível na retina. Veremos, ainda, que essa interconversão entre retinal e vitamina A é especialmente, importante na adaptação a longo prazo da retina a diferentes intensidades luminosas.

Cegueira Noturna. Ocorre cegueira noturna em pessoas com deficiência grave devitamina A uma vez que, sem vitamina A, as quantidades de retinal e de rodopsina que podem ser formadas ficam intensamente diminuídas. Essa condição é chamada *cegueira noturna* porque a quantidade de luz disponível à noite é pequena demais para permitir visão adequada em pessoas deficientes em vitamina A.

Para que a cegueira noturna ocorra, a pessoa precisa permanecer em dieta deficiente em vitamina A por meses, porque grandes quantidades de vitamina A normalmente são armazenadas no fígado e podem ficar disponíveis para os olhos. Uma vez desenvolvida a cegueira noturna, às vezes, poderá ser revertida em menos de 1 hora pela injeção intravenosa de vitamina A.

Excitação do Bastonete Quando a Rodopsina É Ativada pela Luz

O Potencial Receptor do Bastonete É Hiperpolarizante e Não Despolarizante. Quando o bastonete é exposto à luz, o potencial receptor resultante é diferente dos potenciais receptores de quase todos os outros receptores sensoriais, uma vez que a excitação do bastonete causa *aumento da negatividade* do potencial de membrana intrabastonetes que é estado de *hiperpolarização*. Esse fenômeno é exatamente oposto à diminuição da negatividade (o processo de "despolarização") que ocorre em quase todos os outros receptores sensoriais.

Como a ativação da rodopsina causa hiperpolarização? A resposta é que, quando a rodopsina se decompõe, diminui a condutância da membrana dos bastonetes para os íons sódio no segmento externo do bastonete. Isso causa hiperpolarização de toda a membrana do bastonete de modo relatado a seguir.

A **Figura 51-6** mostra o movimento dos íons sódio e potássio no circuito elétrico completo pelos segmentos interno e externo dos bastonetes. O segmento interno bombeia continuamente sódio de dentro para fora do bastonete e íons potássio são bombeados para dentro da célula. Os íons potássio

vazam da célula pelos canais de potássio sem comportas que são restritos ao segmento interno do bastonete. Como em outras células, essa bomba sódio-potássio cria potencial negativo no interior da célula. No entanto, o segmento externo do bastonete, onde estão localizados os discos fotorreceptores, é totalmente diferente; aí, a membrana do bastonete na *escuridão* é permeável aos íons sódio que fluem pelos canais dependentes *monofosfato de guanosina cíclico* (GMPc). Na escuridão, os níveis de GMPc são altos, o que permite que íons sódio com carga positiva se difundam continuamente para o interior do bastonete e, assim, neutralizam grande parte da negatividade no interior da célula. Desse modo, *sob condições normais de escuridão, quando o bastonete não está excitado, há redução da eletronegatividade* na face interna da membrana do bastonete, medindo cerca de −40 milivolts, e não os habituais −70 a −80 milivolts, encontrados na maioria dos receptores sensoriais.

Quando a rodopsina do segmento externo do bastonete é exposta à luz, ela é ativada e começa a se decompor. Depois os canais de sódio dependentes do GMPc são fechados, e a condutância de membrana do segmento externo, para o interior do bastonete, é reduzida por processo em três etapas (**Figura 51-7**): (1) a luz é absorvida pela rodopsina, causando fotoativação dos elétrons, na porção retinal, como já descrito; (2) a rodopsina ativada estimula a proteína G, denominada *transducina*, que ativa a fosfodiesterase do GMPc, uma enzima que catalisa a quebra do GMPc em 5’-GMPc; e (3) a redução do GMPc fecha os canais dependentes do GMPc e diminui a corrente de influxo do sódio. Os íons sódio continuam a ser bombeados para fora, através da membrana do segmento interno. Desse modo, saem mais íons sódio agora do bastonete do que entram. Como eles são íons positivos, sua perda pelo bastonete cria aumento da negatividade na face interna da membrana e, quanto maior a quantidade de energia luminosa que atinge o bastonete, maior será a eletronegatividade — isto é, maior será o grau de *hiperpolarização*. Na intensidade máxima de luz, o potencial de membrana se aproxima de −70 a −80 milivolts, o que está próximo do potencial de equilíbrio para os íons potássio através da membrana.

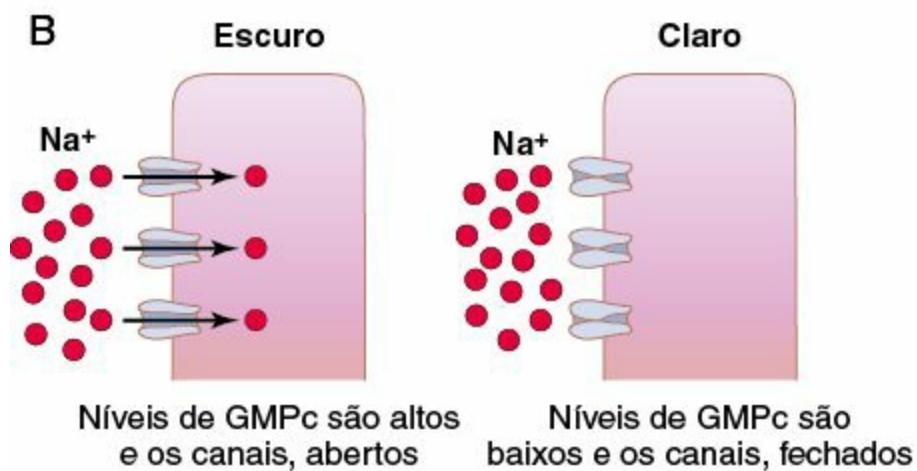
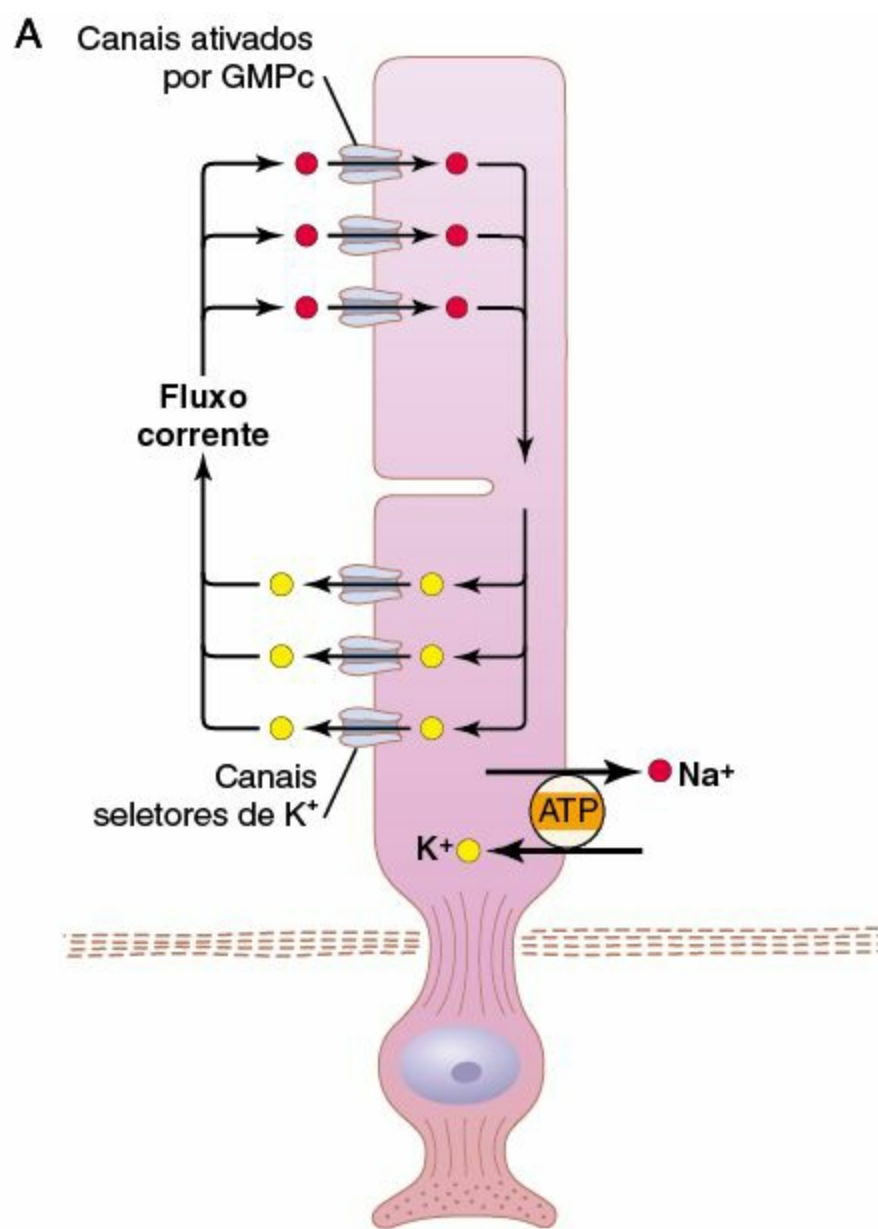



Figura 51-6. A, O sódio flui para um fotorreceptor (p. ex., bastonete) através de canal ativado por GMPc. O potássio flui para fora da célula, por canal de potássio sem comportas. A bomba de sódio-potássio mantém níveis de sódio e potássio constantes dentro da célula. **B,** No escuro, os níveis de GMPc são altos e os canais de sódio se abrem. No claro, os níveis de GMPc são reduzidos e os canais de sódio se fecham, causando a hiperpolarização da célula.

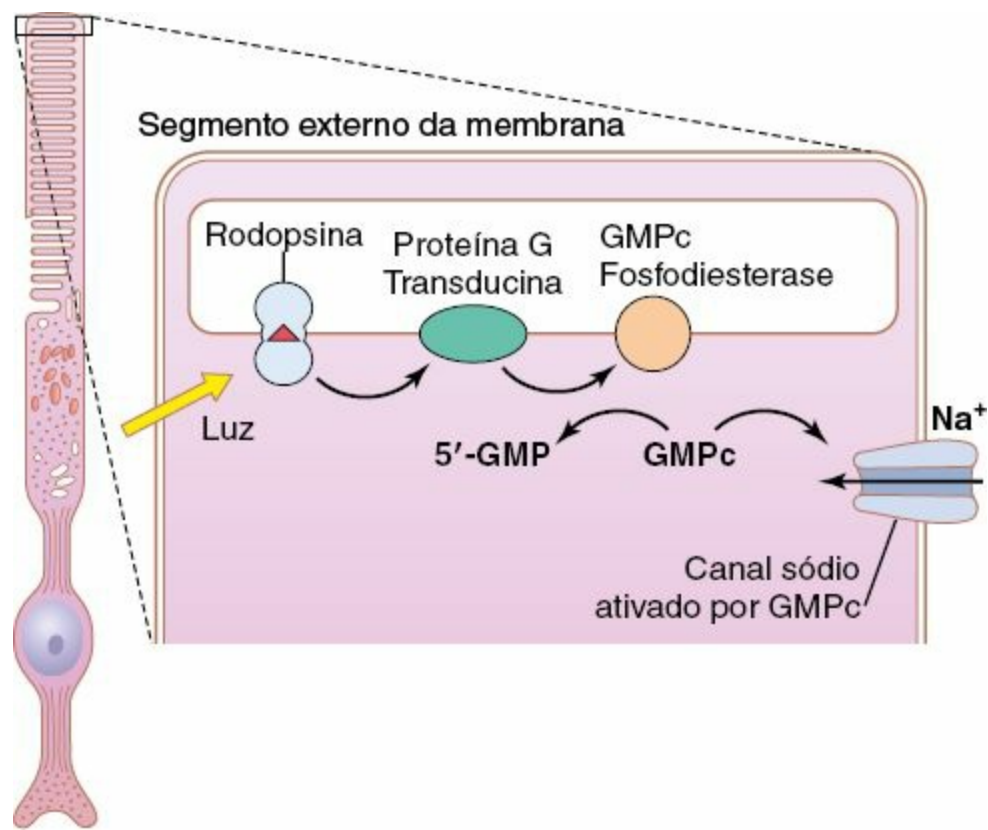



Figura 51-7. Fototransdução no segmento externo da membrana do fotorreceptor (bastonete ou cone). Quando a luz incide sobre o fotorreceptor (p. ex., célula bastonete), a porção retinal da rodopsina que absorve a luz é ativada. Essa ativação estimula a transducina, proteína G, que ativa a fosfodiesterase do *GMPc*. Essa enzima catalisa a degradação de GMPc em 5‘-GMP. A redução do GMPc, então, leva ao fechamento dos canais de sódio que, por sua vez, causam hiperpolarização do fotorreceptor.

Duração do Potencial Receptor e Relação Logarítmica do Potencial Receptor com a Intensidade de Luz. Quando o pulso de luz de curta duração atinge a retina, a hiperpolarização transitória (*potencial de receptor*) que ocorre nos bastonetes alcança pico em cerca de 0,3 segundo e dura mais de 1 segundo. Nos cones, a alteração ocorre quatro vezes mais rápida que nos bastonetes. Uma imagem visual que invada os bastonetes da retina por apenas um milionésimo de segundo pode, algumas vezes, causar a sensação de ver a imagem por tempo maior que 1 segundo.

Outra característica do potencial receptor é a de ele ser aproximadamente proporcional ao logaritmo da intensidade da luz. Essa característica é extremamente importante, pois permite que os olhos discriminem intensidades de luz dentro da variação milhares de vezes maior da que seria possível de outra forma.

Mecanismo pelo qual a Decomposição da Rodopsina Diminui a Condutância ao Sódio na Membrana — A “Cascata” de Excitação. Em condições ideais, um só fóton de luz, a menor unidade quântica possível de energia luminosa, pode causar potencial receptor mensurável em um bastonete, equivalente a cerca de 1 milivolt. Somente 30 fótons de luz causarão metade da saturação do bastonete. Como quantidades tão pequenas de luz podem causar excitação tão grande? A resposta é que os fotorreceptores têm cascata química extremamente sensível que amplifica os efeitos

estimulatórios por cerca de um milhão de vezes, da seguinte forma:

1. O *fóton ativa um elétron* na porção de 11-*cis* retinal da rodopsina; essa ativação leva à formação de *metarrodopsina II*, que é a forma ativa da rodopsina, já discutida e mostrada na **Figura 51-5**.
2. A *rodopsina ativada* funciona como enzima, para ativar muitas moléculas de *transducina*, proteína presente em forma inativa nas membranas dos discos e na membrana celular do bastonete.
3. A *transducina ativada* ativa muito mais moléculas de *fosfodiesterase*.
4. A *fosfodiesterase ativada* é outra enzima; ela hidrolisa imediatamente muitas moléculas de GMPc, as destruindo. Antes de ser destruído, o GMPc estava ligado à proteína do canal de sódio da membrana externa do bastonete de modo a mantê-lo "imobilizado" no estado aberto. Entretanto, na luz, a hidrolização do GMPc pela fosfodiesterase, remove a imobilização e permite que os canais de sódio se fechem. Várias centenas de canais se fecham para cada molécula originária ativada de rodopsina. Como o fluxo de sódio através de cada um desses canais foi extremamente rápido, o fluxo de mais de um milhão de íons sódio é bloqueado pelo fechamento dos canais antes que o canal se abra novamente. Essa diminuição de fluxo dos íons sódio é o que gera o potencial receptor do bastonete, como já discutido.
5. Em cerca de 1 segundo, outra enzima, a *rodopsinocinase* que está sempre presente no bastonete, inativa a rodopsina ativada (a metarrodopsina II), e a cascata inteira reverte ao estado normal com canais de sódio abertos.

Dessa forma, os bastonetes desenvolveram cascata química importante que amplifica o efeito de um só fóton de luz, causando o movimento de milhões de íons sódio. Esse mecanismo explica a extrema sensibilidade dos bastonetes, sob condições de baixa luminosidade.

Os cones são cerca de 30 a 300 vezes menos sensíveis que os bastonetes, mas mesmo este grau de sensibilidade permite a visão colorida em qualquer intensidade de luz, acima da penumbra extrema.

Fotoquímica da Visão em Cores pelos Cones

Destacamos anteriormente que as substâncias fotoquímicas nos cones têm quase exatamente a mesma composição química que a da rodopsina nos bastonetes. A única diferença é que as porções proteicas, ou opsinas — chamadas *fotopsinas* nos cones — são ligeiramente diferentes da escotopsina dos bastonetes. A parte *retinal* de todos os pigmentos visuais é exatamente a mesma nos cones e nos bastonetes. Os pigmentos sensíveis à cor dos cones, portanto, são combinações dos retinais com fotopsinas.

Na discussão sobre visão em cores, adiante neste Capítulo, ficará evidente que somente um dos três tipos de pigmentos coloridos está presente em cada um dos diferentes cones, tornando assim os cones seletivamente sensíveis a diferentes cores: azul, verde ou vermelho. Esses pigmentos coloridos são

chamados, respectivamente, *pigmento sensível ao azul, pigmento sensível ao verde* e *pigmento sensível ao vermelho*. As características de absorção dos pigmentos nos três tipos de cones mostram absorvências do pico do comprimento de ondas luminosas de 445, 535 e 570 nanômetros, respectivamente. Esses são também os comprimentos de onda para a sensibilidade máxima à luz para cada tipo de cone, o que começa a explicar como a retina diferencia as cores. As curvas aproximadas de absorção, para esses três pigmentos, são mostradas na **Figura 51-8**. Também é mostrada a curva de absorção para a rodopsina dos bastonetes, com pico em 505 nanômetros.

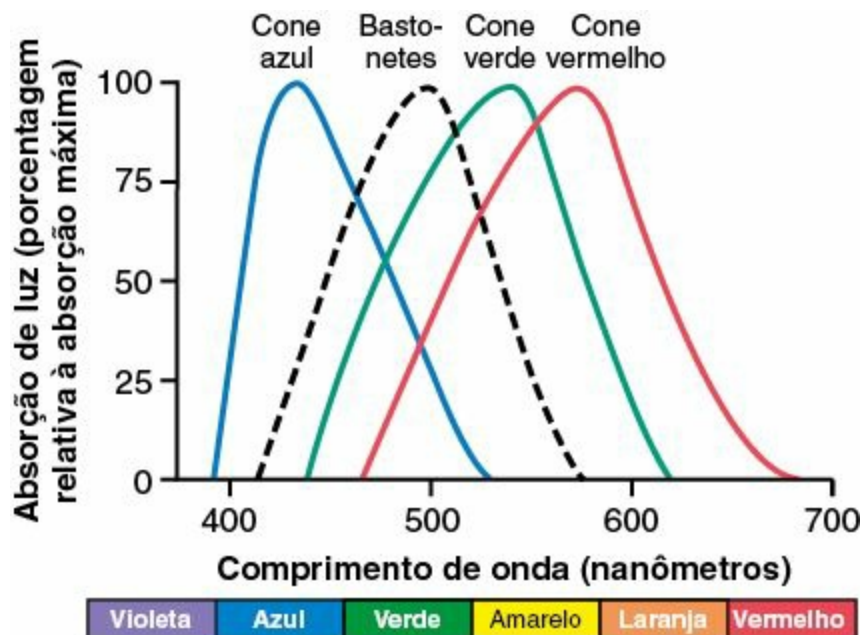



Figura 51-8. Absorção da luz pelo pigmento dos bastonetes e pelos pigmentos dos três cones receptivos a cores da retina humana. (*Dados de Marks WB, Dobelle WH, MacNichol EF Jr: Visual pigments of single primate cones. Science 143:1181, 1964, e Brown PK, Wald G: Visual pigments in single rods and cones of the human retina: direct measurements reveal mechanisms of human night and color vision. Science 144:45, 1964.*)

REGULAÇÃO AUTOMÁTICA DA SENSIBILIDADE DA RETINA — ADAPTAÇÃO À LUZ E AO ESCURO

Se a pessoa está sob luz intensa por muitas horas, grande parte das substâncias fotoquímicas nos bastonetes e cones terá sido reduzida a retinal e opsinas. Além disso, grande parte do retinal dos bastonetes e dos cones terá sido convertida em vitamina A. Devido a esses dois efeitos, as concentrações das substâncias químicas fotossensíveis que permanecem nos bastonetes e nos cones são reduzidas consideravelmente, e a sensibilidade do olho à luz se reduz de modo correspondente. Esse é o fenômeno chamado *adaptação à luz*.

Inversamente, se a pessoa permanecer no escuro por longo período, o retinal e as opsinas nos bastonetes e nos cones serão convertidos de volta a pigmentos sensíveis à luz. Além disso, a vitamina A é convertida de volta em retinal para aumentar os pigmentos sensíveis à luz, sendo o limite final determinado pela quantidade de opsinas nos bastonetes e nos cones, para se combinarem

com o retinal. Esse é o fenômeno chamado *adaptação ao escuro*.

A **Figura 51-9** mostra a evolução da adaptação ao escuro, quando a pessoa é exposta à escuridão total depois de ter sido exposta à luz forte por várias horas. Observe que a sensibilidade da retina é muito baixa, na primeira entrada na escuridão, mas em 1 minuto a sensibilidade já aumentou por 10 vezes — isto é, a retina pode responder à luz com um décimo da intensidade previamente necessária. Ao final de 20 minutos, a sensibilidade aumenta para cerca de 6.000 vezes e, ao final de 40 minutos, aumentou por cerca de 25.000 vezes.

A curva resultante da **Figura 51-9** é chamada *curva de adaptação ao escuro*. Observe a inflexão na curva. A primeira parte da curva é causada por adaptação dos cones, porque todos os eventos químicos da visão, inclusive a adaptação, ocorrem cerca de quatro vezes mais rapidamente nos cones do que nos bastonetes. No entanto, os cones não chegam nem perto do mesmo grau de alteração de sensibilidade na escuridão que os bastonetes. Portanto, a despeito da adaptação rápida, os cones param de se adaptar após apenas alguns minutos, enquanto os bastonetes com adaptação mais lenta continuam a se adaptar por muitos minutos e até horas, aumentando imensamente sua sensibilidade. Além disso, a sensibilidade ainda maior dos bastonetes é causada por convergência do sinal neuronal de 100 ou mais bastonetes sobre célula ganglionar única na retina; esses bastonetes se somam até aumentar sua sensibilidade, conforme será discutido adiante neste Capítulo.

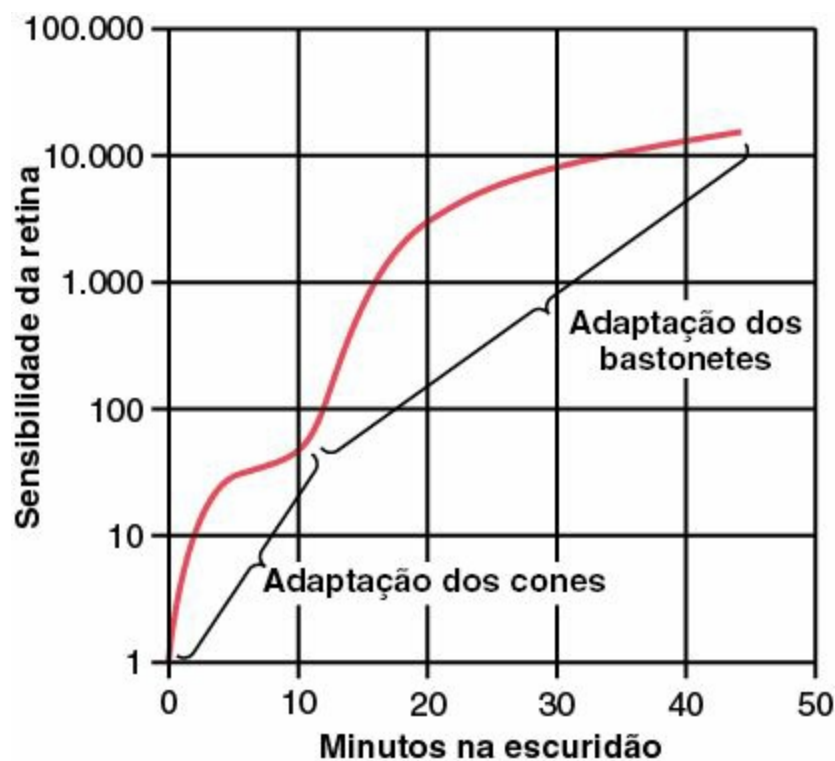



Figura 51-9. Adaptação ao escuro, demonstrando a relação da adaptação dos cones à adaptação dos bastonetes.

Outros Mecanismos de Adaptação à Luz e ao Escuro. Além da adaptação causada por alterações das concentrações de rodopsina ou de substâncias fotoquímicas para cores, o olho tem dois outros mecanismos para adaptação à luz e ao escuro. O primeiro deles é a *alteração do diâmetro pupilar*, que é discutida no Capítulo 50. Essa alteração pode causar adaptação de aproximadamente 30 vezes em fração de segundo devido às

alterações da quantidade de luz que passa pela abertura pupilar.

O outro mecanismo é a *adaptação neural*, que envolve os neurônios nas etapas sucessivas da cadeia visual na própria retina e no cérebro. Isso significa que, quando a intensidade de luz aumenta pela primeira vez, os sinais transmitidos pelas células bipolares, células horizontais, células amácrinas e células ganglionares são todos intensos. No entanto, a maioria desses sinais diminui rapidamente em diferentes estágios de transmissão no circuito neural. Embora o grau de adaptação seja de apenas algumas vezes a mais, e não as muitas milhares de vezes que ocorrem durante a adaptação do sistema fotoquímico ocorre adaptação neural em fração de segundo, diferentemente dos muitos minutos a horas necessários para a adaptação completa pelas substâncias fotoquímicas.

Valor da Adaptação à Luz e ao Escuro na Visão. Entre os limites de adaptação máxima ao escuro e adaptação máxima à luz, o olho pode variar sua sensibilidade à luz por até de 500.000 a 1 milhão de vezes, ajustando a sensibilidade automaticamente às alterações da iluminação.

Como o registro de imagens pela retina exige detecção de manchas escuras e claras na imagem, é essencial que a sensibilidade da retina sempre seja ajustada, de modo que os receptores respondam às áreas mais claras, mas não às mais escuras. Exemplo de mau ajustamento da adaptação da retina ocorre quando a pessoa sai do cinema e entra em ambiente com luz solar. Então, até as manchas escuras das imagens parecem excessivamente claras e, como consequência disso, toda a imagem visual fica muito esmaecida, com pequeno contraste entre suas diferentes partes. Essa visão insatisfatória prolonga-se até que a retina tenha se adaptado o suficiente para que as áreas mais escuras da imagem já não estimulem excessivamente os receptores.

De modo inverso, quando a pessoa entra pela primeira vez em ambiente escuro, a sensibilidade da retina é, em geral, tão discreta que até as manchas claras da imagem não conseguem excitar a retina. Após a adaptação ao escuro, as manchas claras começam a ser registradas. Como exemplo dos extremos de adaptação à luz e ao escuro, a intensidade da luz solar é cerca de 10 bilhões de vezes à da luz das estrelas, e o olho pode funcionar, tanto na luz do sol forte, após a adaptação à luz, quanto pode responder à luz das estrelas, após a adaptação ao escuro.

VISÃO EM CORES

Nas seções precedentes, aprendemos que diferentes cones são sensíveis às diversas cores da luz. Essa seção é a discussão dos mecanismos pelos quais a retina detecta as variadas graduações de cores no espectro visual.

MECANISMO TRICROMÁTICO DE DETECÇÃO DE CORES

Todas as teorias da visão em cores se baseiam na observação bem conhecida de que o olho humano consegue detectar quase todas as graduações de cores, quando apenas luzes monocromáticas vermelhas, verdes e azuis são apropriadamente misturadas em diferentes combinações.

Sensibilidades Espectrais dos Três Tipos de Cones. Com base nos testes de visão de cores, as sensibilidades espectrais dos três tipos de cones, no ser humano, demonstraram ser essencialmente as mesmas que as curvas de absorção da luz para os três tipos de pigmentos encontrados nos cones. Essas curvas são mostradas na **Figura 51-8** e, de modo pouco diferente, na **Figura 51-10**. Elas podem explicar a maioria dos fenômenos da visão em cores.

Interpretação da Cor no Sistema Nervoso. Na **Figura 51-10**, pode-se ver que a luz monocromática laranja com comprimento de onda de 580 nanômetros estimula os cones vermelhos até o valor de cerca de 99 (99% da estimulação máxima em comprimento de onda ótimo); estimula os cones verdes até o valor de cerca de 42, mas os cones azuis não são absolutamente estimulados. Desse modo, as proporções de estimulação dos três tipos de cones, nesse caso, são 99:42:0. O sistema nervoso interpreta esse conjunto de proporções como a sensação de laranja. Inversamente, a luz monocromática azul com comprimento de onda de 450 nanômetros estimula os cones vermelhos até o valor de estímulo de 0, os cones verdes até o valor de estímulo de 0, e os cones azuis até o valor de 97. Esse conjunto de proporções — 0:0:97 — é interpretado pelo sistema nervoso como azul. Da mesma forma, as proporções 83:83:0 são interpretadas como amarelo, e 31:67:36 como verde.

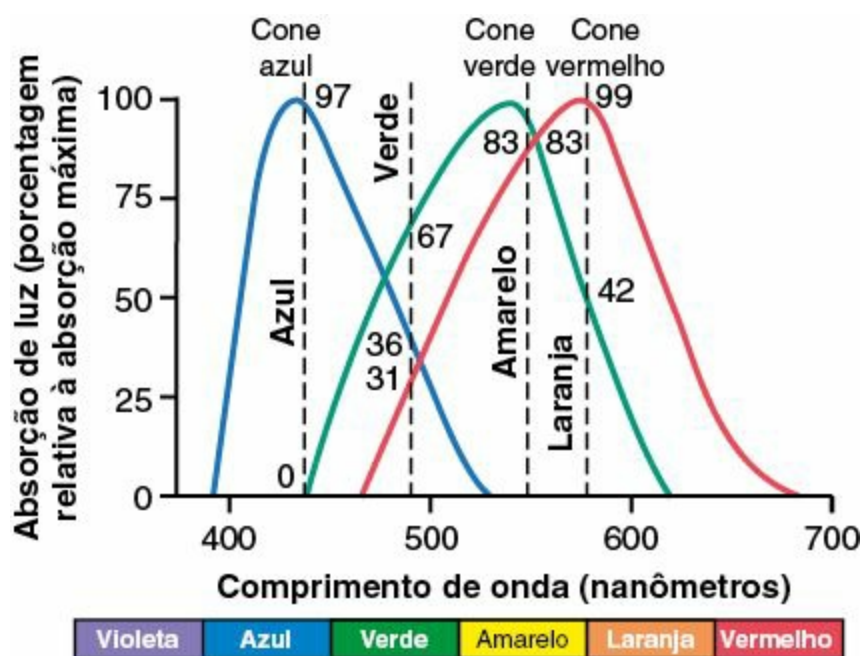



Figura 51-10. Demonstração do grau de estimulação dos diferentes cones sensíveis a cores por luzes monocromáticas de quatro cores: azul, verde, amarela e laranja.

Percepção da Luz Branca. A estimulação aproximadamente igual de cones vermelhos, verdes e azuis dá a sensação de ver branco. Ainda assim, não existe comprimento de onda único correspondente ao branco; em lugar disso, o branco é a combinação de todos os comprimentos de onda do espectro. Além disso, a percepção de branco pode ser obtida por estimulação da retina por

combinação apropriada de apenas três cores escolhidas que estimulem, quase de maneira igual, os tipos respectivos de cones.

Cegueira para Cores

Cegueira para Cores para Vermelho-Verde. Quando um único grupo de cones receptivos à cor está faltando no olho, a pessoa é incapaz de distinguir algumas cores de outras. Por exemplo, pode-se ver, na **Figura 51-10**, que as cores verde, amarelo, laranja e vermelho, que são as cores entre os comprimentos de onda de 525 e 675 nanômetros, são normalmente distinguidas entre si pelos cones vermelhos e verdes. Se qualquer um desses dois cones estiver faltando, a pessoa não poderá usar esse mecanismo para distinguir essas quatro cores; a pessoa é especialmente incapaz de distinguir o vermelho do verde e, portanto, diz-se que tem *cegueira para cores para vermelho-verde*.

A condição que leva a pessoa a ter perda de cones vermelhos é chamada *protanopia*; o espectro visual global dessa pessoa está encurtado de modo notável na extremidade dos comprimentos de onda longos como resultado da falta dos cones vermelhos. A condição que leva a pessoa a não possuir cones verdes é chamada *deuteranopia*; essa pessoa tem uma largura espectrovisual perfeitamente normal porque os cones vermelhos estão disponíveis para detectar comprimentos de onda longos da cor vermelha.

Cegueira para vermelho-verde é um distúrbio genético que ocorre quase exclusivamente no sexo masculino. Isso significa que os genes do cromossomo X feminino codificam os respectivos cones. Ainda assim, a cegueira para cores quase nunca acontece no sexo feminino, porque pelo menos um dos dois cromossomos X quase sempre tem o gene normal para cada tipo de cone. Como o gênero masculino só tem um cromossomo X, o gene que falte pode levar à cegueira para cores.

Como o cromossomo X, no sexo masculino, sempre é herdado da mãe, nunca do pai, a cegueira para cores é passada de mãe para filho, e se diz que a mãe é *portadora de cegueira para cores*; cerca de 8% de todas as mulheres são portadoras de cegueira para cores.

Fraqueza para o Azul. Só raramente faltam os cones azuis, embora algumas vezes eles sejam sub-representados, o que é um distúrbio geneticamente herdado que dá origem ao fenômeno chamado *fraqueza para o azul*.

Quadros para Teste de Cores. Método rápido para determinar cegueira para cores se baseia no uso de quadros de manchas, como as mostradas na **Figura 51-11**. Esses quadros são dispostos com confusão de manchas de várias cores diferentes. No quadro superior, a pessoa com visão normal para cores lê “74”, enquanto a pessoa cega para cores vermelho-verde lê “21”. No quadro inferior, a pessoa com visão normal para cores lê “42”, enquanto a pessoa cega para o vermelho lê “2”, e a pessoa cega para o verde lê “4”.

Se esses quadros forem estudados enquanto ao mesmo tempo são observadas as curvas de sensibilidade espectral dos diferentes cones, retratados na **Figura 51-10**, será possível compreender facilmente como as pessoas cegas para cores podem colocar ênfase excessiva em manchas de certas cores.

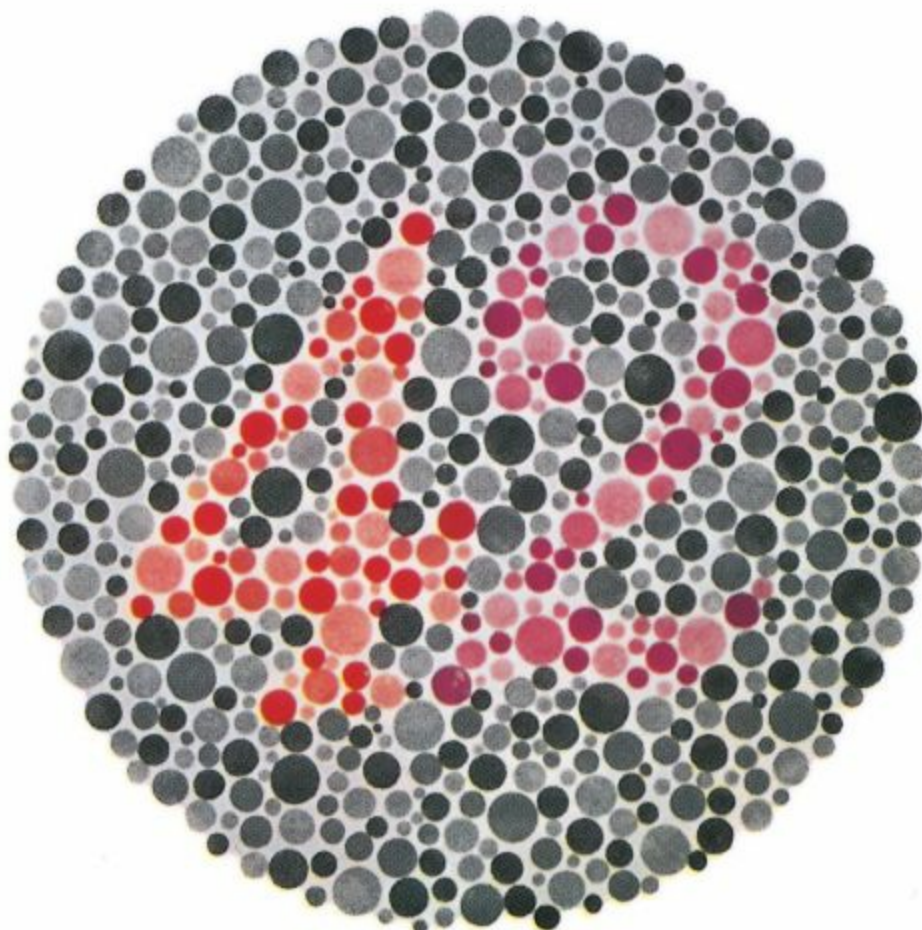
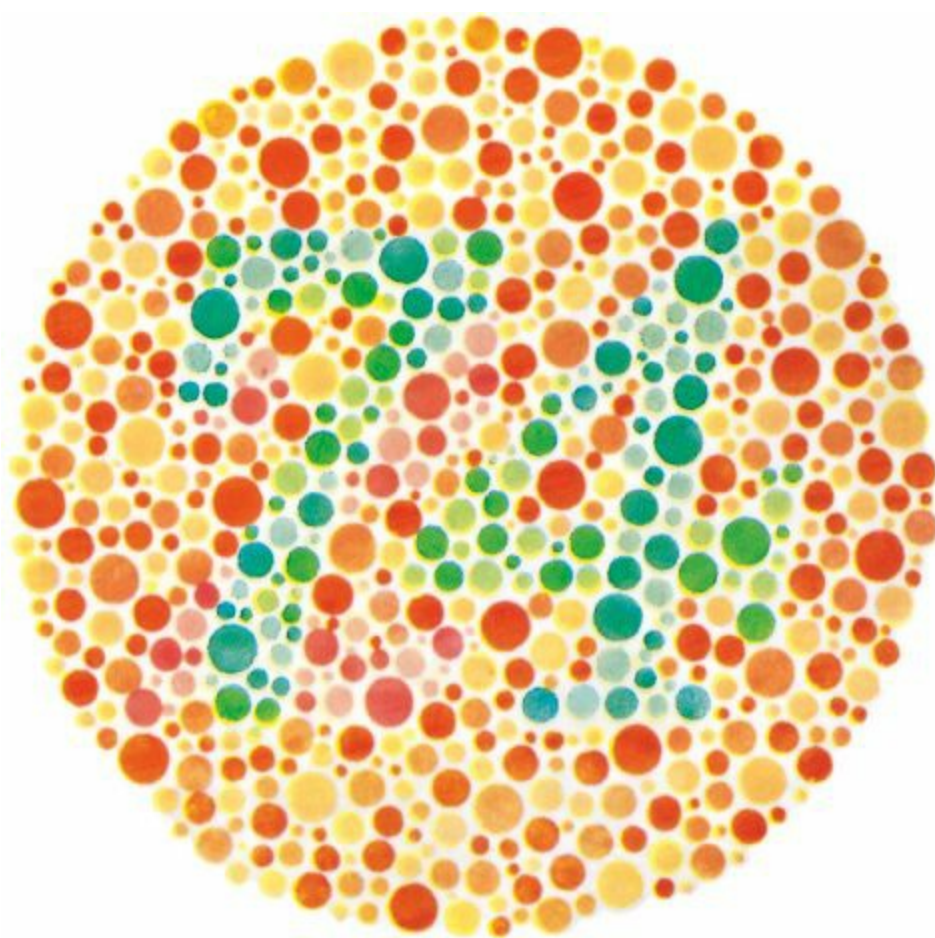



Figura 51-11. Dois quadros de Ishihara. **Superior**: Neste quadro, uma pessoa com visão normal lê “74”, mas a pessoa

cega para cores vermelho-verde lê “21”. **Inferior**: Neste quadro, a pessoa cega para vermelho (protanopia) lê “2”, mas a pessoa cega para verde (deteranopia) lê “4”. Uma pessoa com visão normal lê “42”. *(De Ishihara’s Tests for Colour Blindness. Tokyo: Kanehara & Co. Observe que os testes para cegueira de cores não podem ser conduzidos com esse material. Para testes precisos, devem ser usadas as placas originais.)*

FUNÇÃO NEURAL DA RETINA

A **Figura 51-12** apresenta o básico das conexões neurais da retina, mostrando, à esquerda, o circuito na retina periférica e, à direita, o circuito na retina da fóvea. Os diferentes tipos celulares neuronais são os seguintes:

1. Os fotorreceptores — os *bastonetes* e os *cones* — que transmitem sinais para a camada plexiforme externa, onde fazem sinapse com células bipolares e células horizontais.
2. As *células horizontais* que transmitem sinais horizontalmente na camada plexiforme externa de bastonetes e cones para células bipolares.
3. As *células bipolares* que transmitem sinais verticalmente dos bastonetes, cones e células horizontais para a camada plexiforme interna, onde fazem sinapse com as células ganglionares e células amácrinas.
4. As *células amácrinas* que transmitem sinais em duas direções, diretamente de células bipolares para as células ganglionares ou horizontalmente, dentro da camada plexiforme interna, dos axônios das células bipolares para os dendritos das células ganglionares ou para outras células amácrinas.
5. As *células ganglionares* que transmitem sinais eferentes da retina pelo nervo óptico para o cérebro.

Um sexto tipo de célula neuronal na retina, que não é muito proeminente e está ausente na figura, é a célula *interplexiforme*. Essa célula transmite sinais na direção retrógrada, da camada plexiforme interna para a camada plexiforme externa. Esses sinais são inibitórios e acredita-se que controlem a propagação lateral de sinais visuais pelas células horizontais na camada plexiforme externa. Seu papel pode ser o de ajudar a controlar o grau de contraste na imagem visual.

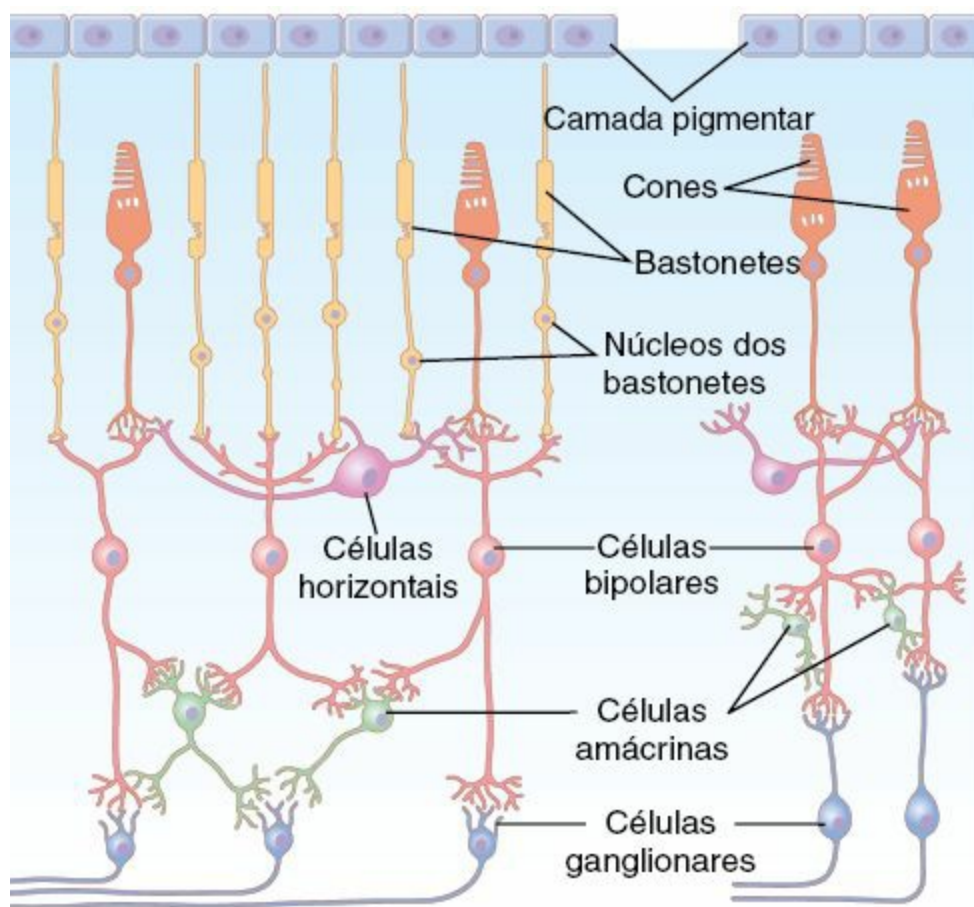



Figura 51-12. Organização neural da retina com a área periférica à esquerda e a área da fóvea à direita.

A Via Visual dos Cones às Células Ganglionares Funciona Diferentemente da Via dos Bastonetes. Como é verdade, para muitos dos nossos outros sistemas sensoriais, a retina tem um tipo antigo de visão, com base na visão dos bastonetes, e tipo mais recente de visão, com base na visão dos cones. Os neurônios e fibras neurais que conduzem os sinais visuais, para a visão dos cones, são consideravelmente maiores do que os que conduzem os sinais visuais para a visão dos bastonetes, e os sinais são conduzidos para o cérebro 2 a 5 vezes mais rapidamente. Igualmente, os circuitos para os dois sistemas são discretamente diferentes, como se verá a seguir.

À direita, na Figura 51-12, está a via visual da *porção da fóvea da retina*, representando o sistema mais recente e mais rápido dos cones. Nessa ilustração, estão representados três neurônios na via direta: (1) cones; (2) células bipolares; e (3) células ganglionares. Além disso, as células horizontais transmitem sinais inibitórios lateralmente, na camada plexiforme externa, e as células amácrinas transmitem sinais lateralmente, na camada plexiforme interna.

À esquerda, na Figura 51-12, estão as conexões neurais para a retina periférica, onde estão presentes bastonetes e cones. São mostradas três células bipolares; a do meio, entre elas, se liga somente a bastonetes, representando o tipo de sistema visual presente em muitos animais inferiores. A eferência da célula bipolar passa apenas para as células amácrinas, que transmitem os sinais para as células ganglionares. Desse modo, para visão pura dos bastonetes, existem quatro neurônios na via visual direta: (1) bastonetes; (2) células bipolares; (3) células amácrinas; e (4) células ganglionares.

De igual modo, as células horizontais e amácrinas permitem a conectividade lateral.

As outras duas células bipolares mostradas no circuito da retina periférica da **Figura 51-12** se conectam com bastonetes e cones; as eferências dessas células bipolares passam tanto diretamente para as células ganglionares quanto pelas células amácrinas.

Neurotransmissores Liberados pelos Neurônios Retinianos. Nem todas as substâncias químicas neurotransmissoras usadas para transmissão sináptica na retina são inteiramente conhecidas. No entanto, bastonetes e cones liberam *glutamato* em suas sinapses com as células -bipolares.

Estudos histológicos e farmacológicos têm provado a existência de muitos tipos de células amácrinas secretando pelo menos oito tipos de substâncias transmissoras, incluindo *ácido gama-aminobutírico (GABA), glicina, dopamina, acetilcolina* e *indolamina*, todos funcionam normalmente como transmissores inibitórios. Os neurotransmissores das células bipolares, horizontais e interplexiformes não são totalmente conhecidos, mas pelo menos algumas das células horizontais liberam transmissores inibitórios.

A Transmissão da Maioria dos Sinais Ocorre nos Neurônios da Retina por Condução Eletrotônica e Não por Potenciais de Ação. Os únicos neurônios da retina que sempre transmitem sinais visuais por meio de potenciais de ação são as células ganglionares, enviando seus sinais para o sistema nervoso central pelo nervo óptico. Ocasionalmente, potenciais de ação também têm sido registrados em células amácrinas, embora a importância desses potenciais de ação seja questionável. De outra forma, todos os neurônios da retina conduzem seus sinais visuais por *condução eletrotônica* que pode ser explicada da maneira seguinte.

A condução eletrotônica significa fluxo direto de corrente elétrica, e não potenciais de ação, no citoplasma neuronal e nos axônios nervosos do ponto de excitação por todo o trajeto até as sinapses de eferência. Até mesmo nos bastonetes e nos cones, a condução em seus segmentos externos, onde são gerados os sinais visuais, até os terminais sinápticos é por condução eletrotônica. Isso significa que, quando ocorre a hiperpolarização, em resposta à luz no segmento externo de um bastonete ou cone, quase o mesmo grau de hiperpolarização é conduzido por fluxo de corrente elétrica no citoplasma por todo o percurso até o terminal sináptico, não sendo necessário potencial de ação. Depois, quando o transmissor de um bastonete ou cone estimula uma célula bipolar ou uma célula horizontal, mais uma vez, o sinal é transmitido da entrada para a saída por fluxo direto de corrente elétrica, não por potenciais de ação.

A importância da condução eletrotônica é que permite *condução graduada* da força do sinal. Desse modo, para os bastonetes e cones, a magnitude da hiperpolarização está diretamente relacionada com a intensidade da iluminação; o sinal não é tudo ou nada, como seria o caso para cada potencial de

ação.

Inibição Lateral para Aumentar o Contraste Visual — Função das Células Horizontais

As células horizontais, mostradas na **Figura 51-12**, se ligam lateralmente entre os terminais sinápticos dos bastonetes e cones, bem como se conectam aos dendritos das células bipolares. As saídas das células horizontais *são sempre inibitórias*. Portanto, essa conexão lateral permite o mesmo fenômeno de inibição lateral, importante em todos os outros sistemas sensoriais — isto é, ajudar a assegurar a transmissão de padrões visuais com contraste visual apropriado. Esse fenômeno é demonstrado na **Figura 51-13**, que mostra mancha diminuta de luz focalizada na retina. A via visual desde a área mais central onde a luz atinge é excitada, enquanto a área ao lado é inibida. Em outras palavras, em lugar do sinal excitatório, que se propaga amplamente na retina, devido à propagação pelas árvores dendríticas e pelos axônios nas camadas plexiformes, a transmissão através das células horizontais interrompe isso pelo fenômeno da inibição lateral nas áreas circunjacentes. Esse processo é essencial para permitir alta precisão visual para transmitir bordas de contraste na imagem visual.

Algumas das células amácrinas provavelmente fornecem inibição lateral adicional também na camada plexiforme interna da retina e, portanto, aumentam o realce do contraste visual.

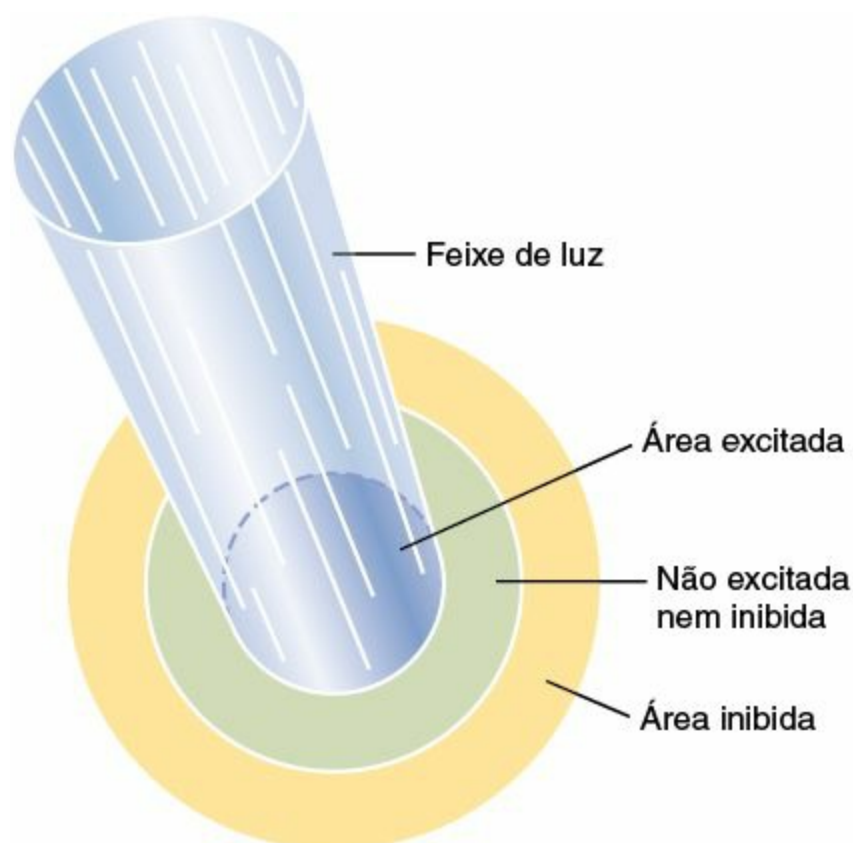



Figura 51-13. Excitação e inibição de área da retina, causadas por pequeno feixe de luz, demonstrando o princípio da inibição lateral.

Células Bipolares Despolarizantes e Hiperpolarizantes

Dois tipos de células bipolares são responsáveis por sinais opostos excitatórios e inibitórios na via visual: (1) a *célula bipolar despolarizante*; e (2) a *célula bipolar hiperpolarizante*, isto é, algumas células bipolares se despolarizam quando os bastonetes e cones são excitados, e outras se hiperpolarizam.

Existem duas explicações possíveis para essa diferença. Uma delas é que as duas células bipolares são tipos inteiramente diferentes, de modo que uma responde pela despolarização como resultado do neurotransmissor glutamato, liberado pelos bastonetes e cones, e a outra responde pela hiperpolarização. A outra possibilidade é que uma das células bipolares receba excitação direta dos bastonetes e cones, enquanto a outra recebe seu sinal indiretamente por meio de célula horizontal. Como a célula horizontal é célula inibitória, isso reverteria a polaridade da resposta elétrica.

Independentemente do mecanismo, para os dois tipos de respostas bipolares, a importância desse fenômeno é que permite que metade das células bipolares transmita sinais positivos e a outra metade transmita sinais negativos. Mais adiante, veremos que sinais positivos e negativos podem ser usados na transmissão de informações visuais para o cérebro.

Outro aspecto importante dessa relação recíproca entre células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes é que isso permite um segundo mecanismo para a inibição lateral, além do mecanismo de células horizontais. Como as células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes se encontram justapostas umas às outras, isso proporciona um mecanismo para separar bordas de contraste na imagem visual, mesmo quando a borda se situa exatamente entre dois fotorreceptores adjacentes. Por sua vez, o mecanismo das células horizontais para inibição lateral opera sobre distância muito grande.

Células Amácrinas e suas Funções

Foram identificados cerca de 30 tipos de células amácrinas por meios morfológicos ou histoquímicos. As funções de cerca de meia dúzia de tipos de células amácrinas foram caracterizadas, e todas elas são diferentes.

- Um tipo de célula amácrina faz parte da via direta para visão dos bastonetes — isto é, de bastonete para células bipolares para células amácrinas para células ganglionares.
- Outro tipo de célula amácrina responde fortemente no início de sinal visual contínuo, mas a resposta desaparece rapidamente.
- Outras células amácrinas respondem fortemente no desligamento de sinais visuais, mas outra vez a resposta desaparece rapidamente.
- Ainda outras células amácrinas respondem quando uma luz é acesa ou apagada, sinalizando simplesmente mudança de iluminação, independentemente da direção.

- Ainda outro tipo de célula amácrina responde ao movimento de mancha através da retina, em direção específica; portanto, diz-se que essas células amácrinas são *sensíveis à direção*.

Em certo sentido, então, muitas ou a maioria das células amácrinas são interneurônios que ajudam a analisar os sinais visuais antes que eles deixem a retina.

CÉLULAS GANGLIONARES E FIBRAS DO NERVO ÓPTICO

Cada retina contém cerca de 100 milhões de bastonetes e 3 milhões de cones; ainda assim, o número de células ganglionares é de apenas aproximadamente 1,6 milhão. Desse modo, a média de 60 bastonetes e dois cones convergem sobre cada célula ganglionar e fibra do nervo óptico, que conecta a célula ganglionar ao cérebro.

No entanto, existem grandes diferenças entre a retina periférica e a retina central. À medida que se aproxima da fóvea, menos bastonetes e cones convergem em cada fibra óptica, e os bastonetes e cones também ficam mais delgados. Esses efeitos aumentam progressivamente a acuidade visual na retina central. No centro, na *fóvea central*, só existem cones mais delgados — cerca de 35.000 deles — e não existem bastonetes. Igualmente, o número de fibras do nervo óptico, que saem dessa parte da retina, é quase exatamente igual ao número de cones, como mostrado à direita na **Figura 51-12**. Esse fenômeno explica o alto grau de acuidade visual na retina central, em comparação com acuidade muito menor perifericamente.

Outra diferença, entre as partes periférica e central da retina é a sensibilidade muito maior da retina periférica à luz fraca, o que resulta, em parte, do fato de que os bastonetes são 30 a 300 vezes mais sensíveis à luz do que os cones. Entretanto, essa maior sensibilidade é ampliada pelo fato de até 200 bastonetes convergirem sobre fibra única do nervo óptico, nas partes mais periféricas da retina, de modo que os sinais dos bastonetes se somam para dar estimulação ainda mais intensa das células ganglionares periféricas e suas fibras do nervo óptico.

Células Ganglionares da Retina e Seus Respectivos Campos

Células W, X e Y. Os primeiros estudos realizados em gatos descreveram três tipos distintos de células ganglionares da retina, designados por células W, X e Y, tendo por base as diferenças nas estruturas e na função.

As células W transmitem sinais, por suas fibras do nervo óptico, com baixa velocidade e recebem a maior parte de sua excitação dos bastonetes, transmitida por meio de pequenas células bipolares e células amácrinas. Têm amplos campos, na retina periférica, são sensíveis à detecção do movimento direcional no campo de visão e, provavelmente apresentam importância para a visão dos bastonetes em condições de escuridão.

As células X têm pequenos campos porque seus dendritos não se dispersam muito na retina e, assim, seus sinais representam localizações distintas na retina e transmitem os detalhes finos das imagens visuais. Igualmente, como toda célula X recebe aferência de, pelo menos, um cone, a transmissão das células X provavelmente é responsável pela visão colorida.

As células Y são as maiores de todas, e transmitem sinais, ao cérebro, a 50 m/s ou mais rápido. Uma vez que têm amplos campos dendríticos, os sinais são captados, por essas células, de áreas disseminadas na retina. As células Y respondem as alterações rápidas nas imagens visuais e notificam o sistema nervoso central, de modo quase instantâneo, quando ocorre novo evento visual em qualquer parte do campo visual, mas não especificam com grande precisão a localização do evento, a não ser dando indícios que fazem os olhos se moverem na direção à estimulação visual.

Células P e M. Nos primatas é utilizada uma classificação diferente de células ganglionares da retina, e foram descritos até 20 tipos destas células, cada uma das quais respondendo a uma característica diferente da cena visual. Algumas células respondem melhor a direções específicas do movimento ou orientações, enquanto outras o fazem a detalhes finos, aumento ou diminuição da luz ou determinadas cores. As duas classes gerais de células ganglionares da retina que têm sido estudadas mais extensivamente nos primatas, incluindo nos seres humanos, são designadas como células *magnocelulares (M)* e *parvocelulares (P)*.

As células P (também conhecidas como células *beta* ou, na retina central, como células ganglionares *anãs*) projetam-se até a camada de células parvocelulares (pequenas) do *núcleo geniculado lateral* do tálamo. As células M (conhecidas também como células *alfa* ou *guarda-sol*) projetam-se na camada magnocelular (células grandes) do núcleo geniculado lateral, que por sua vez, transfere a informação desde o trato óptico ao córtex visual, como discutido no Capítulo 52. As principais diferenças entre as células P e M são as seguintes:

1. Os campos receptores de células P são muito menores do que os das células M.
2. Os axônios das células P conduzem impulsos muito mais lentamente que as células M.
3. As respostas das células P aos estímulos, especialmente aos estímulos de cores, podem ser mantidas, enquanto as respostas das células M são muito mais transitórias.
4. As células P são, em geral, sensíveis à cor de um estímulo, enquanto as células M não são sensíveis a estímulos coloridos.
5. As células M são muito mais sensíveis que as P aos estímulos a preto e branco de baixo contraste.

As principais funções das células M e P são evidentes a partir das suas diferenças: as células P são muito sensíveis aos sinais visuais que se relacionam aos detalhes finos e às diferenças de cores, mas relativamente insensíveis a sinais de baixo contraste, enquanto as células M são muito sensíveis aos estímulos de baixo contraste e a sinais visuais em rápido movimento.

Foi descrito um terceiro tipo de célula ganglionar fotossensível da retina que contém o seu próprio fotopigmento, a *melanopsina*. Sabemos muito menos deste tipo de célula, embora essas células pareçam enviar sinais principalmente a zonas não visuais do cérebro, em particular ao núcleo supraquiasmático do hipotálamo, o grande marca-passo circadiano. Presumivelmente, esses sinais ajudam a controlar os ritmos circadianos que sincronizam as alterações fisiológicas com a noite e dia.

EXCITAÇÃO DAS CÉLULAS GANGLIONARES

Potenciais de Ação Espontâneos e Contínuos nas Células Ganglionares. São os axônios das células ganglionares que formam as longas fibras do nervo óptico que se dirigem para o cérebro. Devido à distância envolvida, o método eletrotônico de condição, empregado nos bastonetes, cones e células bipolares, na retina já não é apropriado; portanto, as células ganglionares transmitem seus sinais por meio de potenciais de ação repetitivos. Além disso, mesmo quando não estimuladas, elas ainda transmitem impulsos contínuos, com frequências que variam entre 5 e 40 por segundo. Os sinais resultantes da estimulação visual, por sua vez, são sobrepostos a essas descargas de fundo das células ganglionares.

Transmissão de Mudanças na Intensidade Luminosa — A Resposta Liga-Desliga. Como foi notado anteriormente, muitas células ganglionares são excitadas especificamente por *alterações* da intensidade luminosa, o que é demonstrado pelos registros de impulsos nervosos na **Figura 51-14**. O painel superior mostra impulsos rápidos por fração de segundo, quando a luz é primeiramente ligada, mas esses impulsos diminuem rapidamente em fração de segundo seguinte. O traçado inferior é de célula ganglionar situada ao lado do ponto lateralmente de luz; essa célula é acentuadamente inibida quando a luz é acesa, devido à inibição lateral. Depois, quando a luz é apagada, ocorrem os efeitos opostos. Desse modo, esses registros são chamados respostas "liga-desliga" (*on-off*) e "desliga-liga" (*off-on*), respectivamente. As direções opostas dessas respostas à luz são causadas, respectivamente, pelas células bipolares despolarizantes e hiperpolarizantes, e a natureza transitória das respostas provavelmente é, pelo menos em parte, gerada pelas células amácrinas, muitas das quais têm elas próprias respostas transitórias semelhantes.

Essa capacidade dos olhos detectarem *mudanças* na intensidade da luz é muito desenvolvida, tanto na retina periférica quanto na retina central. Por exemplo, um minúsculo mosquito voando no campo de visão é instantaneamente detectado. Inversamente, o mesmo mosquito pousado, silenciosamente, continua abaixo do limiar de detecção visual.

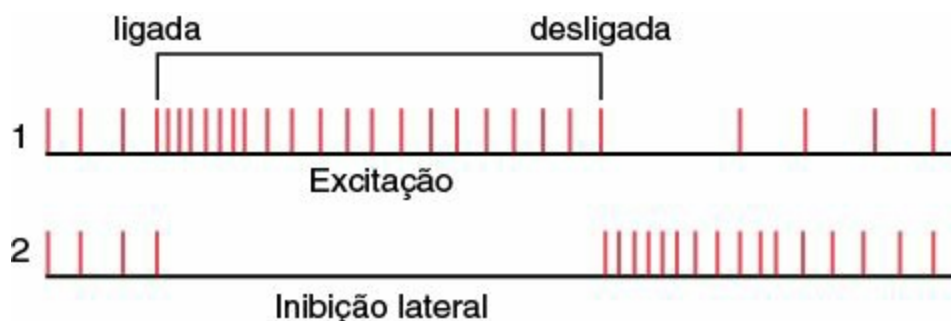



Figura 51-14. Respostas de célula ganglionar à luz em (*1*) área excitada por ponto de luz e (*2*) área adjacente ao ponto excitada; a célula ganglionar, nessa área, é inibida pelo mecanismo da *inibição lateral*. *(Modificada de Granit R: Receptors and Sensory Perception: A Discussion of Aims, Means, and Results of Electrophysiological Research into the Process of Receptions. New Haven, Conn: Yale University Press, 1955.)*

Transmissão de Sinais que Mostram Contrastes na Cena Visual — O Papel da Inibição Lateral

Muitas células ganglionares respondem principalmente às bordas de contraste na cena visual, o que parece ser o meio principal pelo qual o padrão da cena é transmitido ao cérebro. Quando a luz é aplicada de modo uniforme a toda retina e todos os fotorreceptores são estimulados de igual modo pela luz incidente, a célula ganglionar do tipo de contraste não é estimulado nem inibido. A razão para isso é que os sinais transmitidos *diretamente* dos fotorreceptores pelas células bipolares despolarizantes são excitatórios, enquanto os sinais transmitidos *lateralmente* por células bipolares hiperpolarizantes, bem como pelas células horizontais, são em grande parte inibitórios. Desse modo, o sinal excitatório direto por via é neutralizado provavelmente por sinais inibitórios pelas vias laterais. O circuito para descrever esse processo é mostrado na **Figura 51-15**, que mostra, no topo da figura, três fotorreceptores. O receptor central excita a célula bipolar despolarizante. Os dois receptores a cada lado são conectados à mesma célula bipolar por células horizontais inibitórias que neutralizam o sinal excitatório direto, se todos os três receptores forem estimulados, simultaneamente, pela luz.

Agora, vamos examinar o que acontece quando ocorre borda de contraste na cena visual. Com referência novamente à **Figura 51-15**, suponhamos que o fotorreceptor central seja estimulado por ponto de luz intensa, enquanto um dos dois receptores laterais fique no escuro. O ponto brilhante de luz excita a via direta, pela célula bipolar. O fato de que um dos fotorreceptores laterais esteja no escuro faz com que uma das células horizontais permaneça sem estímulo. Portanto, essa célula não inibe a célula bipolar, o que permite uma excitação extra da célula bipolar. Desse modo, onde ocorrem contrastes visuais, os sinais pelas vias direta e lateral acentuam um ao outro.

Resumindo, o mecanismo de inibição lateral funciona no olho do mesmo modo que funciona na maioria de outros sistemas sensoriais — proporciona detecção de contraste e realce.

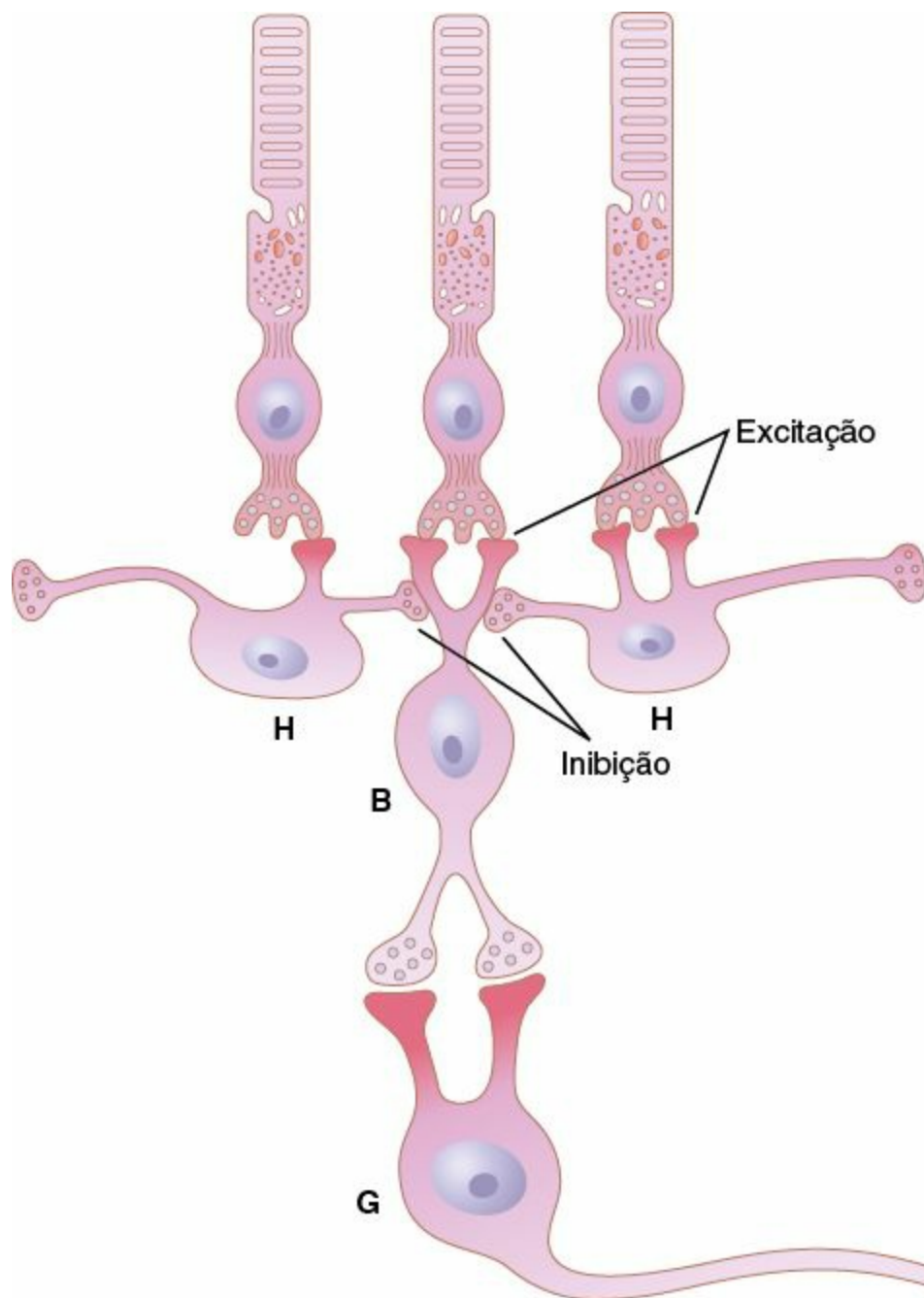



Figura 51-15. Disposição típica dos bastonetes, células horizontais (*H*), célula bipolar (*B*) e célula ganglionar (*G*) na retina, mostrando excitação nas sinapses entre os bastonetes e a célula bipolar e células horizontais, mas inibição das células horizontais para a célula bipolar.

Transmissão de Sinais de Cores pelas Células Ganglionares

Uma só célula ganglionar pode ser estimulada por vários cones ou apenas por alguns. Quando todos os tipos de cones — o vermelho, o azul e o verde — estimulam a mesma célula ganglionar, o sinal transmitido pela célula ganglionar é o mesmo para qualquer cor do espectro. Portanto, o sinal advindo da célula ganglionar não tem papel na detecção de cores diferentes. Em lugar disso, é sinal “branco”.

Inversamente, algumas das células ganglionares são excitadas por apenas um tipo de cor de cone, mas inibidas por outro tipo. Por exemplo, esse mecanismo ocorre frequentemente para os cones vermelhos e verdes, com os vermelhos causando excitação e os verdes causando inibição ou vice-

versa.

O mesmo tipo de efeito recíproco ocorre entre os cones azuis, por um lado, e uma combinação de cones vermelhos e verdes (ambos são excitados pelo amarelo), por outro lado, dando relação excitação-inibição recíproca entre as cores azul e amarela.

O mecanismo desse efeito oposto de cores é o seguinte: um tipo de cone colorido excita a célula ganglionar pela via excitatória direta por célula bipolar despolarizante, enquanto o outro tipo de cor inibe a célula ganglionar pela via inibitória indireta por célula bipolar hiperpolarizante.

A importância desses mecanismos de contraste de cor é que eles representam o meio pelo qual a retina começa a diferenciar as cores. Desse modo, cada tipo de célula ganglionar de contraste de cor é excitada por cor, mas inibida pela cor "oponente". Portanto, a análise da cor começa na retina e não é inteiramente função do cérebro.

Bibliografia

Bloomfield SA, Völgyi B: The diverse functional roles and regulation of neuronal gap junctions in the retina. Nat Rev Neurosci 10:495, 2009.

Dhande OS, Huberman AD: Retinal ganglion cell maps in the brain: implications for visual processing. Curr Opin Neurobiol 24:133, 2014.

Do MT, Yau KW: Intrinsically photosensitive retinal ganglion cells. Physiol Rev 90:1547, 2010.

Fain GL, Matthews HR, Cornwall MC, Koutalos Y: Adaptation in vertebrate photoreceptors. Physiol Rev 81:117, 2001.

Gegenfurtner KR: Cortical mechanisms of colour vision. Nat Rev Neurosci 4:563, 2003.

Hankins MW, Peirson SN, Foster RG: Melanopsin: an exciting photopigment. Trends Neurosci 31:27, 2008.

Hartzell HC, Qu Z, Yu K, et al: Molecular physiology of bestrophins: multifunctional membrane proteins linked to Best disease and other retinopathies. Physiol Rev 88:639, 2008.

Huberman AD, Niell CM: What can mice tell us about how vision works? Trends Neurosci 34:464, 2011.

Imamoto Y, Shichida Y: Cone visual pigments. Biochim Biophys Acta 1837:664, 2014.

Luo DG, Xue T, Yau KW: How vision begins: an odyssey. Proc Natl Acad Sci U S A 105:9855, 2008.

Masland RH: The neuronal organization of the retina. Neuron 76:266, 2012.

Masland RH: The tasks of amacrine cells. Vis Neurosci 29:3, 2012.

Okawa H, Sampath AP: Optimization of single-photon response transmission at the rod-to-rod bipolar synapse. Physiology (Bethesda) 22:279, 2007.

Orban T, Jastrzebska B, Palczewski K: Structural approaches to understanding retinal proteins needed for vision. Curr Opin Cell Biol 27:32, 2014.

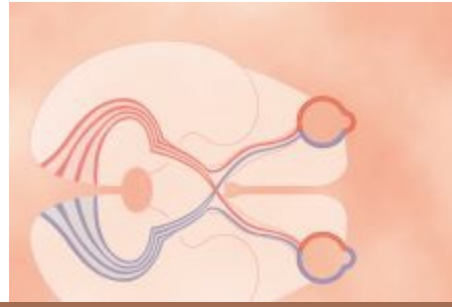
Schmidt TM, Do MT, Dacey D, et al: Melanopsin-positive intrinsically photosensitive retinal ganglion cells: from form to function. J Neurosci 31:16094, 2011.

Sexton T, Buhr E, Van Gelder RN: Melanopsin and mechanisms of non-visual ocular photoreception. J Biol Chem 287:1649, 2012.

Solomon SG, Lennie P: The machinery of colour vision. Nat Rev Neurosci 8:276, 2007.

Vaney DI, Sivyer B, Taylor WR: Direction selectivity in the retina: symmetry and asymmetry in structure and function. Nat Rev Neurosci 13:194, 2012.

Yau KW, Hardie RC: Phototransduction motifs and variations. Cell 139:246, 2009.

CAPÍTULO 52

O Olho: III. Neurofisiologia Central da Visão

VIAS VISUAIS

A **Figura 52-1** mostra as principais vias visuais das duas retinas para o *córtex visual*. Os sinais visuais saem das retinas pelos *nervos ópticos*. No *quiasma óptico*, as fibras do nervo óptico das metades nasais das retinas cruzam para o lado oposto, onde se unem a fibras das retinas temporais opostas, para formar os *tratos ópticos*. As fibras de cada trato óptico, por sua vez, fazem sinapse no *núcleo geniculado dorsolateral* do tálamo e, daí, as *fibras geniculocalcarinas* se projetam, por meio da *radiação óptica* (também chamada *trato geniculocalcarino*) para o *córtex visual primário* na área da fissura calcarina do lobo occipital medial.

As fibras visuais também se projetam para várias áreas mais antigas do cérebro: (1) da região do quiasma óptico para os *núcleos supraquiasmáticos do hipotálamo*, com a função de controlar os ritmos circadianos que sincronizam as várias funções fisiológicas do organismo, com a noite e o dia; (2) para os *núcleos pré-tectais* no mesencéfalo para desencadear movimentos reflexos dos olhos para focalizar objetos de importância e para ativar o reflexo fotomotor; (3) para o *colículo superior*, para controlar movimentos direcionais rápidos dos dois olhos; e (4) para o *núcleo geniculado ventrolateral* do tálamo e regiões adjacentes, presumivelmente para ajudar a controlar algumas das funções comportamentais do corpo.

Desse modo, as vias visuais podem ser divididas, de forma grosseira, no *sistema antigo*, para o mesencéfalo e áreas prosencefálicas basais, e no *sistema novo*, para a transmissão direta dos sinais visuais, para o córtex visual, localizado nos lobos occipitais. Em seres humanos, o novo sistema é responsável pela percepção praticamente de todos os aspectos da forma visual, cores, e outras

visões conscientes. Como contraste, em muitos animais primitivos, até mesmo a forma visual é detectada pelo sistema mais antigo, usando o colículo superior da mesma maneira como o córtex visual é usado nos mamíferos.

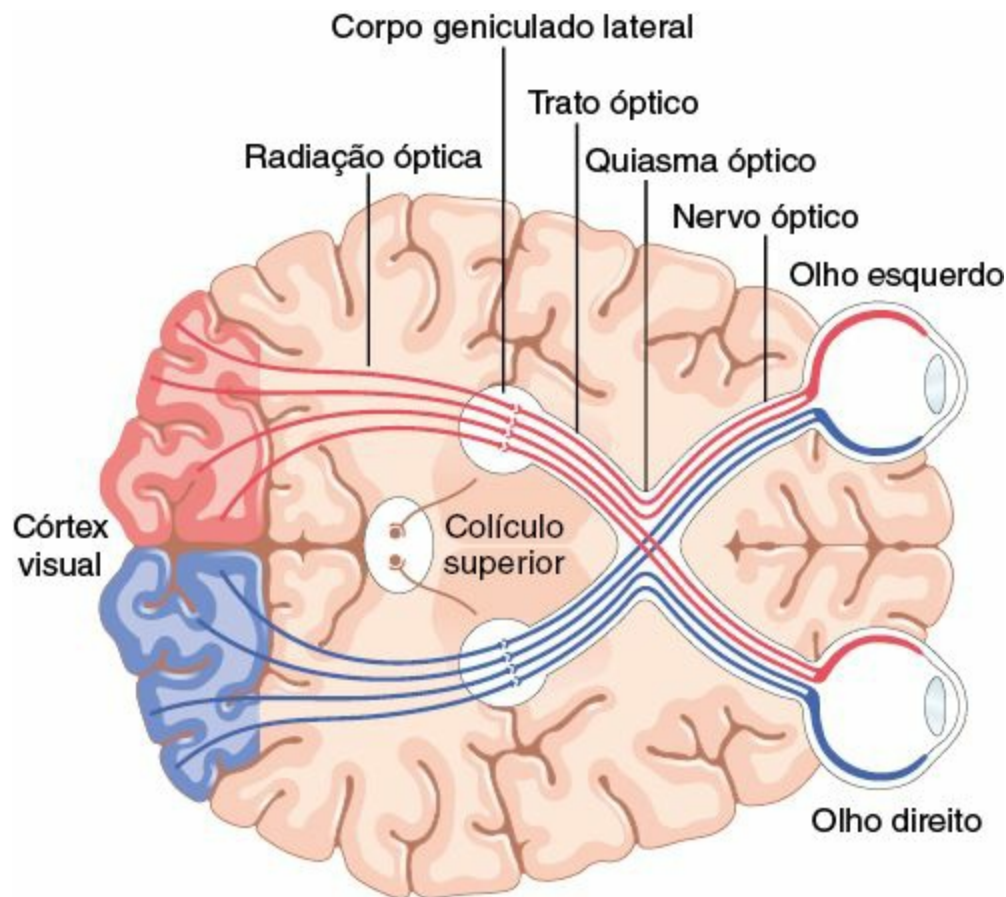



Figura 52-1. Principais vias visuais dos olhos para o córtex visual. *(Modificada de Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)*

FUNÇÃO DO NÚCLEO GENICULADO DORSOLATERAL DO TÁLAMO

As fibras do nervo óptico do novo sistema visual terminam no *núcleo geniculado dorsolateral*, localizado na extremidade dorsal do tálamo, também chamado *corpo geniculado lateral*, como mostrado na **Figura 52-1**. O núcleo geniculado dorsolateral exerce duas funções principais: primeira, retransmite informações visuais do trato óptico para o *córtex visual*, por meio da *radiação óptica* (também chamada *trato geniculocalcarino*). Essa função de retransmissão é tão precisa que ocorre transmissão ponto a ponto, com alto grau de fidelidade espacial em todo o trajeto da retina ao córtex visual.

Metade das fibras em cada trato óptico, depois de passar pelo quiasma óptico, é derivada de um olho e metade do outro olho, representando pontos correspondentes nas duas retinas. No entanto, os sinais dos dois olhos são mantidos separados no núcleo geniculado dorsolateral. Esse núcleo é composto por seis camadas nucleares. As camadas II, III e V (de ventral a dorsal) recebem sinais da metade lateral da retina ipsilateral, enquanto as camadas I, IV e VI recebem sinais da metade medial

da retina do olho contralateral. As áreas correspondentes das retinas dos dois olhos se conectam a neurônios que estão sobrepostos uns aos outros, nas camadas pares, e a transmissão paralela similar é preservada em todo o trajeto até o córtex visual.

A segunda principal função do núcleo geniculado dorsolateral é a de regular por meio de “comportas” a transmissão dos sinais para o córtex visual — isto é, controlar quanto do sinal é permitido passar para o córtex. O núcleo recebe sinais de controle das comportas (*gates*) de duas fontes principais: (1) *fibras corticofugais* de projeção direta, do córtex visual primário para o núcleo geniculado lateral; e (2) *áreas reticulares do mesencéfalo*. Essas duas fontes são inibitórias e, quando estimuladas, podem desligar a transmissão por partes selecionadas do núcleo geniculado dorsolateral. Esses dois circuitos de controle de comportas ajudam a destacar a informação visual, que é permitida passar.

Por fim, o núcleo geniculado dorsolateral se divide de outro modo:

1. Camadas I e II são chamadas *camadas magnocelulares*, por conterem neurônios grandes. Esses neurônios recebem aferências quase inteiramente das grandes *células ganglionares M da retina*. Esse sistema magnocelular forma a via *de condução rápida* para o córtex visual. No entanto, esse sistema é cego para cores, transmitindo somente informações em preto e branco. Igualmente, sua transmissão ponto a ponto é insuficiente por não existirem muitas células ganglionares M, e seus dendritos se dispersam de modo amplo na retina.
2. As camadas III a VI são chamadas *fibras parvocelulares*, por conterem grande número de neurônios de dimensões pequenas a médias. Esses neurônios recebem aferências quase inteiramente das *células ganglionares do tipo P da retina*, que transmitem cor e carreiam informações espaciais precisas ponto a ponto, mas somente com velocidade moderada de condução, e não em alta velocidade.

ORGANIZAÇÃO E FUNÇÃO DO CÓRTEX VISUAL

As **Figuras 52-2** e **52-3** mostram o *córtex visual,* que está localizado, em sua maior parte, na face medial dos lobos occipitais. Como as representações corticais dos outros sistemas sensoriais, o córtex visual se divide no *córtex visual primário* e em *áreas visuais secundárias*.

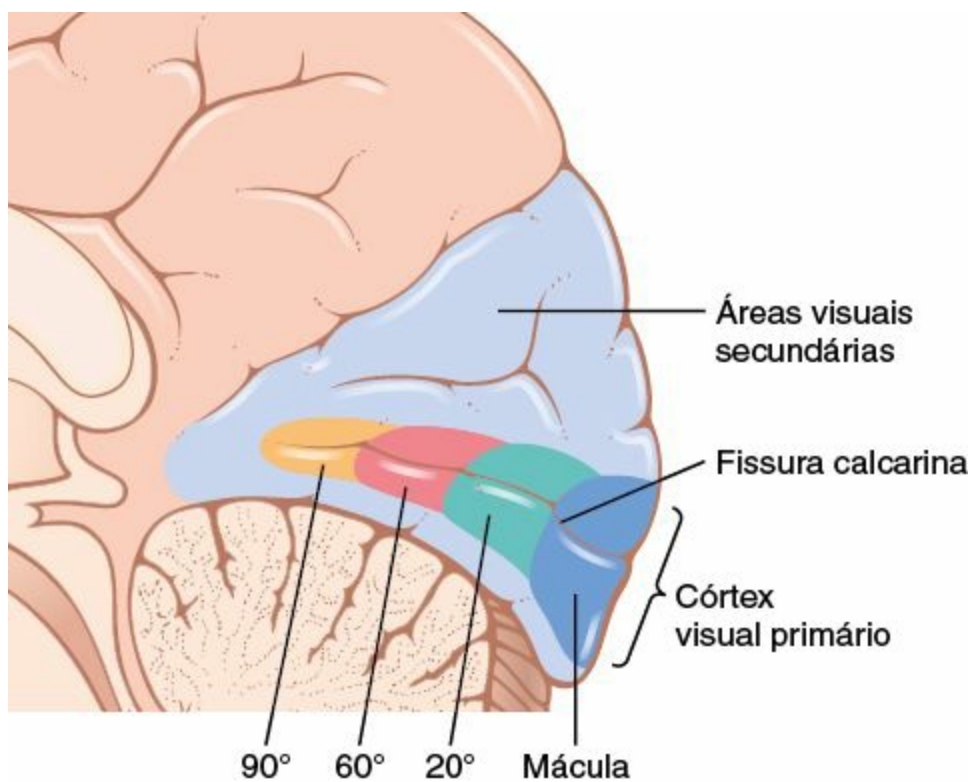



Figura 52-2. Córtex visual, na *área da fissura calcarina* do córtex occipital *medial*.

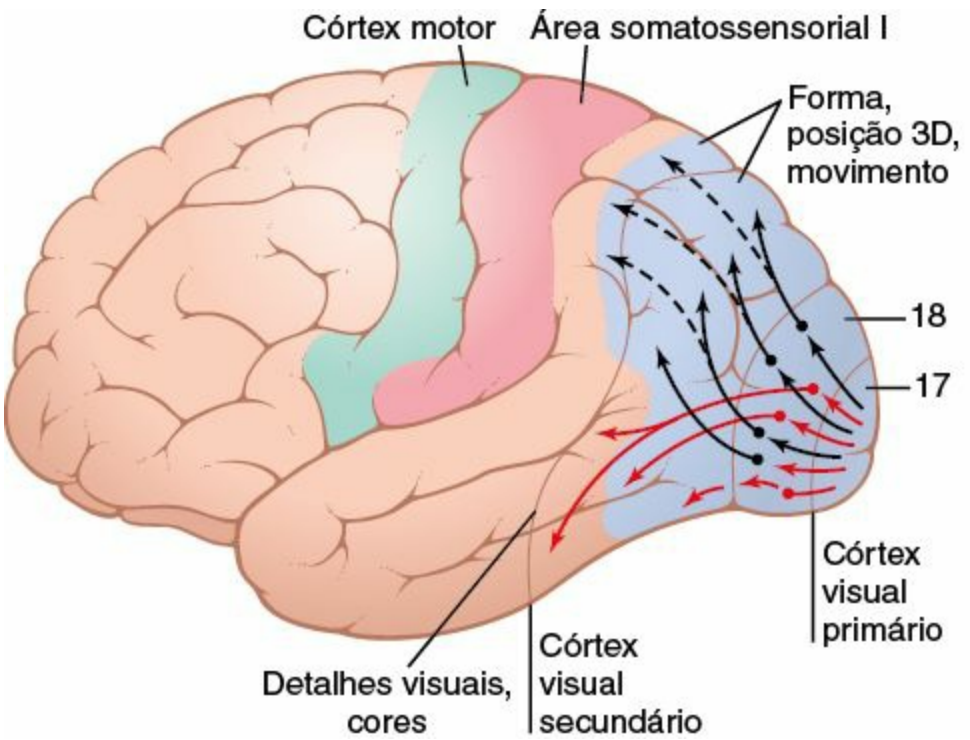



Figura 52-3. Transmissão de sinais visuais do córtex visual primário, para as áreas visuais secundárias, nas superfícies laterais dos córtices occipital e parietal. Observe que os sinais representando forma, posição tridimensional e movimento são transmitidos, principalmente, para as partes superiores do lobo occipital e as partes posteriores do lobo parietal. Como contraste, os sinais para detalhes visuais e para cores são transmitidos, em sua maioria, para a parte anteroventral do lobo occipital e para a parte ventral do lobo temporal posterior.

Córtex Visual Primário. O córtex visual primário (Figura 52-2) se situa na *área da fissura calcarina*, estendendo-se para diante no *polo occipital*, na parte *medial* de cada córtex occipital. Essa área é a região terminal dos sinais visuais diretos. Sinais da área macular da retina terminam

próximo do polo occipital, como mostrado na Figura 52-2, enquanto os sinais da retina mais periférica terminam nos semicírculos concêntricos anteriores ao polo, mas, ainda, ao longo da fissura calcarina, no lobo occipital medial. A parte superior da retina é representada no lábio superior, e a parte inferior, no lábio inferior.

Observe na figura a grande área que representa a mácula. É para essa região que a fóvea da retina transmite seus sinais. A fóvea é responsável pelo grau mais alto de acuidade visual. Com base na área da retina, a fóvea tem várias centenas de vezes mais representação no córtex visual primário que a maioria das partes periféricas da retina.

O córtex visual primário é também chamado *área visual I* ou *córtex estriado* porque essa área tem aspecto macroscópico estriado.

Áreas Visuais Secundárias do Córtex. As áreas visuais secundárias, também chamadas *áreas de associação visual*, se situam lateral, anterior, superior e inferiormente ao córtex visual primário. A maioria dessas áreas também se curva para fora, sobre as superfícies laterais dos córtices parietal e occipital, como mostrado na Figura 52-3. Sinais secundários são transmitidos para essas áreas, para análise dos significados visuais. Por exemplo, em todos os lados do córtex visual primário está a *área 18 de Brodmann* (Figura 52-3), para onde são projetados quase todos os sinais do córtex visual primário. Portanto, a área 18 de Brodmann é chamada *área visual II*, ou simplesmente V-2. As outras áreas visuais secundárias mais distantes têm designações específicas — V-3, V-4, e assim por diante — até mais de uma dúzia de áreas. A importância de todas essas áreas é que vários aspectos da imagem visual são, progressivamente, dissecados e analisados.

O CÓRTEX VISUAL PRIMÁRIO TEM SEIS CAMADAS PRINCIPAIS

Como quase todas as outras partes do córtex cerebral, o córtex visual primário tem seis camadas distintas, como mostra a Figura 52-4. Igualmente, como é válido para os outros sistemas sensoriais, as fibras geniculocalcarinas terminam em sua maioria na camada IV, embora essa camada, esteja também organizada em subdivisões. Os sinais rapidamente conduzidos das células ganglionares M da retina terminam na camada IVcα, e daí são retransmitidos, verticalmente, tanto em direção à superfície cortical quanto em direção a níveis mais profundos.

Os sinais visuais das fibras ópticas de tamanho médio, derivadas das células ganglionares P na retina, também terminam na camada IV, mas em pontos diferentes dos sinais M. Eles terminam nas camadas IVa e IVcβ, as partes mais superficial e mais profunda da camada IV, mostradas à direita na Figura 52-4. Daí, esses sinais são transmitidos verticalmente em direção à superfície do córtex e para camadas mais profundas. São estas vias ganglionares P que transmitem o tipo preciso ponto a ponto da visão, bem como a visão em cores.

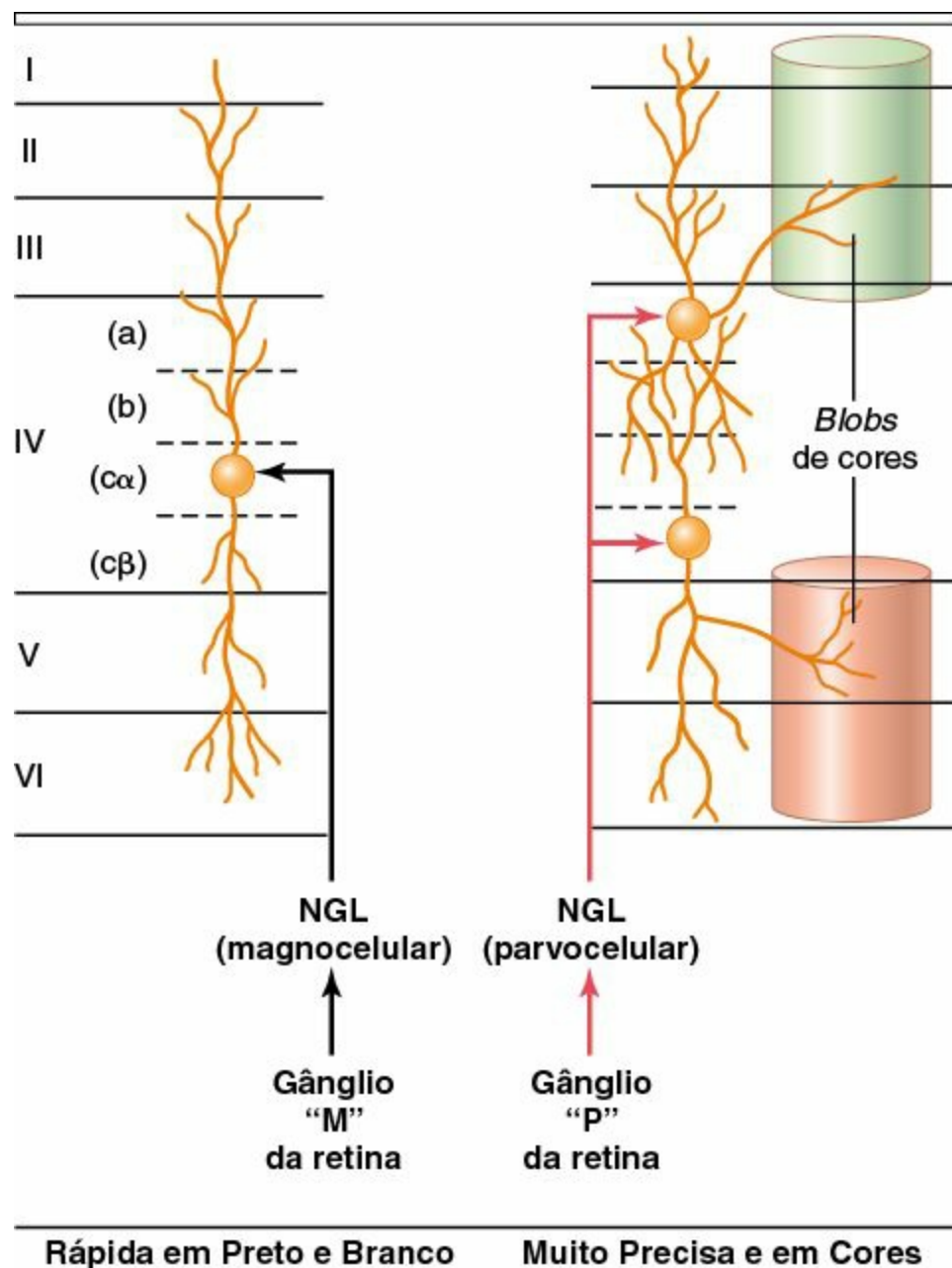



Figura 52-4. Seis camadas do córtex visual primário. As conexões, mostradas no lado esquerdo da figura se originam das camadas magnocelulares do núcleo geniculado lateral (*NGL*) e transmitem sinais visuais de variação rápida em branco e preto. As vias na direita se originam nas camadas parvocelulares (camadas III a VI) do NGL; transmitem sinais que retratam detalhes espaciais precisos, bem como cores. Observe especialmente as áreas do córtex visual chamadas "*blobs* de cores", necessárias para detecção de cores.

Colunas Neuronais Verticais no Córtex Visual. O córtex visual é organizado estruturalmente em vários milhões de colunas verticais de células neuronais, tendo cada coluna um diâmetro de 30 a 50 micrômetros. A mesma organização colunar vertical é encontrada em todo o córtex cerebral sensorial (e também nas regiões corticais motora e analítica). Cada coluna representa uma unidade funcional. Pode-se calcular, aproximadamente, que cada uma das colunas verticais visuais tenha talvez 1.000 ou mais neurônios.

Depois que os sinais ópticos terminam na camada IV, eles são processados a seguir, quando se propagam ao longo de cada unidade de coluna vertical. Acredita-se que esse processamento decifre, em separado, partes da informação visual nas estações sucessivas ao longo da via. Os sinais que

saem para as camadas I, II e III, finalmente transmitem sinais por distâncias curtas, lateralmente no córtex. Inversamente, os sinais que entram nas camadas V e VI excitam neurônios que transmitem sinais por distâncias muito maiores.

"Blobs (Colunas) de Cores" no Córtex Visual. Entremeadas entre as colunas visuais primárias, bem como entre as colunas de algumas das áreas visuais secundárias, estão áreas especiais semelhantes a colunas chamadas blobs *de cores*. Elas recebem sinais laterais das colunas visuais adjacentes e são ativadas especificamente por sinais coloridos. Portanto, esses *blobs* são presumivelmente as áreas primárias para decifrar cores.

Interação dos Sinais Visuais dos Dois Olhos Separados. Lembre-se de que os sinais visuais dos dois olhos separados são retransmitidos pelas camadas neuronais distintas no núcleo geniculado lateral. Esses sinais continuam separados uns dos outros quando chegam à camada IV do córtex visual primário. De fato, a camada IV é entrelaçada por faixas de colunas neuronais, tendo cada faixa 0,5 milímetro de largura; os sinais de um olho se projetando para colunas alternadas (uma sim, uma não), alternando-se com sinais vindos do outro olho. Essa área cortical decifra se as respectivas áreas das duas imagens visuais nos dois olhos separados estão "sobrepostas" entre si — isto é, se os pontos correspondentes das duas retinas estão ajustados entre si. Por sua vez, a informação decifrada é usada para ajustar a mirada direcional dos dois olhos separados, de tal forma que suas imagens se fundam (isto é, sejam adequadamente "sobrepostas"). A informação observada sobre o grau de sobreposição das imagens dos dois olhos também permite a pessoa distinguir a distância dos objetos pelo mecanismo da *estereopsia*.

DUAS VIAS PRINCIPAIS PARA ANÁLISE DE INFORMAÇÃO VISUAL — (1) A VIA RÁPIDA PARA "POSIÇÃO" E "MOVIMENTO"; (2) A VIA DE CORES PRECISA

A Figura 52-3 mostra que, depois de sair do córtex visual primário, a informação visual é analisada por duas vias principais nas áreas visuais secundárias.

1. **Análise da Posição em Terceira Dimensão, Forma Grosseira e Movimento dos Objetos.** Uma das vias analíticas, demonstrada na Figura 52-3 pelas setas negras, analisa as posições dos objetos visuais, na terceira dimensão do espaço, em torno do corpo. Essa via também analisa a forma física grosseira da cena visual, bem como o movimento na cena. Em outras palavras, essa via diz onde todos os objetos estão durante cada instante e se há movimento. Após sair do córtex visual primário, os sinais fluem, em geral, para a área mediotemporal posterior e para a ampla região do *córtex occipitoparietal*. Na borda anterior do córtex parietal, os sinais se sobrepõem com sinais das áreas de associação somática posteriores, que analisam aspectos tridimensionais

dos sinais somatossensoriais. Os sinais transmitidos por essa via de *posição-forma-movimento* são originados principalmente das grandes fibras ópticas das células ganglionares Y da retina, transmitindo sinais rápidos, mas retratando somente preto e branco, sem cores.

2. **Análise do Detalhe Visual e da Cor.** As setas vermelhas da **Figura 52-3**, passando do córtex visual primário para as áreas visuais secundárias das *regiões inferior, ventral* e *medial* dos *córtices occipital* e *temporal*, mostram a via principal para análise dos detalhes visuais. Partes distintas dessa via dissecam também especificamente as cores. Portanto, essa via é referente a características visuais, tais como reconhecimento de letras, leitura, determinação da textura de superfícies, determinação de cores detalhadas dos objetos e deciframento, por meio de todas essas informações, de qual é o objeto e o seu significado.

PADRÕES NEURONAIS DE ESTIMULAÇÃO DURANTE ANÁLISE DA IMAGEM VISUAL

Análise de Contrastes na Imagem Visual. Se a pessoa olhar para a parede branca, somente alguns neurônios no córtex visual primário serão estimulados, independentemente da iluminação da parede ser forte ou fraca. Portanto, o que o córtex visual primário detecta? Para responder a essa pergunta, coloquemos agora, na parede, uma grande cruz sólida, como mostrado à esquerda na **Figura 52-5**. À direita, mostra-se o padrão espacial da maioria dos neurônios excitados no córtex visual. *Observe que as áreas de máxima excitação ocorrem ao longo das bordas nítidas do padrão visual*. Desse modo, o sinal visual no córtex visual primário se refere, principalmente, aos *contrastes* na cena visual, e não a áreas não contrastantes. Vimos, no Capítulo 51, que isso é também verdade para a maioria das células ganglionares, porque receptores retinianos adjacentes, igualmente estimulados, se inibem mutuamente. Entretanto, em qualquer borda na cena visual, onde haja mudança de escuridão para luz ou de luz para escuridão, não ocorre essa inibição mútua, e a intensidade de estimulação da maioria dos neurônios é proporcional ao *gradiente de contraste* — isto é, quanto maior a nitidez do contraste e maior a diferença de intensidade entre as áreas claras e escuras, maior o grau de estimulação.

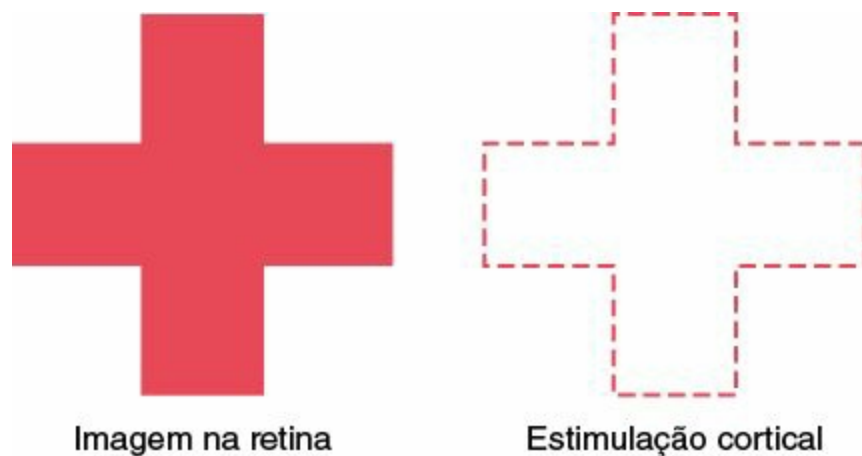



Figura 52-5. Padrão de excitação que ocorre no córtex visual, em resposta à imagem na retina, de cruz escura.

O Córtex Visual Também Detecta Orientação de Linhas e Bordas — Células "Simples". O córtex visual detecta, não apenas a existência de linhas e bordas nas diferentes áreas da imagem da retina, mas também a direção da orientação de cada linha ou borda — isto é, se é vertical ou horizontal ou se se situa em certo grau de inclinação. Acredita-se que essa capacidade resulte das organizações lineares de células que se inibem mutuamente e que excitam neurônios de segunda ordem quando ocorre a inibição ao longo de linha de células onde exista borda de contraste. Desse modo, para cada orientação da linha, são estimuladas células neuronais específicas. Linha orientada em direção diferente excita conjunto diferente de células. Essas células neuronais são chamadas *células simples*. Elas são encontradas principalmente na camada IV do córtex visual primário.

Detecção de Orientação Linear Quando uma Linha É Deslocada Lateral ou Verticalmente no Campo Visual — Células "Complexas". À medida que o processamento do sinal visual progride ainda mais, afastando-se da camada IV, alguns neurônios respondem a linhas que são orientadas na mesma direção, mas não são específicas para posição. Isso significa que, mesmo que uma linha seja deslocada a distâncias moderadas lateral ou verticalmente no campo, os mesmos poucos neurônios ainda serão estimulados se a linha tiver a mesma direção. Essas células são chamadas *células complexas*.

Detecção de Linhas de Comprimentos, Ângulos ou Outras Formas Específicas. Alguns neurônios, situados nas camadas mais externas das colunas visuais do córtex primário, bem como os neurônios em algumas áreas visuais secundárias, só são estimulados por linhas ou bordas de comprimentos específicos, por formas anguladas específicas ou por imagens com outras características. Isso significa que esses neurônios detectam ordens ainda mais superiores de informação da cena visual. Desse modo, à medida que se avança na via analítica do córtex visual, são decifradas cada vez mais características de cada cena visual.

DETECÇÃO DE CORES

A cor é detectada do mesmo modo que as linhas: por meio do contraste de cores. Por exemplo, a área vermelha costuma ser contrastada à área verde, área azul, à área vermelha, ou área verde à área amarela. Todas essas cores também podem ser contrastadas à área branca, dentro da cena visual. De fato, acredita-se que esse contraste contra o branco seja responsável principalmente pelo fenômeno chamado "constância de cores"; isto é, quando a cor da luz muda, a cor do "branco" muda com a luz, e a computação apropriada no cérebro permite que, por exemplo, o vermelho seja interpretado como vermelho, embora a luz tenha mudado de cor ao entrar nos olhos.

O mecanismo de análise de contraste de cores depende do fato de que as cores contrastantes, chamadas "cores oponentes", excitam células neuronais específicas. Presume-se que os detalhes iniciais do contraste de cores sejam detectados por células simples, enquanto contrastes mais complexos sejam detectados por células complexas e hipercomplexas.

Efeito da Remoção do Córtex Visual Primário

A remoção do córtex visual primário no ser humano causa perda da visão consciente, isto é, cegueira. No entanto, estudos psicológicos demonstram que tais "cegos" ainda podem, por vezes, reagir subconscientemente às alterações da intensidade luminosa, ao movimento na cena visual ou, raramente, até a alguns aspectos grosseiros da visão. Essas reações incluem virar os olhos, virar a cabeça e evitação. Acredita-se que essa visão seja mediada por vias neuronais que, em sua maioria, passam dos tratos ópticos para os colículos superiores e outras partes do sistema visual mais antigo.

Campos Visuais; Perimetria

O *campo visual* é a área visual vista por um olho em dado instante. A área, vista no lado nasal, é chamada *campo visual nasal*, e a área vista na parte lateral é chamada *campo visual temporal*.

Para diagnosticar cegueira, em partes específicas da retina, mapeia-se o quadro do campo visual para cada olho pelo processo chamado *perimetria*. Esse mapeamento é realizado pedindo-se ao indivíduo que olhe com um dos olhos mirando o ponto central, diretamente em frente ao olho; o outro olho está fechado. Depois, um pequeno ponto de luz ou um pequeno objeto é movido para trás e para a frente, em todas as áreas do campo visual, e o indivíduo indica quando a mancha de luz ou objeto pode ser visto e quando não pode. O campo visual para o olho esquerdo é representado em gráfico semelhante ao mostrado na **Figura 52-6**. Em todos os gráficos de perimetria, encontra-se a *mancha cega* causada por falta de bastonetes e cones na retina sobre o *disco óptico*, cerca de 15 graus lateralmente ao ponto central da visão, como mostra a figura.

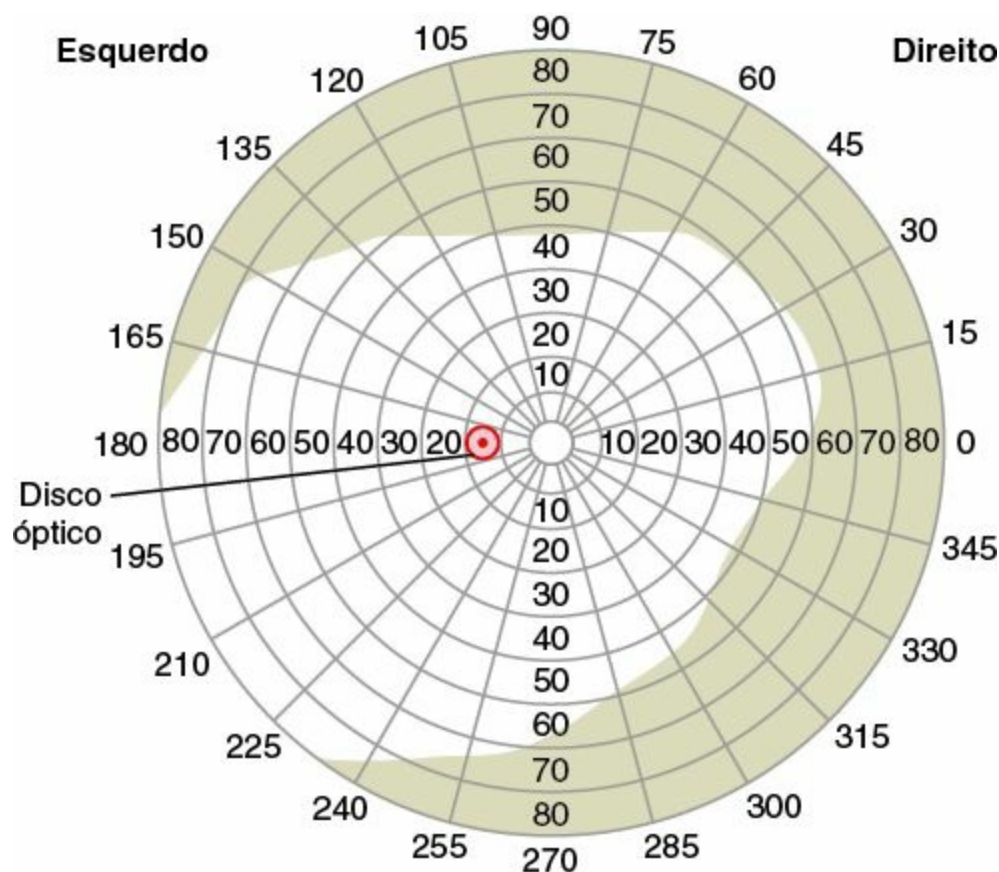



Figura 52-6. Quadro de perimetria, mostrando o campo visual para o olho esquerdo. O círculo vermelho mostra o ponto cego.

Anormalidades nos Campos Visuais. Ocasionalmente, são encontradas manchas cegas em partes do campo visual que não sejam a área do disco óptico. Tais manchas cegas, chamadas *escotomas*, em geral, são causadas por lesão do nervo óptico, decorrente de glaucoma (excessiva pressão do líquido no globo ocular), por reações alérgicas na retina ou por patologias tóxicas, como intoxicação por chumbo ou uso excessivo de tabaco.

Outra patologia que pode ser diagnosticada por perimetria é a *retinite pigmentosa*. Nessa doença, partes da retina degeneram, e o pigmento melanina excessivo se deposita nas áreas degeneradas. A retinite pigmentosa geralmente causa primeiro cegueira no campo periférico da visão e depois, gradualmente, invade as áreas centrais.

Efeitos de Lesões na Via Óptica sobre os Campos Visuais. A destruição de todo o *nervo óptico* causa cegueira do olho afetado.

A destruição do *quiasma óptico* impede o cruzamento dos impulsos da metade nasal de cada retina para o trato óptico oposto. Portanto, a metade nasal de cada retina é cega, o que significa que cada pessoa é cega no campo visual temporal para cada olho *porque a imagem do campo visual é invertida na retina* pelo sistema óptico do olho; essa patologia é chamada *hemianopsia bitemporal*. Tais lesões, frequentemente, resultam de tumores da hipófise que pressionam para cima, partindo da sela túrcica sobre a parte inferior do quiasma óptico.

A interrupção do *trato óptico* desnerva a metade correspondente de cada retina no mesmo lado que a lesão; como resultado, nenhum dos olhos pode ver objetos no lado oposto da cabeça. Essa patologia é conhecida como *hemianopsia homônima*.

MOVIMENTOS OCULARES E SEU CONTROLE

Para fazer uso completo das capacidades visuais dos olhos, quase igualmente importante quanto a

interpretação dos sinais visuais dos olhos é o sistema de controle visual para o direcionamento dos olhos para o objeto a ser visto.

Controle Muscular dos Movimentos Oculares. Os movimentos oculares são controlados por três pares de músculos, mostrados na **Figura 52-7**: (1) os *retos medial* e *lateral*; (2) os *retos superior* e *inferior*; e (3) os *oblíquos superior* e *inferior*. Os retos medial e lateral se contraem para movimentar os olhos de lado a lado. Os retos superior e inferior se contraem para movimentar os olhos para cima ou para baixo. Os músculos oblíquos funcionam principalmente para girar os globos oculares e manter os campos visuais na posição vertical.

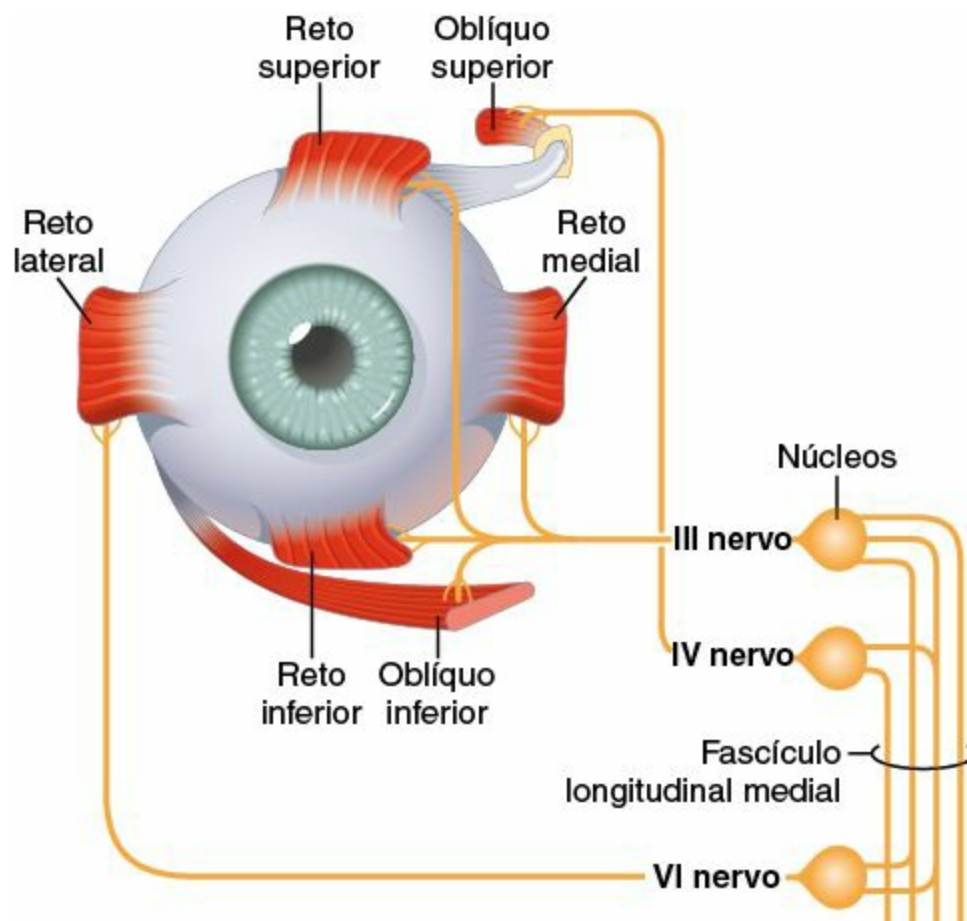



Figura 52-7. Vista anterior do olho direito que mostra os músculos extraoculares do olho e sua inervação.

Vias Neurais para Controle dos Movimentos Oculares. A **Figura 52-7** também mostra os núcleos do tronco cerebral para o terceiro, o quarto e o sexto par de nervos cranianos e suas conexões com os nervos periféricos para os músculos oculares. São mostradas também interconexões entre os núcleos do tronco cerebral, por meio do trato nervoso, chamado *fascículo longitudinal medial*. Cada um dos três conjuntos de músculos, para cada olho, é inervado *reciprocamente*, de modo que um músculo do par relaxa enquanto o outro se contrai.

A **Figura 52-8** demonstra controle cortical do aparelho oculomotor, mostrando propagação dos sinais das áreas visuais no córtex occipital, pelos tratos occipitotectal e occipitocolicular, para as

áreas pré-tectal e o colículo superior, no tronco cerebral. Das áreas pré-tectal e o colículo superior, os sinais de controle oculomotor passam para os núcleos do tronco cerebral dos nervos oculomotores. Sinais fortes também são transmitidos dos centros de controle do equilíbrio do corpo, no tronco cerebral, para o sistema oculomotor (dos núcleos vestibulares por meio do fascículo longitudinal medial).

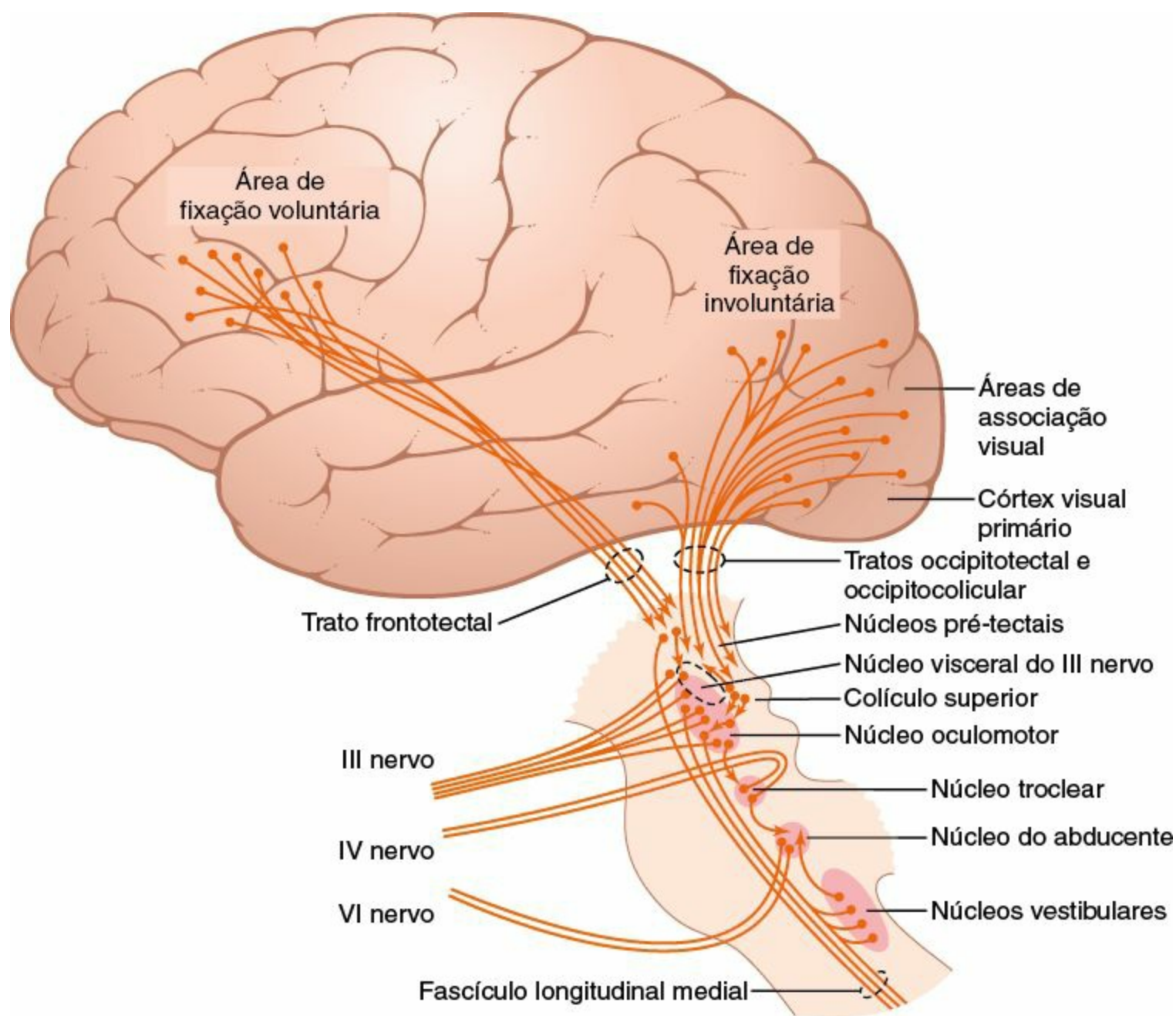



Figura 52-8. Vias neurais para controle do movimento conjugado dos olhos.

MOVIMENTOS DE FIXAÇÃO DOS OLHOS

Talvez os movimentos mais importantes dos olhos sejam aqueles que fazem com que os olhos se “fixem” em uma parte distinta do campo visual. Os movimentos de fixação são controlados por dois mecanismos neuronais. O primeiro desses mecanismos permite que a pessoa movimente os olhos,

voluntariamente, para encontrar o objeto em que ela quer fixar a visão, que se chama *mecanismo de fixação voluntária*. O segundo é o mecanismo involuntário, chamado *mecanismo involuntário de fixação*, que mantém os olhos firmemente no objeto, uma vez que tenha sido encontrado.

Os movimentos de fixação voluntária são controlados pelo campo cortical localizado, bilateralmente, nas regiões corticais pré-motoras dos lobos frontais, como mostrado na **Figura 52-8**. Disfunção bilateral ou destruição dessas áreas torna difícil para a pessoa "destravar" os olhos de um ponto de fixação e movê-los para outro ponto. Geralmente, é necessário piscar os olhos ou colocar uma das mãos sobre os olhos por curto período, o que então permite que os olhos sejam movidos.

Inversamente, o mecanismo de fixação que faz com que os olhos "travem" no objeto de atenção, uma vez encontrado, é controlado por *áreas visuais secundárias no córtex occipital*, localizadas, sobretudo, na parte anterior ao córtex visual primário. Quando essa área de fixação é destruída bilateralmente no animal, ele tem dificuldade em manter seus olhos direcionados para dado ponto de fixação ou pode ficar totalmente incapaz de fazê-lo.

Resumindo, os campos oculares corticais occipitais "involuntários" posteriores automaticamente "travam" os olhos em dado ponto do campo visual e, assim, impedem o movimento da imagem pelas retinas. Para destravar essa fixação visual, precisam ser transmitidos sinais voluntários dos campos oculares "voluntários" corticais, localizados nos córtices frontais.

Mecanismo de Fixação de Travamento Involuntário — O Papel dos Colículos Superiores. O tipo de trava involuntária da fixação, discutida no tópico anterior, decorre de mecanismo de *feedback* negativo que impede que o objeto da atenção saia da parte da fóvea da retina. Os olhos normalmente têm três tipos de movimentos contínuos, mas imperceptíveis: (1) *tremor contínuo*, com velocidade de 30 a 80 ciclos/s, causado por contrações sucessivas das unidades motoras nos músculos oculares; (2) *deslocamento lento* dos globos oculares, em uma direção ou outra; e (3) *movimentos rápidos* súbitos que são controlados pelo mecanismo de fixação involuntária.

Quando o ponto de luz fixa a região da fóvea da retina, os movimentos trêmulos fazem com que a mancha se mova para trás e para a frente com velocidade alta pelos cones, e os movimentos de deslocamento fazem com que o ponto se mova lentamente pelos cones. Toda vez que o ponto de luz se desvia até a margem da fóvea, há reação reflexa súbita, produzindo movimento rápido que desloca o ponto para longe dessa margem e de volta ao centro da fóvea. Dessa forma, uma resposta automática movimenta a imagem de volta ao ponto central da visão.

Esses movimentos de deslocamento lento e os mais rápidos são demonstrados na **Figura 52-9**. As linhas tracejadas mostram o deslocamento lento pela fóvea e, as linhas sólidas ilustram os movimentos rápidos que impedem a imagem de sair da região da fóvea. Essa capacidade de fixação involuntária é perdida principalmente quando são destruídos os colículos superiores.

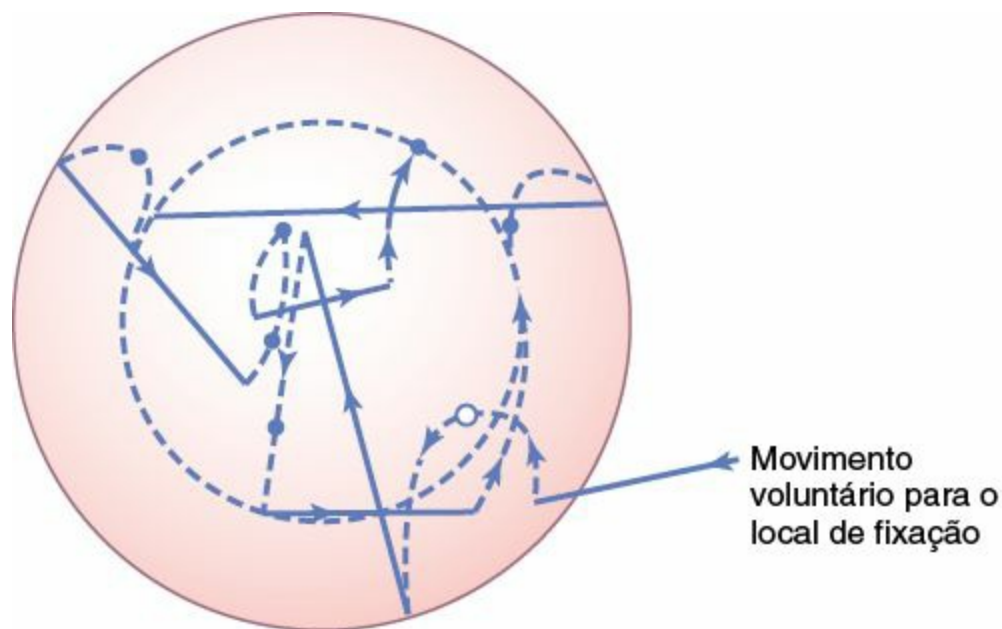



Figura 52-9. Movimentos de ponto luminoso na fóvea, mostrando súbitos movimentos “rápidos” do olho, que trazem o ponto de volta ao centro da fóvea, sempre que ele se desloca para a margem da fóvea. As *linhas tracejadas* representam movimentos aleatórios lentos, e as *linhas contínuas* representam movimentos rápidos súbitos. *(Modificada de Whitteridge D: Central control of the eye movements. In: Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol. 2, sec. 1. Washington, DC: American Physiological Society, 1960.)*

Movimento Sacádico dos Olhos — Um Mecanismo para Fixação de Pontos Sucessivos. Quando a cena visual está se movimentando continuamente diante dos olhos, como quando a pessoa está em um carro em movimento, os olhos se fixam em um destaque após o outro no campo visual, saltando de um para o próximo na frequência de dois a três saltos por segundo. Os saltos são chamados *sacadas* e os movimentos são chamados *movimentos optocinéticos*. As sacadas ocorrem tão rapidamente que não mais que 10% do tempo total são gastos em movimentar os olhos, com 90% do tempo sendo empregados nos pontos de fixação. Igualmente, o cérebro suprime a imagem visual, durante as sacadas, de modo que a pessoa não tem consciência dos movimentos de ponto a ponto.

Movimentos Sacádicos Durante a Leitura. Durante o processo de leitura, a pessoa em geral faz vários movimentos sacádicos dos olhos para cada linha. Nesse caso, a cena visual não está se movimentando diante dos olhos, mas os olhos são treinados para se movimentarem por meio de várias sacadas sucessivas, ao longo da cena visual, para extrair as informações importantes. Ocorrem movimentos sacádicos semelhantes quando a pessoa observa uma pintura, e no caso os movimentos sacádicos ocorrem nas direções para cima, para os lados, para baixo e anguladas uma após a outra, de um destaque da pintura para outro, e assim por diante.

Fixação em Objetos Móveis — “Movimento de Perseguição Visual”. Os olhos também podem permanecer fixos em objeto em movimento, o que é chamado *movimento de perseguição visual*. Um mecanismo cortical muito desenvolvido, de modo automático, detecta o trajeto do

movimento do objeto e, depois, rapidamente desenvolve trajeto semelhante do movimento para os olhos. Por exemplo, se um objeto está se movendo para cima e para baixo, em forma de onda, na frequência de várias vezes por segundo, os olhos, a princípio, podem ser incapazes de se fixarem nele. No entanto, depois de mais ou menos um segundo, os olhos começam a saltar por meio de sacadas aproximadamente no mesmo padrão de onda que o objeto. Então, depois de mais alguns segundos, os olhos desenvolvem progressivamente movimentos mais suaves e, por fim, seguem o movimento em onda quase exatamente. Isso representa alto grau de capacidade computacional subconsciente automática, pelo sistema de perseguição, para controle dos movimentos oculares.

Os Colículos Superiores São, em Grande Parte, Responsáveis pelos Movimentos Oculares e da Cabeça em Direção a Perturbação Visual. Mesmo depois que o córtex visual tenha sido destruído, uma perturbação visual súbita, em área lateral do campo visual, costuma causar giro imediato dos olhos nessa direção. Esse giro não ocorre se os colículos superiores também tiverem sido destruídos. Para sustentar essa função, os vários pontos da retina são representados topograficamente nos colículos superiores, do mesmo modo que no córtex visual primário, embora com menor precisão. Mesmo assim, a principal direção de lampejo de luz no campo periférico da retina é mapeada pelos colículos, sendo transmitidos sinais secundários para os núcleos oculomotores para que os olhos possam se deslocar. Para ajudar esse movimento direcional dos olhos, os colículos superiores também têm mapas topológicos das sensações somáticas do corpo e de sinais acústicos auditivos.

As fibras do nervo óptico, dos olhos aos colículos, responsáveis por esses movimentos rápidos de orientação visual, são ramos das fibras M de condução rápida, com ramificação para o córtex visual e para os colículos superiores. Além de fazer com que os olhos se voltem para a área de perturbação visual, os sinais são retransmitidos dos colículos superiores pelo *fascículo longitudinal medial* para outros níveis do tronco cerebral, para fazer com que a cabeça como um todo vire, e até o corpo todo se volte na direção do estímulo visual. Outros tipos de perturbações não visuais, como os sons fortes ou até colisões do lado do corpo, causam giros semelhantes dos olhos, cabeça e corpo, mas somente se os colículos superiores estiverem intactos. Portanto, os colículos superiores desempenham papel global na orientação dos olhos, da cabeça e do corpo, em relação aos distúrbios externos, quer sejam eles visuais, auditivos ou somáticos.

"FUSÃO" DAS IMAGENS VISUAIS DOS DOIS OLHOS

Para tornar as percepções visuais mais significativas, as imagens visuais nos dois olhos normalmente se *fundem* entre si nos "pontos correspondentes" das duas retinas. O córtex visual desempenha papel importante na fusão. Foi destacado anteriormente, neste Capítulo, que os pontos correspondentes das

duas retinas transmitem sinais visuais para diferentes camadas neuronais do corpo geniculado lateral, e esses sinais, por sua vez, são retransmitidos para neurônios paralelos no córtex visual. Ocorrem interações entre esses neurônios corticais, para causar *excitação de interferência* em neurônios específicos quando as duas imagens visuais não estão “em sobreposição” — isto é, não estão precisamente “fundidas”. Essa excitação presumivelmente é o sinal que é transmitido para o aparelho oculomotor para causar convergência ou divergência ou rotação dos olhos, para que a fusão possa ser restabelecida. Uma vez que pontos correspondentes das duas retinas estejam adequadamente alinhados, desaparece a excitação dos neurônios específicos “de interferência” no córtex visual.

Mecanismo Neural de Estereopsia para Julgar Distâncias dos Objetos Visuais

Uma vez que os dois olhos estão separados por mais de 5 centímetros, as imagens nas duas retinas não são exatamente as mesmas. Isso significa que o olho direito vê mais do lado direito do objeto, e o olho esquerdo, mais do lado esquerdo, e quanto mais próximos do objeto, maior a disparidade. Portanto, mesmo quando os dois olhos se fundem entre si, será impossível para todos os pontos correspondentes nas duas imagens visuais estarem exatamente sobrepostos ao mesmo tempo. Além disso, quanto mais perto o objeto está dos olhos, menor o grau de sobreposição. Esse grau de falta de sobreposição gera o mecanismo neural para a *estereopsia*, mecanismo importante para julgar as distâncias dos objetos visuais até 60 metros.

O mecanismo celular neuronal para a estereopsia se baseia no fato de que algumas das vias de fibras das retinas, para o córtex visual, se desviam por 1 a 2 graus a cada lado da via central. Portanto, as imagens mediadas por algumas vias ópticas, dos dois olhos, estão exatamente em sobreposição para objetos a 2 metros de distância; enquanto outro grupo de vias está em sobreposição para objetos a 25 metros de distância. Desse modo, a distância é determinada, dependendo de qual conjunto ou conjuntos de vias são excitados pela sobreposição ou não das imagens. Esse fenômeno é chamado *percepção de profundidade*, que é outro nome para estereopsia.

Estrabismo — Falta de Fusão dos Olhos

O estrabismo, também chamado *vesguice*, significa falta de fusão adequada do eixo visual dos olhos em uma ou mais das coordenadas visuais: horizontal, vertical ou rotacional. Os tipos básicos de estrabismo são mostrados na **Figura 52-10**: (1) *estrabismo horizontal*; (2) *estrabismo torcional*; e (3) *estrabismo vertical*. Costumam ocorrer combinações de dois ou até de todos os três diferentes tipos de estrabismo.

O estrabismo costuma ser causado por “ajuste” anormal do mecanismo de fusão do sistema visual. Isso significa que, nos primeiros esforços da criança de pouca idade para fixar os dois olhos no mesmo objeto, um dos olhos se fixa satisfatoriamente, enquanto o outro deixa de fazê-lo, ou ambos se fixam satisfatoriamente, mas jamais ao mesmo tempo. Logo, os padrões de movimentos conjugados dos olhos tornam-se anormalmente “ajustados” nas próprias vias de controle neuronal, assim, as imagens dos olhos jamais se fundem.

Figura 52-10. Tipos básicos de estrabismo.

Supressão da Imagem Visual do Olho Reprimido. Em alguns pacientes com estrabismo, os olhos se alternam em fixar o objeto de atenção. Em outros pacientes, apenas um olho é usado o tempo todo, e o outro olho fica reprimido e jamais é usado para visão precisa. A acuidade visual do olho reprimido só se desenvolve precariamente, permanecendo algumas vezes 20/400 ou menos. Se o olho dominante, então, ficar cego, a visão no olho reprimido poderá ser desenvolvida somente até certa extensão, nos adultos, porém, muito mais em crianças pequenas. Isso demonstra que a acuidade visual é muito dependente do desenvolvimento apropriado das conexões sinápticas do sistema nervoso central dos olhos. De fato, até anatomicamente, o número de conexões neuronais diminui nas áreas do córtex visual que, nas condições normais, receberiam sinais do olho reprimido.

CONTROLE AUTÔNOMO DA ACOMODAÇÃO E DA ABERTURA PUPILAR

NERVOS AUTÔNOMOS DOS OLHOS

O olho é inervado por fibras nervosas parassimpáticas e simpáticas, como mostra a **Figura 52-11**. As fibras pré-ganglionares parassimpáticas se originam no *núcleo de Edinger-Westphal* (a parte do núcleo visceral do terceiro par de nervo craniano) e, depois, passam pelo *terceiro nervo* até o *gânglio ciliar*, situado imediatamente atrás do olho. Aí, as fibras pré-ganglionares fazem sinapse com neurônios parassimpáticos pós-ganglionares que, por sua vez, enviam fibras pelos *nervos ciliares* para o globo ocular. Esses nervos excitam (1) o músculo ciliar que controla o foco do cristalino; e (2) o esfíncter da íris, que causa constrição da pupila.

A inervação simpática do olho se origina nas *células do corno intermediolateral* do primeiro segmento torácico da medula espinal. Daí, as fibras simpáticas entram na cadeia simpática e sobem para o *gânglio cervical superior*, onde fazem sinapse com os neurônios pós-ganglionares. As fibras simpáticas pós-ganglionares então se propagam ao longo das superfícies da artéria carótida e artérias, sucessivamente menores, até que cheguem ao olho. Ali, as fibras simpáticas inervam as fibras radiais da íris (que aumentam o diâmetro pupilar), bem como vários músculos extraoculares do olho, discutidos adiante, em relação à síndrome de Horner.

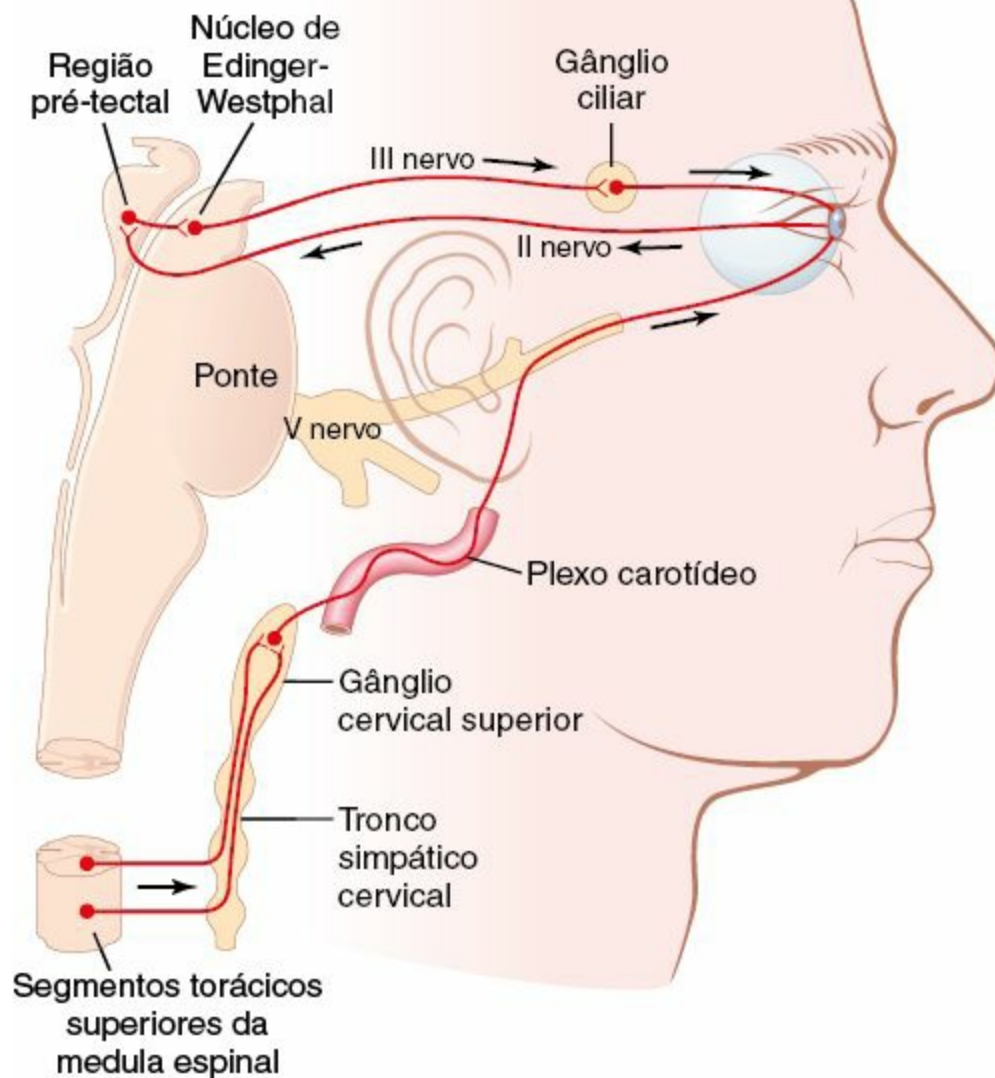



Figura 52-11. Inervação autônoma do olho, mostrando também o arco reflexo do reflexo à luz. *(Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

CONTROLE DA ACOMODAÇÃO (FOCALIZAÇÃO DOS OLHOS)

O mecanismo de acomodação — isto é, o mecanismo que focaliza o sistema do cristalino do olho — é essencial para o alto grau de acuidade visual. A acomodação resulta da contração ou relaxamento do músculo ciliar do olho. A contração causa aumento do poder refrativo do cristalino, como explicado no Capítulo 50, e o relaxamento causa diminuição desse poder. Como a pessoa ajusta a acomodação para manter os olhos focalizados o tempo todo?

A acomodação do cristalino é regulada por um mecanismo de *feedback* negativo que, automaticamente, ajusta o poder refrativo do cristalino para obter o maior grau de acuidade visual. Quando os olhos focalizam algum objeto distante e precisam, subitamente, focalizar objeto próximo, o cristalino normalmente se acomoda para melhor acuidade da visão, em menos de 1 segundo.

Embora o mecanismo do controle preciso, que causa essa focalização rápida e precisa do olho, ainda não esteja claro, são conhecidas as seguintes características.

Primeiro, quando os olhos subitamente mudam a distância do ponto de fixação, o cristalino muda seu poder de convergência na direção apropriada para atingir novo estado de foco em fração de segundo. Segundo, diferentes tipos de indícios ajudam a mudar a força do cristalino na direção apropriada:

1. A *aberração cromática* parece ser importante. Isso significa que os raios de luz vermelha focalizam posteriormente aos raios de luz azul, porque o cristalino curva os raios azuis mais que os raios vermelhos. Os olhos parecem ser capazes de detectar quais desses dois tipos de raios estão no melhor foco, e esse indício retransmite informações para o mecanismo de acomodação, com o objetivo de aumentar ou diminuir o poder de convergência do cristalino.
2. Quando os olhos se fixam em objeto próximo, eles precisam convergir. Os mecanismos neurais para *convergência causam sinal simultâneo para regular a força do cristalino.*
3. *Como a fóvea se situa em depressão escavada pouco mais profunda que o restante da retina, a nitidez de foco na profundidade da fóvea é diferente da nitidez de foco nas margens.* Essa diferença também dá indícios sobre o modo pelo qual a força do cristalino precisa ser mudada.
4. *O grau de acomodação do cristalino oscila discretamente* todo o tempo na frequência de até duas vezes por segundo. A imagem visual fica mais clara quando a oscilação do cristalino está mudando na direção apropriada e piora quando a força do cristalino está mudando na direção errada. Isso poderia dar indício rápido quanto ao modo pelo qual a força do cristalino precisa mudar para proporcionar foco apropriado.

As áreas corticais cerebrais que controlam a acomodação trabalham em estreita correlação, paralelas às que controlam os movimentos de fixação dos olhos. A análise dos sinais visuais, nas áreas corticais 18 e 19 de Brodmann e a transmissão de sinais motores para o músculo ciliar ocorrem pela área pré-tectal no tronco cerebral e depois pelo *núcleo de Edinger-Westphal*, e, por fim, por meio das fibras nervosas parassimpáticas para os olhos.

CONTROLE DO DIÂMETRO PUPILAR

A estimulação dos nervos parassimpáticos também excita o músculo esfíncter da pupila, diminuindo, assim, a abertura pupilar; esse processo é chamado *miose*. Inversamente, a estimulação dos nervos simpáticos excita as fibras radiais da íris e causa dilatação da pupila, chamada *midríase*.

Reflexo Fotomotor. Quando a luz incide sobre os olhos, as pupilas se contraem, uma reação chamada *reflexo fotomotor*. A via neuronal, para esse reflexo, é demonstrada pelas duas setas negras superiores na **Figura 52-11**. Quando a luz invade a retina, alguns dos impulsos resultantes passam

dos nervos ópticos para os núcleos pré-tectais. Daí, impulsos secundários passam para o *núcleo de Edinger-Westphal* e, por fim, voltam pelos *nervos parassimpáticos* para a contração do esfíncter da íris. Inversamente, na escuridão, o reflexo é inibido, o que resulta em dilatação da pupila.

A função do reflexo luminoso é a de ajudar o olho a se adaptar, de forma extremamente rápida, às mudanças das condições de luminosidade, como explicado no Capítulo 51. Os limites do diâmetro pupilar são de cerca de 1,5 milímetro, no lado pequeno e de 8 milímetros, no lado grande. Portanto, como o brilho da luz na retina aumenta com o quadrado do diâmetro pupilar, a faixa de adaptação à luz e ao escuro que pode ser ocasionada pelo reflexo pupilar é de cerca de 30 para 1 — isto é, até 30 vezes mais de variação da quantidade de luz que entra no olho.

Reflexos ou Reações Pupilares nas Doenças do Sistema Nervoso Central. Algumas doenças do sistema nervoso central danificam a transmissão nervosa dos sinais visuais das retinas para o núcleo de Edinger-Westphal, bloqueando, assim, algumas vezes, os reflexos pupilares. Tais bloqueios podem ocorrer como resultado de *sífilis do sistema nervoso central, alcoolismo, encefalite*, e assim por diante. O bloqueio, em geral, ocorre na região pré-tectal do tronco cerebral, embora possa resultar da destruição de algumas das fibras delgadas nos nervos ópticos.

As fibras nervosas finais na via que atravessa a área pré-tectal para o núcleo de Edinger-Westphal são, em sua maioria, do tipo inibitório. Quando seu efeito inibitório é perdido, o núcleo se torna cronicamente ativo, fazendo com que as pupilas continuem na maior parte do tempo contraídas, além de falhar em responder à luz.

Ainda assim, as pupilas podem se contrair um pouco mais, se o núcleo de Edinger-Westphal for estimulado por meio de alguma outra via. Por exemplo, quando os olhos se fixam em objeto próximo, os sinais que causam acomodação do cristalino e os que causam convergência dos dois olhos provocam ao mesmo tempo grau leve de constrição pupilar. Esse fenômeno é chamado *reação pupilar à acomodação*. A pupila que deixa de responder à luz, mas continua respondendo à acomodação, sendo também de diâmetro reduzido (*pupila de Argyll Robertson*) é sinal importante para o diagnóstico de doenças do sistema nervoso central, como sífilis.

Síndrome de Horner. Os nervos simpáticos do olho são ocasionalmente interrompidos. A interrupção ocorre, com frequência na cadeia simpática cervical, o que causa a patologia clínica chamada *síndrome de Horner.* Essa síndrome consiste nos seguintes efeitos: primeiro, devido às interrupções das fibras nervosas simpáticas para o músculo dilatador da pupila, a pupila continua persistentemente contraída apresentando diâmetro menor do que a pupila do olho contralateral. Segundo, a pálpebra superior cai porque normalmente ela é mantida na posição aberta durante as horas da vigília, em parte, por contração de fibras musculares lisas imersas na pálpebra superior e inervadas pelas fibras simpáticas. Assim, a destruição dos nervos simpáticos torna impossível abrir a pálpebra superior de modo muito amplo como normalmente. Terceiro, os vasos sanguíneos no lado correspondente da face e da cabeça ficam persistentemente dilatados. Quarto, a sudorese (que exige sinais dos nervos simpáticos) não pode ocorrer no lado da face e da cabeça afetado pela síndrome de Horner.

Bibliografia

Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons. Curr Opin Neurobiol 18:425, 2008.

Calkins DJ: Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. Invest Ophthalmol Vis Sci 54:ORSF37, 2013.

Espinosa JS, Stryker MP: Development and plasticity of the primary visual cortex. Neuron 75:230, 2012.

Gilbert CD, Li W: Top-down influences on visual processing. Nat Rev Neurosci 14:350, 2013.

Harris KD, Mrsic-Flogel TD: Cortical connectivity and sensory coding. Nature 503:51, 2013.

Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. Physiol

Rev 80:953, 2000.

Ibbotson M, Krekelberg B: Visual perception and saccadic eye movements. Curr Opin Neurobiol 21:553, 2011.

Katzner S, Weigelt S: Visual cortical networks: of mice and men. Curr Opin Neurobiol 23:202, 2013.

Kingdom FA: Perceiving light versus material. Vision Res 48:2090, 2008.

Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A: Superior colliculus and visual spatial attention. Annu Rev Neurosci 36:165, 2013.

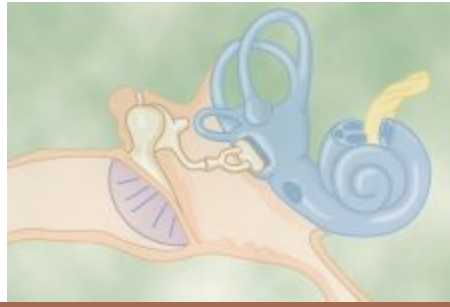
Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. Nat Rev Neurosci 5:229, 2004.

Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL: The impact of microsaccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. Nat Rev Neurosci 14:83, 2013.

Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. Nat Rev Neurosci 5:218, 2004.

Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system. Nat Rev Neurosci 10:360, 2009.

Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex. Nat Rev Neurosci 8:379, 2007.

Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception. Nat Rev Neurosci 8:636, 2007.

CAPÍTULO 53

O Sentido da Audição

Este Capítulo descreve os mecanismos pelos quais o ouvido recebe as ondas sonoras, discrimina suas frequências e transmite informações auditivas para o sistema nervoso central, onde seu significado é decifrado.

MEMBRANA TIMPÂNICA E O SISTEMA OSSICULAR

A CONDUÇÃO DO SOM DA MEMBRANA TIMPÂNICA PARA A CÓCLEA

A **Figura 53-1** mostra a *membrana timpânica* (comumente chamada *tímpano*) e os *ossículos*, que conduzem o som da membrana timpânica do ouvido médio, chegando à *cóclea* (ouvido interno). Fixado à membrana timpânica está o *cabo* do *martelo*. O martelo está ligado à *bigorna* por ligamentos minúsculos; assim, sempre que o martelo se move, a bigorna se move com ele. A extremidade oposta da bigorna se articula com a base do *estribo*, e a *placa* do estribo se situa contra o *labirinto membranoso* da cóclea, na abertura da *janela oval*.

A extremidade do cabo do martelo é fixada ao centro da membrana timpânica, e esse ponto de fixação é constantemente tracionado pelo *músculo tensor do tímpano*, que mantém a membrana timpânica tensionada. Essa tensão permite que as vibrações do som, em *qualquer* parte da membrana timpânica, sejam transmitidas aos ossículos, o que não seria verdade se a membrana fosse frouxa.

Os ossículos do ouvido médio ficam suspensos por ligamentos, de tal modo que o martelo e a bigorna combinados atuam como alavanca única, tendo seu fulcro aproximadamente na borda da

membrana timpânica.

A articulação da bigorna com o estribo faz que esse (1) empurre para a frente, a janela oval e o líquido coclear no outro lado da janela a cada vez que a membrana timpânica se move para dentro; e (2) puxe de volta o líquido, todas as vezes que o martelo se movimenta para fora.

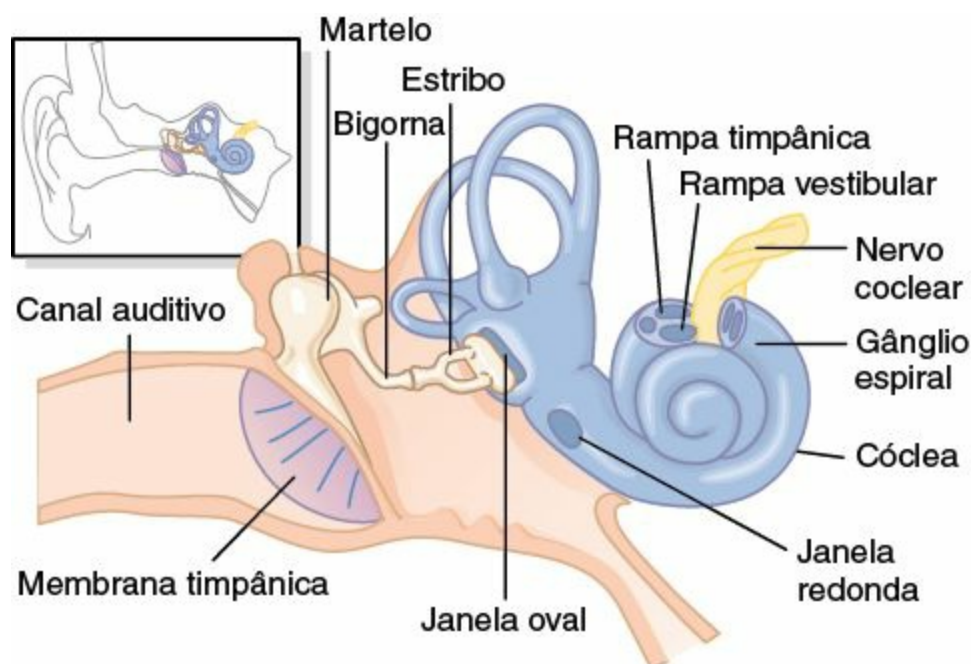



Figura 53-1. Membrana timpânica, sistema ossicular do ouvido médio e ouvido interno.

"Casamento de Impedância" pelo Sistema Ossicular. A amplitude dos movimentos da placa do estribo a cada vibração sonora tem apenas três quartos da amplitude do cabo do martelo. Portanto, o sistema de alavanca ossicular não aumenta o alcance do movimento do estribo como se acredita comumente. Em lugar disso, o sistema realmente reduz a distância, mas aumenta a *força* de movimento por cerca de 1,3 vez. Além disso, a área da superfície da membrana timpânica é em torno de 55 milímetros quadrados, enquanto a superfície do estribo é, em média, 3,2 milímetros quadrados. Essa diferença de 17 vezes, multiplicada por 1,3 vez, que é a amplificação proporcionada pelo sistema de alavancas, causa aproximadamente 22 vezes mais *força total* exercida sobre o líquido da cóclea, em relação à que é exercida pelas ondas sonoras contra a membrana timpânica. Como o líquido tem inércia muito maior do que o ar, é necessário aumentar a quantidade de força, para que a vibração aérea seja transmitida para o líquido. Portanto, a membrana timpânica e o sistema ossicular proporcionam *casamento da impedância*, entre as ondas sonoras no ar e as vibrações sonoras no líquido da cóclea. Na verdade, a equiparação da impedância é cerca de 50% a 75% da perfeita, para frequências sonoras entre 300 e 3.000 ciclos/s, o que permite a utilização da maior parte da energia das ondas sonoras que chegam.

Na ausência do sistema ossicular e da membrana timpânica, as ondas sonoras ainda podem trafegar diretamente através do ar do ouvido médio e entrar na cóclea pela janela oval. No entanto, a

sensibilidade para a audição fica então 15 a 20 decibéis menor do que para a transmissão ossicular — equivalente à diminuição para nível de voz quase imperceptível.

Atenuação do Som por Contração dos Músculos Tensor do Tímpano e Estapédio. Quando sons intensos são transmitidos pelo sistema ossicular e, daí, para o sistema nervoso central, ocorre reflexo com período de latência de apenas 40 a 80 milissegundos, causando contração do *músculo estapédio* e, em menor grau, do *músculo tensor do tímpano*. O músculo tensor do tímpano puxa o cabo do martelo para dentro, enquanto o músculo estapédio puxa o estribo para fora. Essas duas forças se opõem entre si e assim fazem com que todo o sistema ossicular desenvolva aumento da rigidez, reduzindo muito a condução ossicular do som com baixa frequência, em especial as frequências abaixo de 1.000 ciclos/s.

Esse *reflexo de atenuação* pode reduzir a intensidade da transmissão do som de baixas frequências por 30 a 40 decibéis, o que é aproximadamente a mesma diferença entre a voz intensa e o sussurro. Acredita-se que seja dupla a função desse mecanismo: *proteger* a cóclea de vibrações prejudiciais causadas por som excessivamente intenso e *mascarar* sons de baixa frequência em ambientes com som intenso. A mascaração, em geral, remove a grande porção do ruído de fundo e permite que a pessoa se concentre nos sons acima de 1.000 ciclos/s, por onde é transmitida a maior parte da informação pertinente à comunicação vocal.

Outra função dos músculos tensor do tímpano e estapédio é diminuir a sensibilidade auditiva da pessoa à sua própria fala. Esse efeito é ativado por sinais nervosos colaterais, transmitidos a esses músculos ao mesmo tempo em que o cérebro ativa o mecanismo da voz.

TRANSMISSÃO DO SOM ATRAVÉS DO OSSO

Como o ouvido interno, a *cóclea* está incrustada na cavidade óssea no osso temporal, chamada *labirinto ósseo*, as vibrações do crânio inteiro podem causar vibrações do líquido na cóclea. Portanto, sob condições apropriadas, diapasão ou vibrador eletrônico colocado em qualquer protuberância óssea do crânio, mas especialmente no processo mastoide perto da orelha, faz que a pessoa ouça o som. No entanto, a energia disponível até nos sons intensos no ar não é suficiente para causar audição pela condução óssea, a menos que aparelho de amplificação eletromecânica especial do som seja aplicado ao osso.

CÓCLEA

ANATOMIA FUNCIONAL DA CÓCLEA

A cóclea é sistema de tubos espiralados, mostrados na **Figura 53-1** e, em corte transversal, nas

Figuras 53-2 e **53-3**. Ela consiste em três tubos espiralados, lado a lado: (1) a *rampa vestibular*; (2) a *rampa média*; e (3) a *rampa timpânica*. A rampa vestibular e a rampa média são separadas uma da outra, pela *membrana de Reissner* (também, chamada *membrana vestibular*), mostrada na **Figura 53-3**; a rampa timpânica e a rampa média são separadas uma da outra pela *membrana basilar*. Na superfície da membrana basilar, está o *órgão de Corti*, que contém uma série de células eletromecanicamente sensíveis, as *células ciliadas*. Elas constituem os órgãos receptores finais que geram impulsos nervosos em resposta às vibrações sonoras.

A **Figura 53-4** esquematiza as partes funcionais da cóclea "retificada", tendo em vista a condução de vibrações sonoras. Em primeiro lugar, observe que está faltando a membrana de Reissner nessa figura. Essa membrana é tão fina e tão facilmente móvel que não obstrui a passagem de vibrações sonoras da rampa vestibular para a rampa média. Portanto, no que se refere à condução do som no líquido, a rampa vestibular e a rampa média são consideradas como câmara única. (A importância da membrana de Reissner é a de manter um tipo especial de líquido na rampa média, que é necessário para a função normal das células ciliadas receptivas ao som, conforme discutido adiante no Capítulo.)

As vibrações sonoras entram na rampa vestibular pela placa do estribo, na janela oval. A placa cobre essa janela e se conecta às bordas da janela por ligamento anular frouxo, de modo que pode se movimentar para dentro e para fora, com as vibrações sonoras. O movimento para dentro faz com que o líquido se movimente para a frente pelas rampas vestibular e média, e o movimento para fora faz o líquido se mover para trás.

Figura 53-2. Cóclea. *(Modificado de Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: Gray's Anatomy for Students, ed 2, Philadelphia, 2010, Elsevier.)*

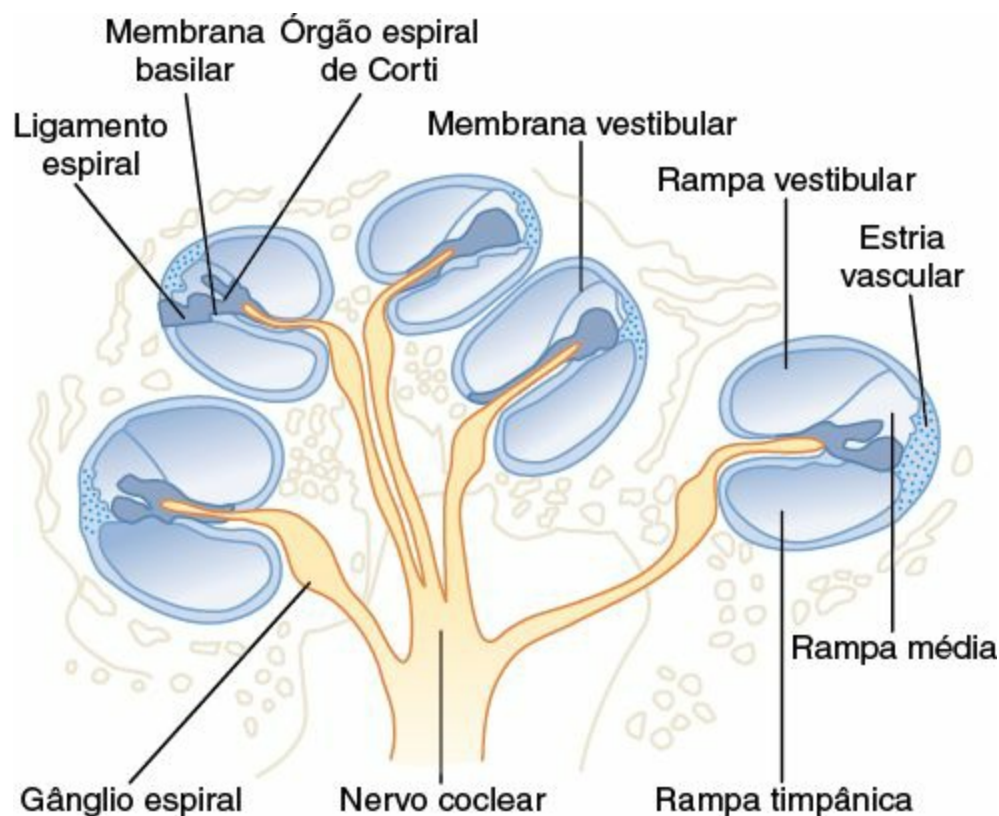
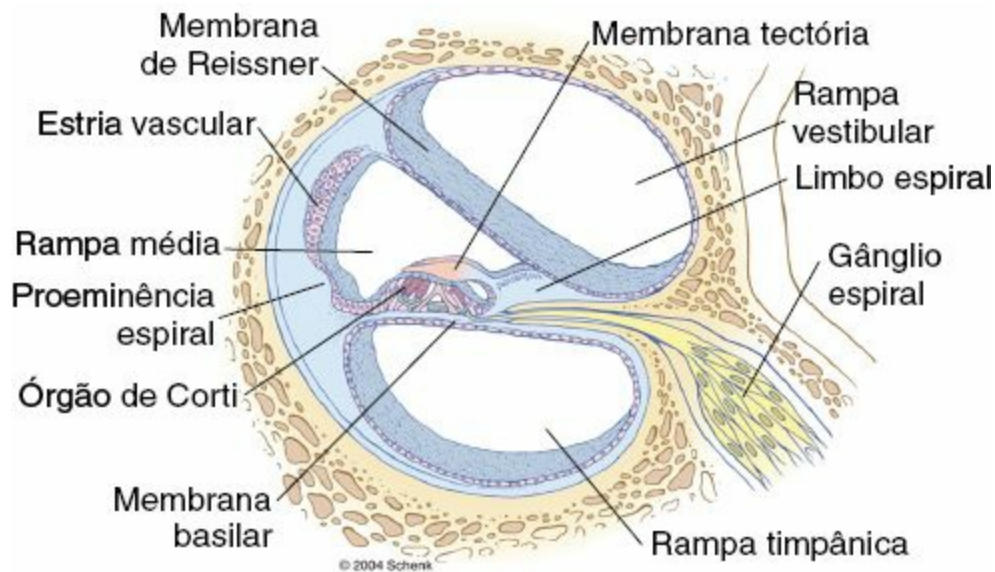



Figura 53-3. Corte através de uma das voltas da cóclea.

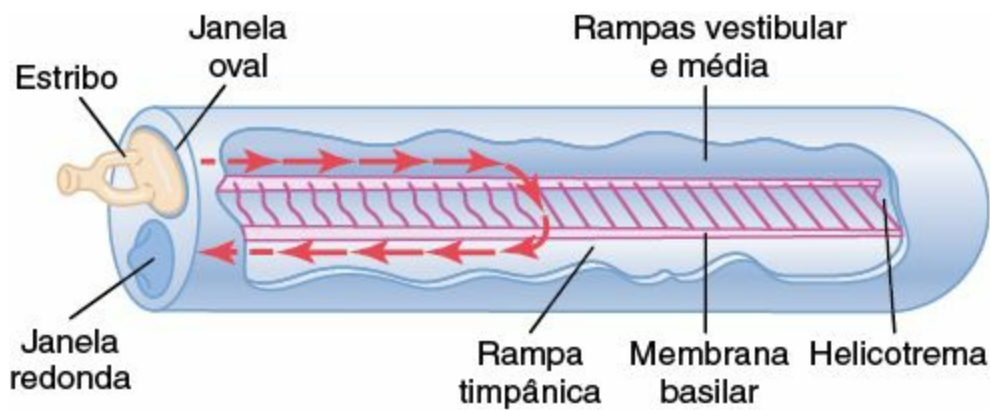



Figura 53-4. Movimento do líquido na cóclea após impulsão para a frente do estribo.

Membrana Basilar e Ressonância na Cóclea. A membrana basilar é uma membrana fibrosa que separa a rampa média da rampa timpânica. Contém 20.000 a 30.000 *fibras basilares* que se projetam do centro ósseo da cóclea, o *modíolo*, em direção à parede externa. Essas fibras são estruturas rígidas, elásticas e em forma de palheta que se fixam por suas extremidades basais na estrutura óssea central da cóclea (o modíolo), mas não se fixam em suas extremidades distais, exceto se as extremidades distais estiverem imersas na membrana basilar frouxa. Como as fibras são rígidas e livres em uma extremidade, podem vibrar como as palhetas de uma gaita.

Os *comprimentos* das fibras basilares *aumentam* progressivamente, começando na janela oval e indo da base da cóclea a seu ápice, aumentando o comprimento, de cerca de 0,04 milímetro, próximo das janelas oval e redonda a 0,5 milímetro na extremidade da cóclea (o "helicotrema"), aumento de 12 vezes no comprimento.

Os *diâmetros* das fibras, contudo, *diminuem* da janela oval para o helicotrema e, assim, sua rigidez

total diminui por mais de 100 vezes. Como resultado, as fibras curtas e rígidas, perto da janela oval da cóclea, vibram melhor nas frequências muito altas, enquanto as fibras longas e flexíveis, perto da extremidade da cóclea, vibram melhor nas frequências baixas.

Desse modo, a *ressonância de alta frequência* da membrana basilar ocorre perto da base, onde as ondas sonoras entram na cóclea pela janela oval. Entretanto, a *ressonância de baixa frequência* ocorre perto do helicotrema principalmente devido às fibras menos rígidas, mas também devido ao aumento da "carga" com massas extras de líquido que precisam vibrar, ao longo dos túbulos cocleares.

TRANSMISSÃO DE ONDAS SONORAS NA CÓCLEA — "ONDA VIAJANTE"

Quando o pé do estribo se movimenta para dentro contra a janela *oval*, a janela *redonda* precisa ficar abaulada para fora porque a cóclea é delimitada, em todos os lados por paredes ósseas. O efeito inicial da onda sonora, que entra na janela oval, é fazer com que a membrana basilar, na base da cóclea, se curve na direção da janela redonda. No entanto, a tensão elástica que se cria nas fibras basilares quando elas se curvam em direção à janela redonda desencadeia onda de líquido que "trafega" ao longo da membrana basilar em direção ao helicotrema. A **Figura 53-5A** mostra o movimento de onda de alta frequência, pela membrana basilar; a **Figura 53-5B** ilustra uma onda de média frequência; e a **Figura 53-5C** mostra uma onda com frequência muito baixa. O movimento da onda, ao longo da membrana basilar, é comparável ao movimento da onda de pressão ao longo das paredes arteriais, discutido no Capítulo 15; também é comparável à onda que trafega ao longo da superfície de lago pequeno.

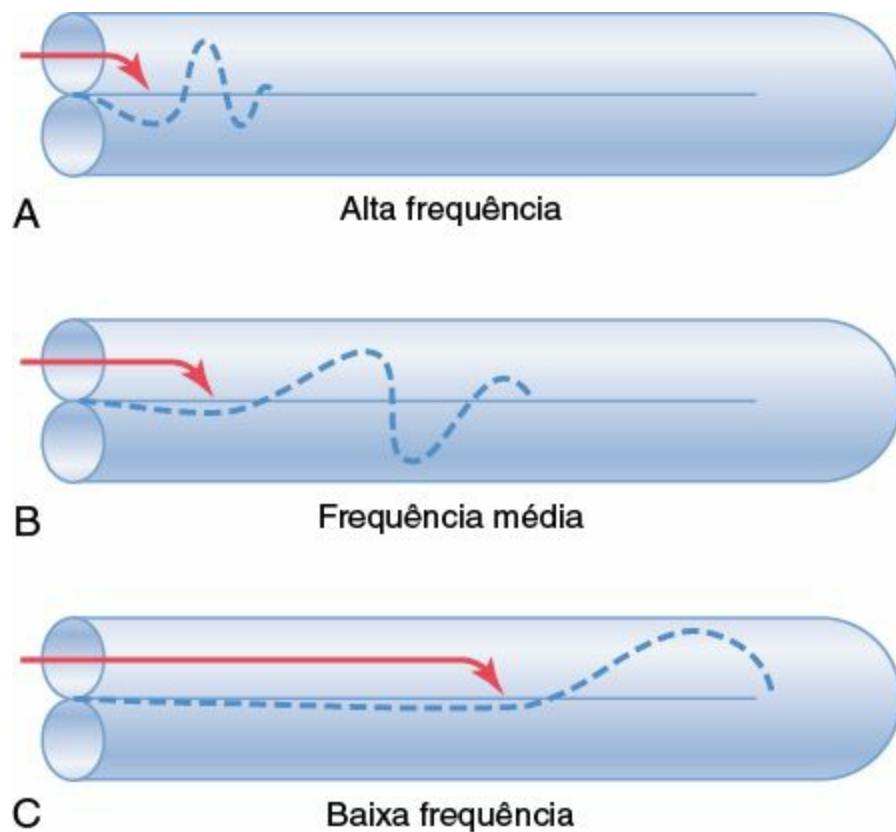



Figura 53-5. "Propagação das ondas" sonoras ao longo da membrana basilar para sons com alta, média e baixa frequências.

Padrão de Vibração da Membrana Basilar para Diferentes Frequências Sonoras. Observe, na **Figura 53-5**, os diferentes padrões de transmissão para ondas sonoras de diferentes frequências. Cada onda é relativamente fraca a princípio, mas se torna forte quando chega à parte da membrana basilar que tem frequência de ressonância natural, igual à respectiva frequência do som. Nesse ponto, a membrana basilar pode vibrar para a frente e para trás com tal facilidade que a energia da onda se dissipa. Consequentemente, a onda morre nesse ponto e deixa de se propagar pela distância restante, ao longo da membrana basilar. Desse modo, a onda sonora de alta frequência tem trajeto apenas por curta distância ao longo da membrana basilar, antes que chegue a seu ponto de ressonância e se dissipe; a onda sonora, com frequência média, trafega por cerca de meio caminho e, então, se dissipa; e a onda sonora, com frequência muito baixa, trafega por toda a distância ao longo da membrana.

Outra característica da propagação ondulatória é que as ondas trafegam rapidamente ao longo da parte inicial da membrana basilar, mas ficam progressivamente mais lentas quando se afastam em direção à cóclea. A causa dessa diferença é o alto coeficiente de elasticidade das fibras basilares, perto da janela oval e do coeficiente progressivamente menor ao longo da membrana. Essa transmissão inicial rápida das ondas permite que os sons com alta frequência cheguem longe o suficiente, na cóclea, para se propagarem e se separarem na membrana basilar. Sem essa rápida transmissão inicial, todas as ondas de alta frequência se agrupariam, mais ou menos, no primeiro milímetro da membrana basilar, e suas frequências não poderiam ser discriminadas.

Padrão de Amplitude da Vibração da Membrana Basilar. As curvas tracejadas da **Figura 53-6A** mostram a posição de uma onda sonora na membrana basilar quando o estribo (a) está todo para dentro, (b) voltou à posição neutra, (c) está todo para fora e (d) voltou novamente ao ponto neutro, mas está indo para dentro. A área sombreada em torno dessas diferentes ondas mostra o grau de vibração da membrana basilar, durante ciclo vibratório completo. Esse é o *padrão da amplitude de vibração* da membrana basilar para essa frequência sonora em particular.

A **Figura 53-6B** mostra os padrões de amplitude de vibração para diferentes frequências, demonstrando que a amplitude máxima para o som com 8.000 ciclos/s ocorre perto da base da cóclea, enquanto a das frequências inferiores a 200 ciclos/s está na extremidade da membrana basilar, perto do helicotrema, onde a rampa vestibular se abre na rampa timpânica.

O principal método pelo qual as frequências sonoras são discriminadas entre si baseia-se no "lugar" de estimulação máxima das fibras nervosas do órgão de Corti, situado na membrana basilar, como será explicado a seguir.

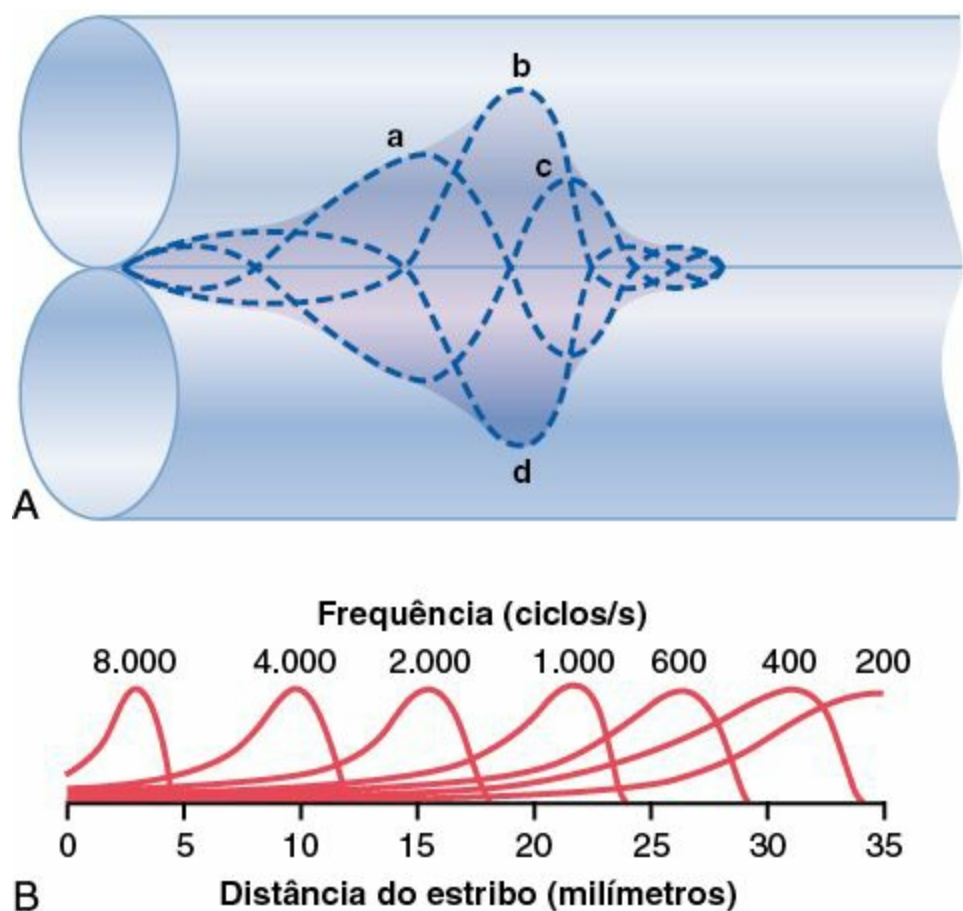



Figura 53-6. A, Padrão de amplitude da vibração da membrana basilar para som de frequência média. **B,** Padrões de amplitude para sons de frequências entre 200 e 8.000 ciclos/s, mostrando os pontos de amplitude máxima na membrana basilar para as diferentes frequências.

FUNÇÃO DO ÓRGÃO DE CORTI

O órgão de Corti, mostrado nas **Figuras 53-3** e **53-7**, é o órgão receptor que gera impulsos nervosos

em resposta à vibração da membrana basilar. Observe que o órgão de Corti se situa na superfície das fibras basilares e da membrana basilar. Os receptores sensoriais reais no órgão de Corti são dois tipos especializados de células nervosas chamados *células ciliadas* — fileira única de *células ciliadas internas*, em número de cerca de 3.500 e medindo em torno de 12 micrômetros de diâmetro, e três ou quatro fileiras de *células ciliadas externas*, em número de aproximadamente 12.000 e tendo diâmetros de apenas cerca de 8 micrômetros. As bases e os lados das células ciliadas fazem sinapse com a rede de terminações nervosas da cóclea. Entre 90% e 95% dessas terminações acabam nas células ciliadas internas, o que enfatiza sua importância especial para a detecção do som.

As fibras nervosas, estimuladas pelas células ciliadas, levam ao *gânglio espiral de Corti*, que se situa no modíolo (centro) da cóclea. As células neuronais do gânglio espiral enviam axônios — total de cerca de 30.000 — para o *nervo coclear* e, depois, para o sistema nervoso central no nível da parte superior do bulbo. A relação do órgão de Corti com o gânglio espiral e com o nervo coclear é mostrada na **Figura 53-2**.

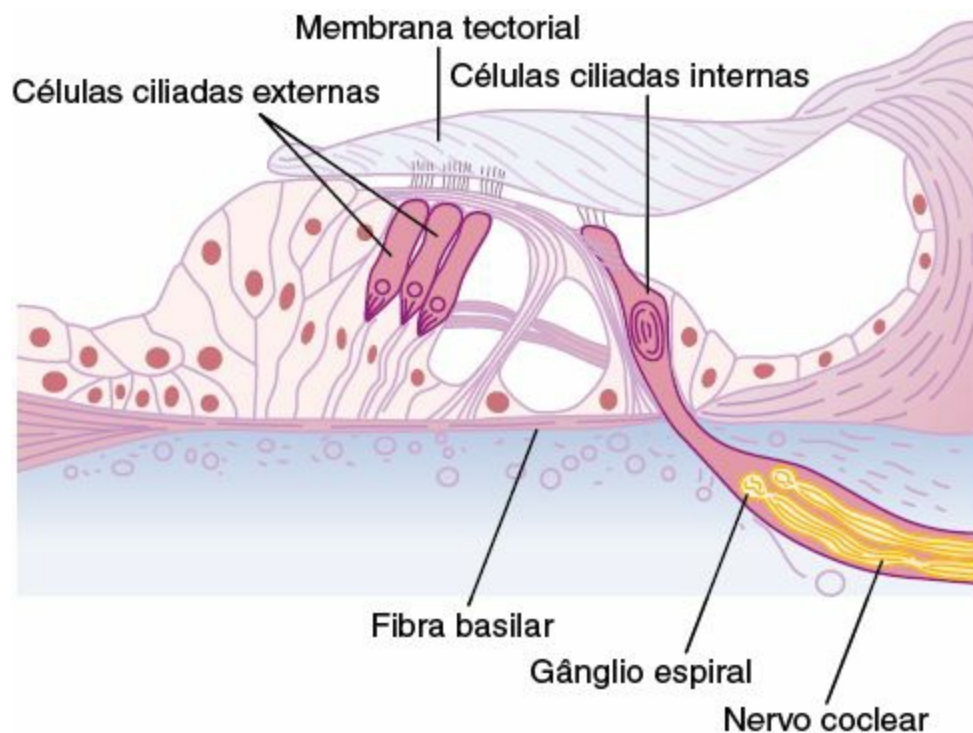



Figura 53-7. Órgão de Corti, mostrando especialmente as células ciliadas e a membrana tectorial pressionando contra os cílios que se projetam.

Excitação das Células Ciliadas. Observe na **Figura 53-7** que os minúsculos cílios, os *estereocílios*, se projetam cranialmente das células ciliadas e tocam ou emergem no revestimento em gel da superfície da *membrana tectorial*, que se situa acima dos estereocílios na rampa média. Essas células ciliadas são semelhantes às células ciliadas encontradas na mácula e nas cristas ampulares do aparelho vestibular, como discutido no Capítulo 56. A curvatura dos cílios, em uma direção, despolariza as células ciliadas, e a curvatura na direção oposta, as hiperpolariza. Isso, por sua vez,

excita as fibras nervosas auditivas, que fazem sinapse com suas bases.

A **Figura 53-8** mostra o mecanismo pelo qual a vibração da membrana basilar excita as terminações dos cílios. As extremidades externas das células ciliadas se fixam firmemente em uma estrutura rígida composta por placa plana, chamada *lâmina reticular*, sustentada por *bastões de Corti* triangulares, que se fixam firmemente às fibras basilares. As fibras basilares, os bastões de Corti e a lâmina reticular se movimentam como unidade rígida.

O movimento para cima da fibra basilar provoca a rotação da lâmina reticular para cima e *para dentro*, em direção ao modíolo. Depois, quando a lâmina reticular oscila para baixo, a lâmina reticular é distorcida para baixo e *para fora*. O movimento para dentro e para fora faz com que os cílios das células ciliadas sejam distorcidos para a frente e para trás contra a membrana tectorial. Assim, as células ciliadas são excitadas sempre que a membrana basilar vibra.

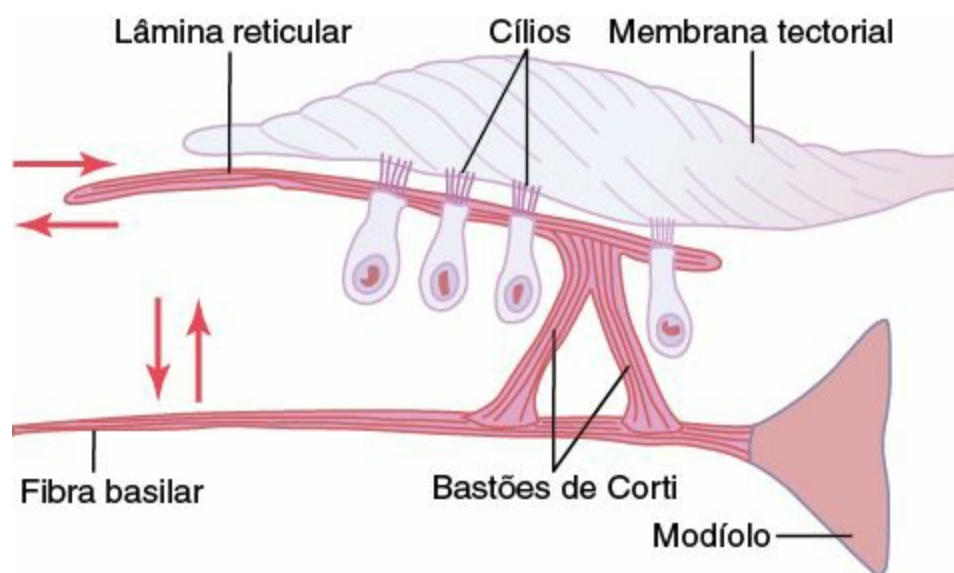



Figura 53-8. Estimulação das células ciliadas por movimento de vaivém dos cílios, que se projetam para o revestimento de gel da membrana tectorial.

Sinais Auditivos São Transmitidos Principalmente pelas Células Ciliadas Internas. Embora haja 3 a 4 vezes mais células ciliadas externas que internas, cerca de 90% das fibras nervosas auditivas são estimuladas pelas células internas, e não pelas externas. Não obstante, se as células externas forem lesadas, enquanto as células internas permanecerem inteiramente funcionais, ocorrerá grande perda auditiva. Portanto, tem sido proposto que as células ciliadas externas, de algum modo, controlam a sensibilidade das células ciliadas internas para diferentes tons, o fenômeno chamado "afinação" do sistema receptor. Em apoio a esse conceito, grande número de fibras nervosas retrógradas se dirige do tronco cerebral para as vizinhanças das células ciliadas externas. O estímulo dessas fibras nervosas pode, na realidade, encurtar as células ciliadas externas e possivelmente também variar seu grau de rigidez. Esses efeitos sugerem um mecanismo nervoso retrógrado para controlar a sensibilidade do aparelho auditivo a diferentes tons, ativada por meio

das células ciliadas externas.

Potenciais Receptores das Células Ciliadas e Excitação das Fibras Nervosas Auditivas. Os estereocílios (isto é, os “cílios” que fazem protrusão das extremidades das células ciliadas) são estruturas rígidas porque cada um tem estrutura proteica rígida. Cada célula ciliada tem cerca de 100 estereocílios em sua borda apical. Esses estereocílios ficam cada vez mais longos no lado da célula ciliada distante do modíolo, e os topos dos estereocílios mais curtos são fixados por finos filamentos aos lados posteriores de seus estereocílios adjacentes mais longos. Portanto, sempre que os cílios se curvam na direção dos mais longos, as pontas dos estereocílios menores são puxadas para fora da superfície da célula ciliada. Isso causa transdução mecânica que abre 200 a 300 canais condutores de cátions, permitindo que o movimento rápido dos íons potássio com cargas positivas no líquido da rampa média circunjacente flua para os estereocílios, acarretando despolarização da membrana das células ciliadas.

Desse modo, quando as fibras basilares se curvam para a rampa vestibular, as células ciliadas se despolarizam, e, na direção oposta, elas se hiperpolarizam, gerando, assim, potencial receptor alternante da célula ciliada, o que, por sua vez, estimula as terminações do nervo coclear que fazem sinapse com as bases das células ciliadas. Acredita-se que um neurotransmissor de ação rápida seja liberado pelas células ciliadas nestas sinapses durante a despolarização. É possível que a substância transmissora seja o glutamato, mas não há certeza disso.

Potencial Endococlear. Para explicar ainda mais inteiramente os potenciais elétricos gerados pelas células ciliadas, precisamos explicar outro fenômeno elétrico, chamado *potencial endococlear*. A rampa média é cheia com líquido, chamado *endolinfa*, enquanto a *perilinfa* é o líquido presente na rampa vestibular e na rampa timpânica. A rampa vestibular e a rampa timpânica se comunicam diretamente com espaço subaracnoide em torno do encéfalo, assim, a composição da perilinfa é quase idêntica à do líquido cefalorraquidiano. Inversamente, a endolinfa que enche a rampa média é um líquido inteiramente diferente, secretado pela *estria vascular*, área muito vascularizada, na parede externa da rampa média. A endolinfa contém alta concentração de potássio e baixa de sódio, o que é exatamente oposto ao conteúdo da perilinfa.

Existe potencial elétrico de cerca de $^{+}80$ milivolts por todo o tempo entre a endolinfa e a perilinfa, com positividade no interior da rampa média e negatividade fora. Esse é o chamado *potencial endococlear*, que é gerado por secreção contínua de íons potássio positivos para a rampa média, pela estria vascular.

A importância do potencial endococlear é que os topos das células ciliadas se projetam, através da lâmina reticular, sendo banhados pela endolinfa da rampa média, enquanto a perilinfa banha os corpos das células ciliadas. Além disso, as células ciliadas têm potencial intracelular negativo de −70 milivolts em relação à perilinfa, mas −150 milivolts em relação à endolinfa, nas suas superfícies superiores, onde os cílios se projetam através da lâmina reticular para a endolinfa. Acredita-se que esse alto potencial elétrico nas pontas dos estereocílios sensibilize a célula em grau extra, aumentando, assim, sua capacidade de responder ao som mais discreto.

DETERMINAÇÃO DA FREQUÊNCIA DO SOM — O PRINCÍPIO DO “LUGAR”

Das discussões anteriores, neste Capítulo, fica aparente que os sons de baixa frequência causam ativação máxima da membrana basilar, perto do ápice da cóclea, e os sons de alta frequência ativam a membrana basilar perto da base da cóclea. Sons de frequência intermediária ativam a membrana em distâncias intermediárias, entre os dois extremos. Além disso, existe organização espacial das fibras nervosas na via coclear, em todo o trajeto da cóclea até o córtex cerebral. O registro de sinais, nos tratos auditivos do tronco cerebral e nos campos receptivos auditivos do córtex cerebral, mostra que neurônios cerebrais específicos são ativados por frequências sonoras específicas. Portanto, o *principal* método usado pelo sistema nervoso para detectar diferentes frequências sonoras é o de determinar as posições ao longo da membrana basilar que são mais estimuladas, que é chamado *princípio do lugar* para a determinação da frequência sonora.

Com referência à **Figura 53-6**, é possível observar que a extremidade distal da membrana basilar no helicotrema é estimulada por todas as frequências sonoras abaixo de 200 ciclos/s. Portanto, tem sido difícil compreender, pelo princípio do lugar, como se pode diferenciar entre frequências sonoras baixas na faixa de 200, baixando até 20. Postula-se que essas frequências baixas sejam discriminadas principalmente pelo chamado *disparo em surto* ou *princípio da frequência*. Isso significa que sons com baixa frequência, de 20 a 1.500 a 2.000 ciclos/s, podem causar surtos de impulsos nervosos sincronizados nas mesmas frequências, e esses surtos são transmitidos pelo nervo coclear até os núcleos cocleares do cérebro. Ainda se sugere que os núcleos cocleares possam distinguir as diferentes frequências dos surtos. De fato, a destruição de toda a metade apical da cóclea, o que destroi a membrana basilar, onde são normalmente detectados todos os sons com frequência mais baixa, não elimina de modo total a discriminação dos sons de frequência mais baixa.

DETERMINAÇÃO DA INTENSIDADE

A intensidade é determinada pelo sistema auditivo pelo menos por três modos.

Primeiro, à medida que o som fica mais intenso, a amplitude de vibração da membrana basilar e das células ciliadas também aumenta, de modo que as células ciliadas excitam as terminações nervosas com frequência mais rápida.

Segundo, à medida que a amplitude de vibração aumenta, faz com que cada vez mais e mais células ciliadas, nas margens da porção ressonante da membrana basilar, sejam estimuladas, causando, assim, *somação espacial* dos impulsos — isto é, transmissão por muitas fibras nervosas, e não através de apenas algumas.

Terceiro, as células ciliadas externas não são estimuladas significativamente, até que a vibração da membrana basilar atinja alta intensidade, e a estimulação dessas células, presumivelmente, notifica o sistema nervoso que o som é intenso.

Detecção de Alterações de Intensidade — A Lei da Potência. Como destacado no Capítulo 47, a pessoa interpreta mudanças de intensidade dos estímulos sensoriais, aproximadamente, em proporção a uma função da potência inversa da intensidade real. No caso do som, a sensação interpretada muda aproximadamente em proporção à raiz cúbica da intensidade real do som. Para expressar esse conceito de outro modo, o ouvido pode discriminar diferenças de intensidade do som, do sussurro mais suave ao ruído mais intenso possível, representando aumento de *aproximadamente 1 trilhão de vezes* da energia do som ou 1 milhão de vezes de aumento da amplitude do movimento da membrana basilar. Ainda assim, o ouvido interpreta essa grande diferença do nível sonoro como alteração de cerca de 10.000 vezes. Desse modo, a escala de intensidade é bastante "comprimida" pelos mecanismos de percepção sonora do sistema auditivo, o que permite a pessoa interpretar diferenças de intensidades sonoras dentro de faixa muito mais ampla da que seria possível, se não existisse a compressão da escala de intensidade.

Unidade em Decibéis. Devido às extremas variações da intensidade sonora que o ouvido pode detectar e discriminar, as intensidades sonoras geralmente são expressas em termos do logaritmo de suas intensidades reais. Aumento de 10 vezes da energia sonora é chamado 1 *bel*, e 0,1 bel é chamado 1 *decibel*. Um decibel representa aumento real de energia sonora de 1,26 vez.

Outra razão para usar o sistema de decibéis, para expressar alterações de intensidade é que, na faixa habitual de intensidades sonoras para a comunicação, o aparelho auditivo mal pode distinguir *variação* de aproximadamente 1 decibel de intensidade sonora.

Limiar para Audição em Diferentes Frequências. A **Figura 53-9** mostra os limiares de pressão, em que os sons de diferentes frequências mal podem ser detectados pelo aparelho auditivo. Essa figura demonstra que som de 3.000 ciclos/s pode ser ouvido mesmo quando sua intensidade não passa de 70 decibéis abaixo de 1 dina/cm^2 de nível de pressão sonora, o que é um decamilionésimo de microwatt por centímetro quadrado. Inversamente, som de 100 ciclos/s só pode ser detectado se sua intensidade for 10.000 vezes maior que isso.

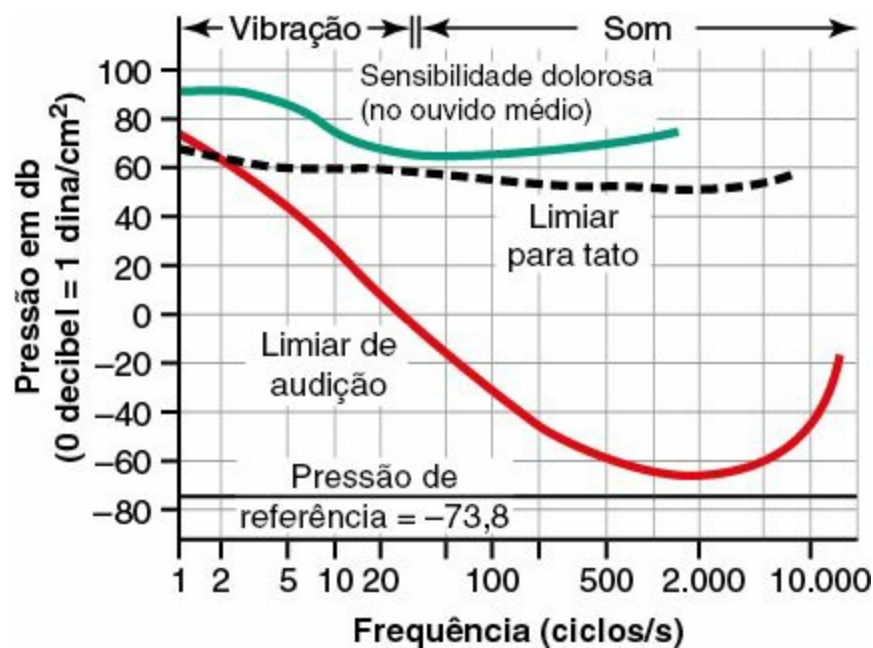



Figura 53-9. Relação do limiar de audição e da percepção somestésica (limiar de dor e tato), com o nível de energia sonora em cada frequência.

Faixa de Frequências da Audição. As frequências sonoras que a pessoa jovem pode ouvir ficam entre 20 e 20.000 ciclos/s. No entanto, com referência novamente à **Figura 53-9**, vemos que a faixa sonora depende em grande extensão da intensidade. Se a intensidade for de 60 decibéis abaixo de 1 dina/cm^2 de nível de pressão do som, a faixa sonora será de 500 a 5.000 ciclos/s; somente com sons intensos, a faixa completa de 20 a 20.000 ciclos pode ser atingida. Na idade avançada, essa faixa de frequências em geral é encurtada para 50 a 8.000 ciclos/s ou menos, como será discutido adiante neste Capítulo.

MECANISMOS AUDITIVOS CENTRAIS

VIAS NERVOSAS AUDITIVAS

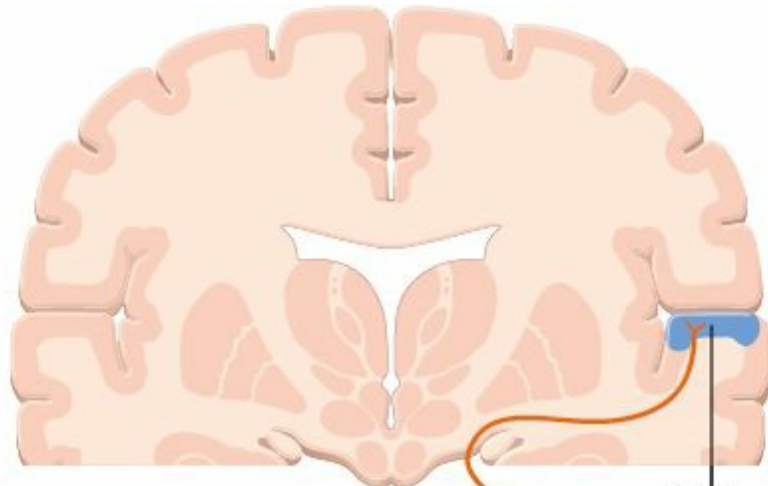
A **Figura 53-10** mostra as principais vias auditivas. Ela mostra que as fibras nervosas do *gânglio espiral de Corti* entram nos *núcleos cocleares dorsal* e *ventral*, localizados na parte superior do bulbo. Nesse ponto, todas as fibras fazem sinapse, e neurônios de segunda ordem passam, em sua maior parte, para o lado oposto do tronco cerebral para terminar no *núcleo olivar superior*. Algumas fibras de segunda ordem também se projetam para o núcleo olivar superior no mesmo lado.

Do núcleo olivar superior, a via auditiva ascende pelo *lemnisco lateral*. Algumas das fibras terminam no *núcleo do lemnisco lateral*, porém muitas outras se desviam desse núcleo e vão para o colículo inferior, onde todas ou quase todas as fibras auditivas fazem sinapse. Daí, a via passa para o *núcleo geniculado medial*, onde todas as fibras fazem sinapse. Por fim, a via prossegue por meio da *radiação auditiva*, até o *córtex auditivo*, localizado em sua maior parte no giro superior do lobo

temporal.

Devem ser observados vários pontos importantes. O primeiro é que sinais de ambos os ouvidos são transmitidos, por meio de vias de ambos os lados do cérebro, com preponderância de transmissão da via contralateral. Em pelo menos três lugares no tronco cerebral ocorre cruzamento entre as duas vias: (1) no corpo trapezoide; (2) na comissura entre os dois núcleos do lemnisco lateral; e (3) na comissura que liga os dois colículos inferiores.

O segundo é que muitas fibras colaterais dos tratos auditivos entram diretamente no *sistema reticular ativador do tronco cerebral*. Esse sistema se projeta difusamente para cima, no tronco cerebral, e para baixo, na medula espinal, e ativa todo o sistema nervoso em resposta a sons intensos. Outros colaterais vão para o *verme do cerebelo*, que também é ativado, instantaneamente, no evento de um ruído súbito.

O terceiro é que o alto grau de orientação espacial é mantido nos tratos de fibras da cóclea, em todo o trajeto até o córtex. De fato, existem *três padrões espaciais* para o término das diferentes frequências sonoras nos núcleos cocleares, *dois padrões* nos colículos inferiores, *um padrão preciso*, para frequências de som distintas no córtex auditivo e, *pelo menos, cinco outros padrões precisos* no córtex auditivo e nas áreas de associação auditiva.

Córtex auditivo primário
Mesencéfalo
Núcleo geniculado medial
Colículo inferior
Mesencéfalo
Núcleo do lemnisco lateral
Ponte
Ponte
Núcleo olivar superior
Estria acústica dorsal
Ponto acústico intermediário
Medula
Núcleos cocleares
VIII nervos
Corpo trapezoide

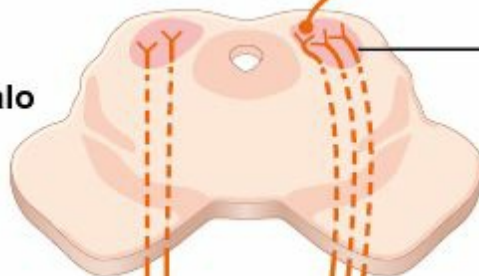
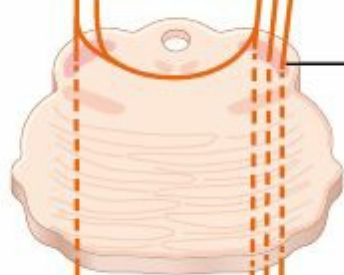
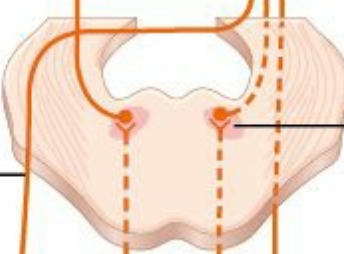
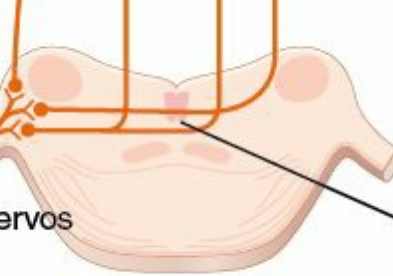



Figura 53-10. Vias neurais auditivas.

Frequências de Descargas em Diferentes Níveis nas Vias Auditivas. Fibras nervosas isoladas que entram nos núcleos cocleares do nervo auditivo podem causar descargas com frequências de até pelo menos 1.000 por segundo, sendo essa frequência determinada, em grande parte, pela intensidade do som. Nas frequências sonoras de até 2.000 a 4.000 ciclos/s, impulsos do nervo auditivo costumam ser sincronizados com as ondas sonoras, mas não ocorrem, necessariamente, com todas as ondas.

Nos tratos auditivos do tronco cerebral, as descargas, em geral, já não são sincronizadas com a frequência sonora, exceto nas frequências sonoras abaixo de 200 ciclos/s. Acima do nível dos colículos inferiores, até essa sincronização é principalmente perdida. Esses achados demonstram que os sinais sonoros não são transmitidos inalterados diretamente do ouvido até níveis mais altos do cérebro; em lugar disso, as informações dos sinais sonoros começam a ser dissecadas a partir do tráfego de impulsos, em níveis não superiores aos núcleos cocleares. Teremos mais a dizer sobre essa última característica adiante, em especial em relação à percepção da direção da qual vem o som.

FUNÇÃO DO CÓRTEX CEREBRAL NA AUDIÇÃO

A área de projeção dos sinais auditivos para o córtex cerebral é mostrada na **Figura 53-11**, que demonstra que o córtex auditivo se situa em sua maior parte no *plano supratemporal do giro temporal superior*, mas também se estende à *lateral do lobo temporal*, sobre grande parte do *córtex insular*, até a porção lateral do *opérculo parietal*.

A **Figura 53-11** mostra duas subdivisões distintas: o *córtex auditivo primário* e o *córtex de associação auditiva* (também chamado *córtex auditivo secundário*). O córtex auditivo primário é excitado diretamente por projeções do corpo geniculado medial, enquanto as áreas de associação auditivas são excitadas, secundariamente, por impulsos do córtex auditivo primário, bem como por algumas projeções das áreas de associação talâmicas, adjacentes ao corpo geniculado medial.

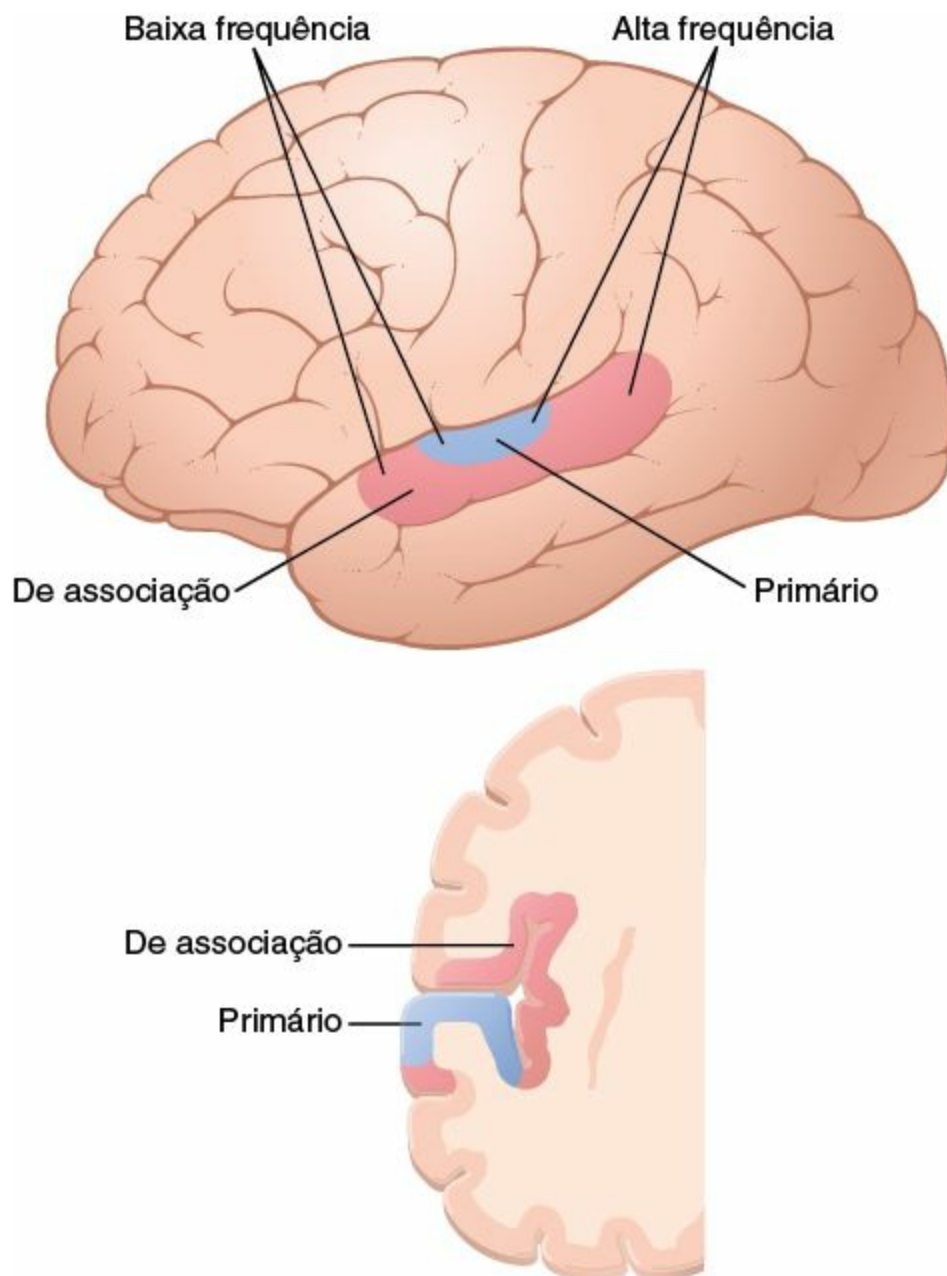



Figura 53-11. Córtex auditivo.

Percepção das Frequências Sonoras no Córtex Auditivo Primário. Pelo menos seis *mapas tonotópicos* foram descritos no córtex auditivo primário e nas áreas de associação auditivas. Em cada um desses mapas, sons de alta frequência excitam neurônios em uma extremidade do mapa, enquanto sons com baixa frequência excitam neurônios na extremidade oposta. Na maioria dos mapas, os sons com baixa frequência estão localizados na frente, como a Figura 53-11 mostra, e os sons com alta frequência estão localizados posteriormente. Essa representação não é observada para todos os mapas.

Por que o córtex auditivo tem tantos mapas tonotópicos diferentes? A resposta presumivelmente é que cada uma das áreas distintas disseca alguma característica específica dos sons. Por exemplo, um dos grandes mapas do córtex auditivo primário discrimina quase inteiramente as próprias frequências sonoras e dá à pessoa a sensação psíquica dos tons sonoros. Outro mapa, provavelmente, é usado

para detectar de qual direção vem o som. Outras áreas corticais auditivas detectam qualidades especiais, como o início súbito de sons ou talvez modulações especiais, como ruído *versus* sons de frequências puras.

A faixa de frequências, à qual cada neurônio individual responde no córtex auditivo é muito mais estreita do que nos núcleos cocleares e de retransmissão no tronco cerebral. Voltando à **Figura 53-6B**, observe que a membrana basilar, perto da base da cóclea, é estimulada por sons de todas as frequências, e nos núcleos cocleares encontra-se essa mesma variedade de representação sonora. Ainda assim, no momento em que a excitação chega ao córtex cerebral, a maioria dos neurônios que respondem ao som responde a apenas à faixa estreita de frequências, e não à faixa ampla. Portanto, em algum ponto ao longo da via, mecanismos de processamento "focalizam" a resposta às frequências. Acredita-se que esse efeito de focalizar seja causado, em grande parte, pelo fenômeno da inibição lateral, discutido noCapítulo 47, em relação aos mecanismos para transmitir informações nos nervos. Isso significa que a estimulação da cóclea em determinada frequência inibe as frequências sonoras em ambos os lados dessa frequência primária; essa inibição é causada por fibras colaterais que se ramificam da via primária de sinais e que exercem influências inibitórias sobre as vias adjacentes. O mesmo efeito tem sido demonstrado como sendo importante para a focalização de padrões de imagens somestésicas, imagens visuais e outros tipos de sensações.

Muitos dos neurônios no córtex auditivo, *especialmente no córtex de associação auditiva*, não respondem apenas a frequências sonoras específicas no ouvido. Acredita-se que esses neurônios "associem" diferentes frequências sonoras entre si ou associem informações sonoras a informações de outras áreas sensoriais do córtex. Na verdade, a parte parietal do córtex de associação auditiva se sobrepõe, em parte, à área somatossensorial II, o que poderia criar fácil oportunidade para a associação de informações auditivas com informações somatossensoriais.

Discriminação de "Padrões" Sonoros pelo Córtex Auditivo. A remoção bilateral completa do córtex auditivo não impede o gato ou o macaco de detectar sons ou de reagir, de modo grosseiro, aos sons. No entanto, reduz bastante ou algumas vezes até abole a capacidade do animal de discriminar diferentes tons sonoros e especialmente *padrões de som*. Por exemplo, o animal que tenha sido treinado para reconhecer combinação ou sequência de tons, um após o outro, em padrão particular, perde essa capacidade quando o córtex auditivo é destruído; além disso, o animal não consegue reaprender esse tipo de resposta. Portanto, o córtex auditivo é especialmente importante na discriminação dos *padrões sonoros tonais* e *sequenciais*.

A destruição dos córtices auditivos primários, no ser humano, reduz bastante a sensibilidade auditiva. A destruição de um dos lados apenas reduz, discretamente, a audição no ouvido oposto; isso não causa surdez, devido às muitas conexões cruzadas, de lado a lado, na via neural auditiva. No entanto, afeta realmente a capacidade que se tem de localizar a fonte do som, porque são necessários

sinais comparativos em ambos os córtices, para a função de localização.

As lesões que afetam as áreas de associação auditivas, mas não o córtex auditivo primário, não diminuem a capacidade da pessoa de ouvir e diferenciar tons sonoros ou até de interpretar pelo menos padrões simples de som. No entanto, a pessoa costuma ficar incapaz de interpretar o *significado* do som ouvido. Por exemplo, lesões na parte posterior do giro temporal superior, que é a chamada área de Wernicke e é parte do córtex de associação auditiva, costumam tornar impossível que a pessoa interprete os significados das palavras faladas, embora ela as escute perfeitamente bem e possa repeti-las. Essas funções das áreas de associação auditivas e sua relação com as funções intelectuais globais do cérebro são discutidas, com mais detalhes, no Capítulo 58.

DETERMINAÇÃO DA DIREÇÃO DA QUAL VEM O SOM

A pessoa determina a direção horizontal da qual vem o som por dois meios principais: (1) o intervalo de tempo entre a entrada do som em um ouvido e sua entrada no ouvido oposto; e (2) a diferença entre as intensidades de sons nos dois ouvidos.

O primeiro mecanismo funciona melhor nas frequências abaixo de 3.000 ciclos/s, e o segundo mecanismo opera melhor nas frequências mais altas porque a cabeça é barreira maior ao som nessas frequências. O mecanismo do intervalo de tempo discrimina a direção muito mais precisamente do que o mecanismo da intensidade, por não depender de fatores alheios, mas somente do intervalo exato de tempo entre dois sinais acústicos. Se a pessoa estiver olhando com precisão na direção da fonte de som, ele chegará a ambos os ouvidos exatamente no mesmo instante, enquanto, se o ouvido direito estiver mais próximo do som que o esquerdo, os sinais sonoros do ouvido direito entrarão no cérebro à frente dos do ouvido esquerdo.

Os dois mecanismos mencionados não podem dizer se o som está emanando da parte da frente ou de trás da pessoa ou de cima ou de baixo. Essa discriminação é dada principalmente pelos *pavilhões auditivos* dos dois ouvidos. A forma do pavilhão auditivo muda a *qualidade* do som que entra na orelha, dependendo da direção de que vem o som. Acontece assim ao enfatizar frequências sonoras específicas que chegam de diferentes direções.

Mecanismos Neurais para Detectar a Direção do Som. A destruição do córtex auditivo, em ambos os lados do cérebro, quer em seres humanos quer em mamíferos inferiores, causa perda de quase toda a capacidade de detectar a direção de onde vem o som. Ainda assim, análises neurais para esse processo de detecção começam nos *núcleos olivares superiores* do tronco cerebral, embora sejam necessárias vias neurais em todo o trajeto destes núcleos ao córtex para a interpretação dos sinais. Acredita-se que o mecanismo seja o seguinte.

O núcleo olivar superior se divide em duas partes: (1) *núcleo olivar superior medial*; e (2) *núcleo*

olivar superior lateral. O núcleo lateral está relacionado com a detecção da direção da qual o som está vindo, presumivelmente, por simples comparação da *diferença de intensidades do som* que chega aos dois ouvidos e pelo envio de sinal apropriado ao córtex auditivo, para estimativa da direção.

O *núcleo olivar superior medial*, contudo, tem mecanismo específico para *detectar o intervalo de tempo entre os sinais acústicos que entram nos dois ouvidos*. Esse núcleo contém grande número de neurônios que têm dois dendritos principais, um se projetando para a direita e outro para a esquerda. O sinal acústico do ouvido direito invade o dendrito direito, e o sinal do ouvido esquerdo invade o dendrito esquerdo. A intensidade de excitação de cada neurônio é muito sensível ao intervalo de tempo específico entre os dois sinais acústicos dos dois ouvidos. Os neurônios próximos a borda do núcleo respondem, de modo máximo, a intervalo de tempo curto, enquanto os próximos da borda oposta respondem a intervalo de tempo longo; os intermediários respondem a intervalos de tempo intermediários.

Desse modo, desenvolve-se padrão espacial de estimulação neuronal no núcleo olivar superior medial, com o som diretamente à frente da cabeça estimulando um grupo de neurônios olivares de modo máximo e sons de ângulos laterais diferentes, estimulando outros grupos de neurônios em lados opostos. Essa orientação espacial de sinais é, então, transmitida para o córtex auditivo, onde a direção do som é determinada pelo local dos neurônios estimulados de modo máximo. Acredita-se que todos esses sinais, para determinar a direção do som, sejam transmitidos por uma via diferente e excitem um local no córtex cerebral diferente da via de transmissão e do local de término para padrões tonais de som.

Esse mecanismo para detecção da direção do som indica novamente como informações específicas, nos sinais sensoriais, são dissecadas à medida que os sinais passam por diferentes níveis de atividade neuronal. Nesse caso, a “qualidade” da direção do som é separada da “qualidade” dos tons sonoros, no nível dos núcleos olivares superiores.

Sinais Centrífugos do Sistema Nervoso Central para os Centros Auditivos Inferiores

Foram demonstradas vias retrógradas em cada nível do sistema nervoso auditivo, do córtex à cóclea, no ouvido. A via final é principalmente do núcleo olivar superior para as células ciliadas do receptor sonoro, no órgão de Corti.

Essas fibras retrógradas são inibitórias. Na verdade, a estimulação direta de pontos distintos, no núcleo olivar, demonstrou inibir áreas específicas do órgão de Corti, reduzindo suas sensibilidades sonoras por 15 a 20 decibéis. Pode-se compreender, prontamente, como isso poderia permitir a pessoa dirigir sua atenção para sons de qualidades particulares, rejeitando sons de outras qualidades. Essa característica é prontamente demonstrada quando se escuta um só instrumento na orquestra sinfônica.

Anormalidades da Audição

Tipos de Surdez

A surdez se divide em dois tipos: (1) a causada por comprometimento da cóclea ou do nervo auditivo, ou dos circuitos do sistema nervoso central do ouvido, em geral, classificada como “surdez nervosa”; e (2) a causada por comprometimento das estruturas físicas da orelha que conduzem o próprio som à cóclea, que é, em geral, chamada “surdez de condução”.

Se a cóclea ou o nervo auditivo forem destruídos, a pessoa fica permanentemente surda. No entanto, se a cóclea e o nervo ainda ficarem intactos, mas o sistema tímpano-ossicular tiver sido destruído ou estiver anquilosado (“congelado” no lugar por fibrose ou calcificação), as ondas sonoras ainda poderão ser conduzidas à cóclea por meio da condução óssea de gerador de sons aplicado ao crânio sobre a orelha.

Audiômetro. Para determinar a natureza das deficiências auditivas, usa-se o “audiômetro”. Esse instrumento é um fone de ouvido conectado a oscilador eletrônico, capaz de emitir tons puros de baixas a altas frequência e é calibrado para que o som, com nível de intensidade zero, em cada frequência seja a intensidade que mal possa ser ouvida pelo ouvido normal. O volume calibrado de controle pode aumentar a intensidade acima do nível zero. Se a intensidade tiver de ser aumentada para 30 decibéis acima do normal antes de ser ouvida, diz-se que a pessoa tem *perda auditiva* de 30 decibéis, nessa frequência em particular.

Ao realizar o teste auditivo usando o audiômetro, testam-se cerca de 8 a 10 frequências cobrindo o espectro auditivo, e a perda auditiva é determinada para cada uma dessas frequências. O chamado *audiograma* é colocado em gráfico, mostrado nas **Figuras 53-12** e **53-13**, mostrando a perda auditiva em cada uma das frequências no espectro auditivo. O audiômetro, além de ser equipado com fone de ouvido para testar a condução aérea pela orelha, é equipado com vibrador mecânico para testar a condução óssea do processo mastoide do crânio para a cóclea.

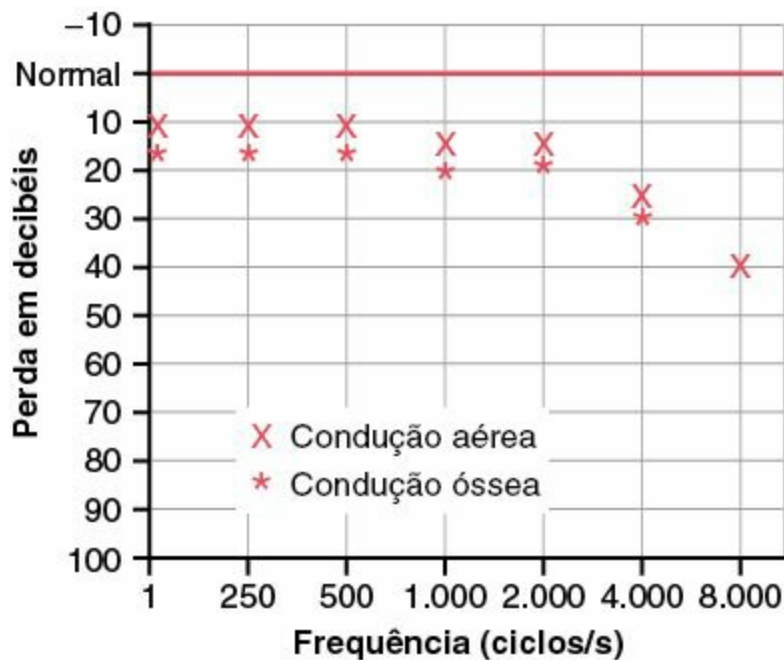



Figura 53-12. Audiograma do tipo de surdez nervosa na idade avançada.

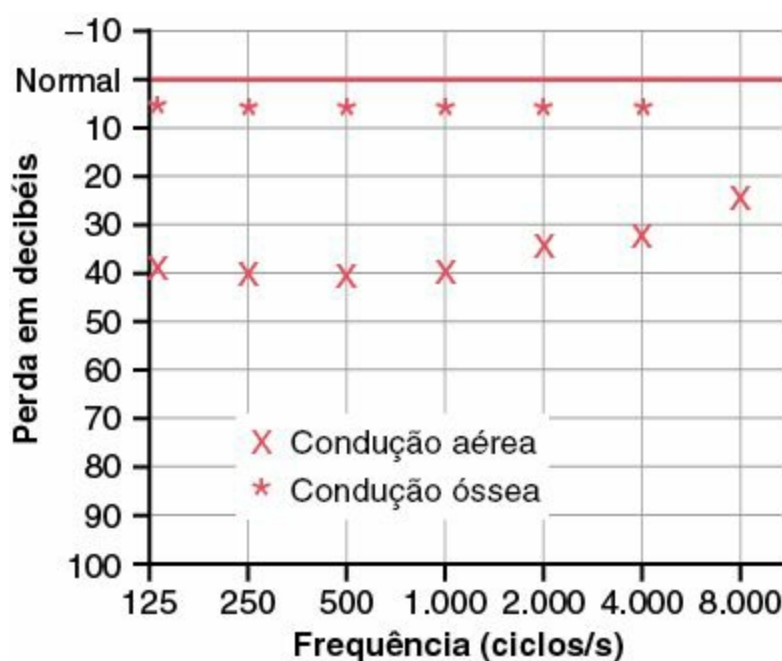



Figura 53-13. Audiograma de surdez de condução aérea decorrente de esclerose do ouvido médio.

Audiograma na Surdez Nervosa. Na surdez nervosa, que inclui lesão da cóclea, do nervo auditivo ou dos circuitos no sistema nervoso central, desde o ouvido, a pessoa tem perda total da capacidade de ouvir o som testado, por condução aérea e condução óssea. A **Figura 53-12** mostra um audiograma retratando a surdez nervosa parcial. Nessa figura, a surdez é principalmente para o som de altas frequências. Tal surdez poderia ser causada por lesão da base da cóclea. Esse tipo de surdez ocorre, em certo grau, em quase todas as pessoas com mais idade.

Outros padrões de surdez nervosa ocorrem frequentemente da seguinte maneira: (1) surdez para sons de baixa frequência, causada por exposição excessiva e prolongada a sons muito intensos (p. ex., uma banda de *rock* ou motor de avião) porque os sons com baixa frequência geralmente são mais intensos e mais prejudiciais ao órgão de Corti; e (2) surdez para todas as frequências, causada por sensibilidade do órgão de Corti a fármacos — em particular, sensibilidade a alguns antibióticos, tais como estreptomicina, gentamicina, canamicina e cloranfenicol.

Audiograma para Surdez de Condução do Ouvido Médio. Tipo comum de surdez é ocasionado por fibrose, no ouvido médio, após infecção repetida ou por fibrose que ocorre na doença hereditária, chamada *otosclerose*. Em qualquer caso, as ondas sonoras não podem ser transmitidas facilmente pelos ossículos da membrana timpânica à janela oval. A **Figura 53-13** mostra um audiograma de pessoa com "surdez de condução aérea do ouvido médio". Nesse caso, a condução óssea é essencialmente normal, mas a condução pelo sistema ossicular está bastante deprimida em todas as frequências, principalmente nas frequências baixas. Em alguns casos de surdez de condução, a placa do estribo fica "anquilosada" por hipercrescimento ósseo até as bordas da janela oval. Nesse caso, a pessoa fica totalmente surda para condução ossicular, mas pode readquirir audição quase normal pela remoção cirúrgica do estribo e sua substituição por diminuta prótese de Teflon ou de metal que transmite o som da bigorna para a janela oval.

Bibliografia

Avan P, Büki B, Petit C: Auditory distortions: origins and functions. Physiol Rev 93:1563, 2013.

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Bulankina AV, Moser T: Neural circuit development in the mammalian cochlea. Physiology (Bethesda) 27:100, 2012.

Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. Curr Opin Neurobiol 18:370, 2008.

Defourny J, Lallemend F, Malgrange B: Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. Am J

Physiol Cell Physiol 301:C750, 2011.

Géléoc GS, Holt JR: Sound strategies for hearing restoration. Science 344:1241062, 2014.

Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses. Curr Opin Neurobiol 18:389, 2008.

Grothe B, Pecka M, McAlpine D: Mechanisms of sound localization in mammals. Physiol Rev 90:983, 2010.

Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. Neuron 59:530, 2008.

Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude-modulated sounds. Physiol Rev 84:541, 2004.

Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. Nat Neurosci 12:711, 2009.

King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al: Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. Neurosci Biobehav Rev 35:2129, 2011.

King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? Nat Neurosci 12:698, 2009.

Mizrahi A, Shalev A, Nelken I: Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 24:103, 2014.

Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system. Curr Opin Neurobiol 18:413, 2008.

Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severe-to-profound hearing loss. N Engl J Med 357:2380, 2007.

Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. Science 295:1025, 2002.

Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 12:433, 2002.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

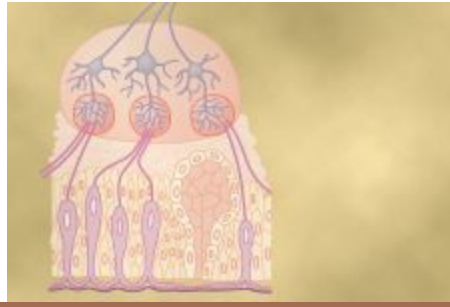
Sajjadi H, Paparella MM: Meniere’s disease. Lancet 372:406, 2008.

Schreiner CE, Polley DB: Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. Curr Opin Neurobiol 24:143, 2014.

Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE: Hierarchical representations in the auditory cortex. Curr Opin Neurobiol 21:761, 2011.

Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. Physiol Rev 82:601, 2002.

Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. Nat Rev Neurosci 5:279, 2004.

CAPÍTULO 54

Os Sentidos Químicos — Gustação e Olfação

Os sentidos da gustação e da olfação permitem que separemos os alimentos indesejáveis ou mesmo letais dos que nos dão prazer e que são nutritivos. Além disso, geram respostas fisiológicas que estão envolvidas na digestão e no uso dos alimentos. O sentido da olfação também permite que os animais reconheçam a proximidade de outros animais ou mesmo reconheçam certos indivíduos no grupo de animais. Finalmente, ambos os sentidos estão fortemente ligados às funções emocionais e comportamentais primitivas do nosso sistema nervoso. Neste Capítulo, discutiremos como os estímulos da gustação e da olfação são detectados e como são codificados em sinais neurais transmitidos para o cérebro.

SENTIDO DA GUSTAÇÃO

A gustação é principalmente função dos *botões gustatórios* presentes na boca, mas é comum a experiência de que a olfação também contribui intensamente para a percepção do paladar. Além disso, a textura do alimento, detectada pelos sensores de tato da boca, e a presença de substâncias no alimento que estimulam as terminações dolorosas, tais como a pimenta, alteram sensivelmente a experiência do paladar. A importância do paladar reside no fato de que ele permite à pessoa selecionar substâncias específicas, de acordo com os seus desejos e frequentemente de acordo com as necessidades metabólicas dos tecidos corporais.

SENSAÇÕES PRIMÁRIAS DA GUSTAÇÃO

As identidades das substâncias químicas específicas, que excitam os diferentes receptores gustatórios não são completamente conhecidas. Os estudos psicofisiológicos e neurofisiológicos identificaram pelo menos 13 receptores químicos prováveis nas células gustatórias, como descrito a seguir: dois receptores para sódio, dois receptores para potássio, um receptor para cloreto, um receptor para adenosina, um receptor para inosina, dois receptores para doce, dois receptores para amargo, um receptor para glutamato e um receptor para o íon hidrogênio.

Para análise mais prática da gustação, as capacidades dos receptores gustatórios mencionados foram agrupadas em cinco categorias gerais chamadas *sensações primárias da gustação*. São elas: *azeda, salgada, doce, amarga e "umami*".

A pessoa pode perceber centenas de diferentes gostos. Acredita-se que eles sejam combinações das sensações gustatórias elementares, da mesma forma como as cores que vemos são combinações das três cores primárias, como descrito no Capítulo 51.

Gosto Azedo. O gosto azedo é causado pelos ácidos, isto é, pela concentração do íon hidrogênio, e a intensidade dessa sensação é aproximadamente proporcional ao *logaritmo da concentração do íon hidrogênio* (isto é, quanto mais ácido o alimento, mais forte se torna a sensação de azedo).

Gosto Salgado. O gosto salgado é provocado por sais ionizados, principalmente pela concentração de íons sódio. A qualidade do gosto varia ligeiramente de um sal para outro porque alguns sais provocam outras sensações gustatórias além do salgado. Os cátions dos sais, em especial o sódio, são os principais responsáveis pelo gosto salgado, mas os ânions também contribuem, mesmo que em menor grau.

Gosto Doce. O gosto doce não é induzido por categoria única de substâncias químicas. Alguns tipos de substâncias que provocam este gosto são: açúcares, glicóis, álcoois, aldeídos, cetonas, amidos, ésteres, alguns aminoácidos, algumas proteínas pequenas, ácidos sulfônicos, ácidos halogenados, e sais inorgânicos de chumbo e berílio. Deve-se ressaltar que a maioria das substâncias que induzem o gosto doce é orgânica. É especialmente interessante o fato de que pequenas alterações na estrutura química, tais como a adição de radical simples, podem frequentemente mudar a substância de doce para amarga.

Gosto Amargo. O gosto amargo, assim como o gosto doce, não é induzido por tipo único de agente químico. Nesse caso, novamente as substâncias que provocam o gosto amargo são quase exclusivamente substâncias orgânicas. Duas classes particulares de substâncias destacam-se como indutoras das sensações de gosto amargo: (1) substâncias orgânicas de cadeia longa, que contêm nitrogênio; e (2) alcaloides. Os alcaloides incluem muitos dos fármacos utilizados como medicamentos, como quinina, cafeína, estricnina e nicotina.

Algumas substâncias que inicialmente têm gosto doce induzem no final um gosto amargo. Essa característica ocorre com a sacarina, o que torna o uso dessa substância questionável para algumas pessoas.

O gosto amargo, quando ocorre em alta intensidade, faz com que frequentemente a pessoa ou o animal rejeite o alimento. Essa reação é, sem dúvida, função importante da sensação de gosto amargo porque muitas toxinas letais, encontradas em plantas venenosas são alcaloides, e quase todos esses alcaloides provocam gosto amargo intenso, não raro, seguido pela rejeição do alimento.

Gosto Umami. *Umami*, uma palavra japonesa que significa "delicioso", designa a sensação de gosto prazerosa que é qualitativamente diferente do azedo, do salgado, do doce ou do amargo. Umami é o gosto predominante dos alimentos que contêm *l-glutamato*, tais como caldos de carne e queijo amadurecido, e alguns fisiologistas o consideram como categoria separada, a quinta categoria de estímulo primário do paladar.

O receptor gustatório para o l-glutamato pode estar relacionado a um dos receptores sinápticos para o glutamato que também são expressos nas sinapses neuronais do cérebro. Entretanto, os mecanismos moleculares precisos responsáveis pelo gosto umami ainda não estão esclarecidos.

LIMIAR PARA O GOSTO

O limiar para a estimulação do gosto azedo pelo ácido clorídrico é de, aproximadamente, 0,0009 M; para a estimulação do gosto salgado pelo cloreto de sódio é de 0,01 M; para o gosto doce pela sacarose é de 0,01 M; e para o gosto amargo pela quinina é de 0,000008 M. Deve-se ressaltar que a sensibilidade para o gosto amargo é muito maior do que para todos os outros gostos, o que era esperado, pois essa sensação tem função protetora importante contra muitas toxinas perigosas presentes nos alimentos.

A Tabela 54-1 mostra os índices relativos dos gostos (o inverso do limiar para o gosto) de diferentes substâncias. Nessa tabela, as intensidades de quatro sensações primárias de gosto estão relacionadas, respectivamente, com as intensidades dos gostos de ácido clorídrico, quinina, sacarose e cloreto de sódio, aos quais foi atribuído arbitrariamente o índice de gosto 1.

Tabela 54-1 Índices Gustatórios Relativos de Diferentes Substâncias

Substâncias Azedas	Índice	Substâncias Amargas	Índice	Substâncias Doces	Índice	Substâncias Salgadas	Índice
Ácido clorídrico	1	Quinina	1	Sacarose	1	NaCl	1
Ácido fórmico	1,1	Brucina	11	1-Propóxi-2-amino-4-nitrobenzeno	5.000	NaF	2
Ácido cloroacético	0,9	Estricnina	3,1	Sacarina	675	$CaCl_2$	1

Ácido acetilacético	0,85	Nicotina	1,3	Clorofórmio	40	NaBr	0,4
Ácido lático	0,85	Feniltioureia	0,9	Frutose	1,7	NaI	0,35
Ácido tartárico	0,7	Cafeína	0,4	Alanina	1,3	LiCl	0,4
Ácido málico	0,6	Veratrina	0,2	Glicose	0,8	NH_4Cl	2,5
Tartarato ácido de potássio	0,58	Pilocarpina	0,16	Maltose	0,45	KCl	0,6
Ácido acético	0,55	Atropina	0,13	Galactose	0,32		
Ácido cítrico	0,46	Cocaína	0,02	Lactose	0,3		
Ácido carbônico	0,06	Morfina	0,02				

$CaCl_2$, cloreto de cálcio; KCl, cloreto de potássio; LiCl, cloreto de lítio; NaBr, brometo de sódio; NaCl, cloreto de sódio; NaF, fluoreto de sódio; NaI, iodeto de sódio; NH_4Cl, cloreto de amônio.

Dados de Pfaffman C: Handbook of Phisiology, vol. 1. Baltimore: Williams & Wilkins, 1959, p. 507.

"Cegueira" para o Gosto. Algumas pessoas são "cegas" para o gosto de certas substâncias, especialmente para diferentes tipos de compostos de tioureia. Substância usada frequentemente por psicólogos para demonstrar a insensibilidade ao gosto é a *feniltiocarbamida*, para a qual 15% a 30% da população exibem "cegueira"; a porcentagem exata depende do método do teste e da concentração da substância.

BOTÃO GUSTATÓRIO E SUA FUNÇÃO

A **Figura 54-1** mostra o botão gustatório que tem diâmetro de aproximadamente 1/30 milímetro e comprimento de cerca de 1/16 milímetro. O botão gustatório é composto por cerca de 50 células epiteliais modificadas, algumas das quais são células de suporte, chamadas *células de sustentação* e outras são *células gustatórias*. As células gustatórias são continuamente substituídas pela divisão mitótica das células epiteliais que as envolvem, assim, algumas células gustatórias são células jovens. Outras são células maduras, que se encontram próximas ao centro do botão; elas rapidamente se fragmentam e morrem. A expectativa de vida de cada célula gustativa é de aproximadamente 10 dias nos mamíferos inferiores, mas é desconhecida em seres humanos.

As extremidades externas das células gustatórias estão dispostas em torno do minúsculo *poro gustatório*, mostrado na **Figura 54-1**. Do ápice de cada célula gustatória, muitas *microvilosidades*, ou *pelos gustatórios*, projetam-se para fora, através do poro gustatório, aproximando-se da cavidade da boca. Essas microvilosidades proveem a superfície receptora para o gosto.

Entrelaçada, em torno dos corpos das células gustatórias, encontra-se uma rede de ramificações dos terminais das *fibras nervosas gustatórias*, estimuladas pelas células receptoras gustatórias. Algumas dessas fibras se invaginam para dentro das pregas das membranas da célula gustatória. São encontradas muitas vesículas abaixo da membrana plasmática próxima das fibras. Acredita-se que

essas vesículas contenham a substância neurotransmissora, que é liberada pela membrana plasmática, excitando as terminações das fibras nervosas em resposta ao estímulo gustatório.

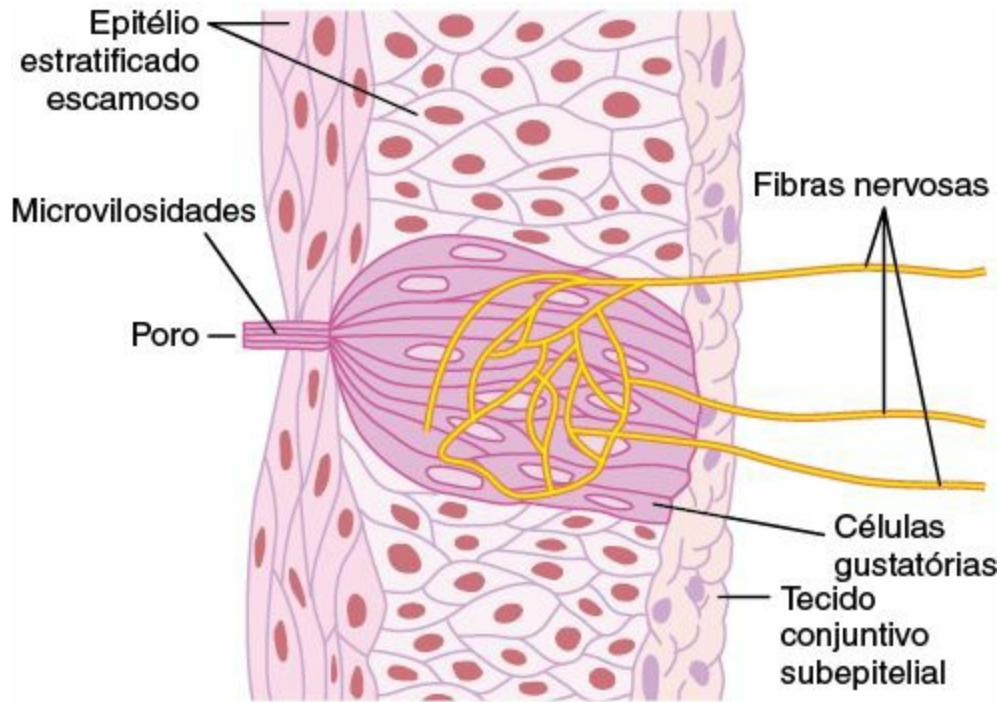



Figura 54-1. Botão gustatório.

Localização dos Botões Gustatórios. Os botões gustatórios são encontrados em três tipos de papilas da língua, como descrito a seguir: (1) grande quantidade de botões gustatórios está localizada nas paredes dos sulcos que circundam as papilas circunvaladas, que formam uma linha em V na superfície posterior da língua; (2) uma quantidade moderada de botões gustatórios se localiza nas papilas fungiformes na superfície plana anterior da língua; e (3) uma quantidade moderada de botões gustatórios se encontra nas papilas foliáceas, localizadas nas dobras, ao longo das superfícies laterais da língua. Botões gustatórios adicionais estão localizados no palato, e alguns poucos nas papilas tonsilares, na epiglote e até mesmo no esôfago proximal. Os adultos têm de 3.000 a 10.000 botões gustatórios, e as crianças têm uma quantidade um pouco maior. Acima de 45 anos de idade, muitos botões gustatórios degeneram, fazendo com que a sensação gustatória diminua na idade adulta.

Especificidade dos Botões Gustatórios para um Estímulo Gustatório Primário. Estudos utilizando microeletródios, colocados em botões gustatórios isolados, mostraram que cada botão gustatório frequentemente *responde, sobretudo, a um dos cinco estímulos gustatórios primários quando a substância identificada está em baixa concentração*. Entretanto, em altas concentrações, a maioria dos botões pode ser excitada por dois ou mais dos estímulos gustatórios - primários, assim como por outros poucos estímulos gustatórios que não se encaixam nas categorias "primárias".

Mecanismo de Estimulação dos Botões Gustatórios

Potencial Receptor. A membrana da célula gustatória, como a maioria das outras células sensoriais receptoras, tem carga negativa no seu interior em relação ao exterior. A aplicação de substância nos pelos gustatórios causa perda parcial desse potencial negativo — isto é*,* as células gustatórias são *despolarizadas*. Na maioria das vezes, a redução do potencial, dentro de faixa extensa, é aproximadamente proporcional ao logaritmo da concentração da substância estimulatória. Essa *alteração no potencial elétrico* da célula gustatória é chamada *potencial receptor* para a gustação.

O mecanismo pelo qual a maioria das substâncias estimulatórias interage com as vilosidades gustatórias, para iniciar o potencial receptor se dá por meio da ligação da substância à molécula receptora proteica, localizada na superfície da célula receptora gustatória, próxima da membrana das vilosidades ou sobre elas. Essa interação resulta na abertura de canais iônicos, que permitem a entrada de íons sódio e hidrogênio, ambos com carga positiva, despolarizando a célula, que normalmente tem carga negativa. Então, a substância estimulatória é deslocada da vilosidade gustatória pela saliva, removendo, assim, o estímulo.

O tipo do receptor proteico em cada vilosidade gustatória determina o tipo de gosto que é percebido. Para os íons sódio e hidrogênio, que provocam as sensações gustatórias salgada e azeda, respectivamente, as proteínas receptoras abrem canais iônicos específicos, nas membranas apicais das células gustatórias, ativando, assim, os receptores. Entretanto, para as sensações gustatórias doce e amarga, as porções das moléculas proteicas receptoras, que se projetam através da membrana apical, ativam *substâncias transmissoras que são segundos mensageiros* nas células gustatórias e esses segundos mensageiros produzem alterações químicas intracelulares, que provocam os sinais do gosto.

Geração dos Impulsos Nervosos pelos Botões Gustatórios. Na primeira aplicação do estímulo gustatório, a frequência de descarga das fibras nervosas, que se originam nos botões gustatórios, aumenta até atingir o pico em fração de segundos, mas, então, se adapta nos próximos poucos segundos, retornando a nível mais baixo, constante e assim permanecendo durante a vigência do estímulo. Por isso, o nervo gustatório transmite sinal forte e imediato e sinal contínuo, mais fraco, que permanece durante todo o tempo em que o botão gustatório está exposto ao estímulo.

TRANSMISSÃO DOS SINAIS GUSTATÓRIOS PARA O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

A **Figura 54-2** mostra as vias neuronais para a transmissão dos sinais gustatórios, da língua e região da faringe, até o sistema nervoso central. Impulsos gustatórios, oriundos dos dois terços anteriores da

língua, passam, inicialmente, pelo *nervo lingual* e, então, pelo ramo *corda do tímpano* do *nervo facial* e, por fim, pelo *trato solitário*, no tronco cerebral. Sensações gustatórias, que se originam das papilas circunvaladas, na parte posterior da língua, e de outras regiões posteriores da boca e garganta, são transmitidas pelo *nervo glossofaríngeo* para o *trato solitário*, mas em nível mais posterior. Por fim, poucos sinais gustatórios são transmitidos da base da língua e de outras partes da região faríngea pelo *nervo vago* para o *trato solitário*.

Todas as fibras gustatórias fazem sinapse nos *núcleos do trato solitário* no tronco cerebral. Esses núcleos contêm os neurônios de segunda ordem que se projetam para pequena área do *núcleo ventral posteromedial do tálamo*, situada ligeiramente medial às terminações talâmicas das regiões faciais do sistema da coluna dorsal-lemnisco medial. Do tálamo, neurônios de terceira ordem se projetam para a *extremidade inferior do giro pós-central no córtex cerebral parietal*, onde eles penetram na *fissura silviana e na área insular opercular*. Esta área se situa pouco mais lateral, ventral e rostral à área para os sinais táteis da língua, na área somática cerebral I. Fica evidente, por essa descrição das vias gustatórias, que elas cursam paralelamente às vias somatossensoriais da língua.

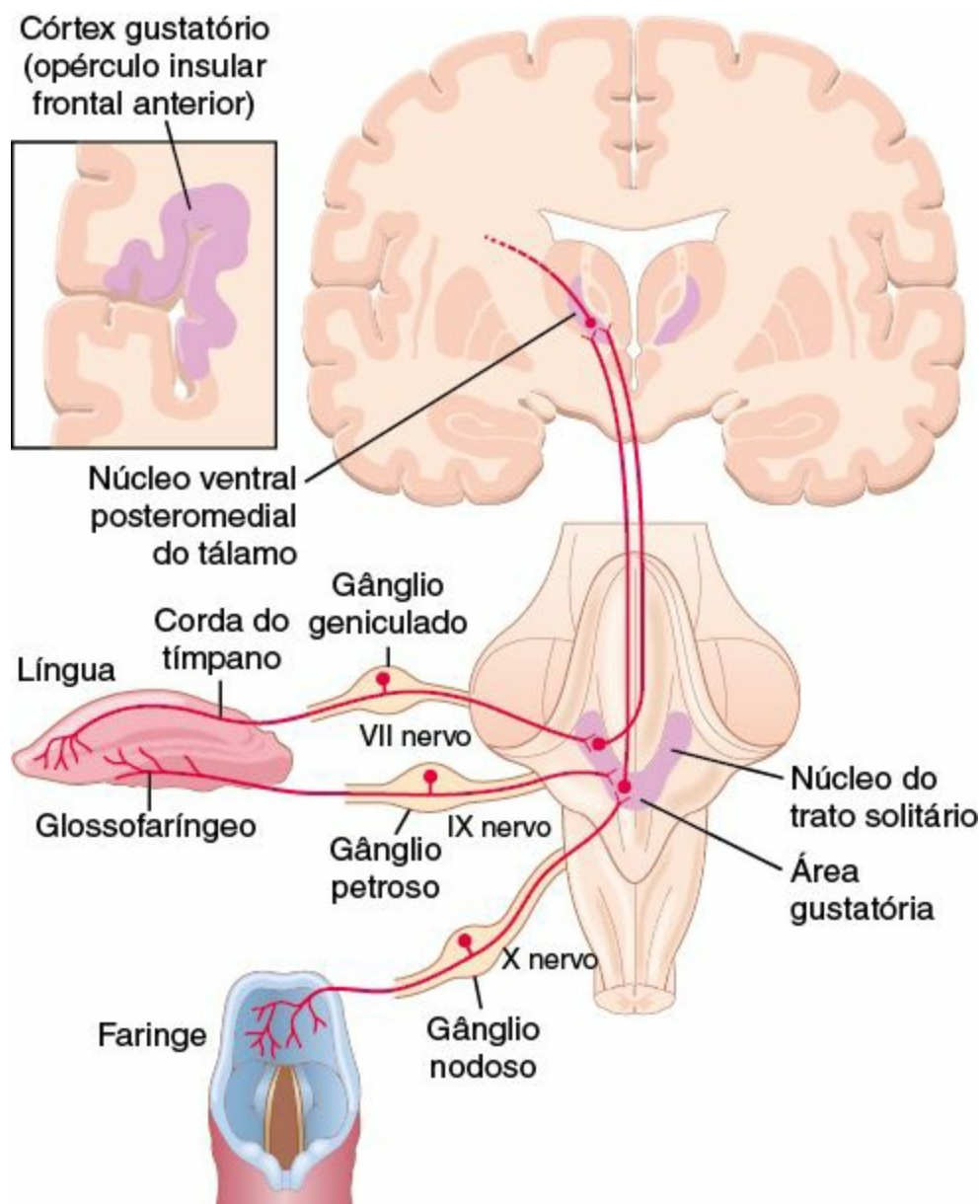



Figura 54-2. Transmissão dos sinais gustatórios para o sistema nervoso central.

Reflexos Gustatórios São Integrados no Tronco Cerebral. Do trato solitário, muitos sinais gustatórios são transmitidos pelo interior do tronco cerebral diretamente para os *núcleos salivares superior e inferior* e essas áreas transmitem os sinais para as glândulas submandibular, sublingual e parótidas, auxiliando no controle da secreção da saliva, durante a ingestão e digestão dos alimentos.

Rápida Adaptação da Gustação. Todos estão familiarizados com o fato de que as sensações gustatórias se adaptam rapidamente, em geral de modo quase completo, em cerca de um minuto de estimulação contínua. É claro também, pelos estudos eletrofisiológicos das fibras nervosas gustatórias, que a adaptação dos botões gustatórios é responsável por não mais do que metade dessa rápida adaptação do gosto. Portanto, o grau final de adaptação, que ocorre na sensação gustatória, quase com certeza é de responsabilidade do sistema nervoso central, embora os mecanismos dessa adaptação não sejam conhecidos. De qualquer maneira, é um mecanismo diferente do da maioria dos outros sistemas sensoriais, que se adaptam essencialmente em nível dos receptores.

PREFERÊNCIA DE GOSTO E CONTROLE DA DIETA

Preferência de gosto significa simplesmente que o animal escolherá certos tipos de alimento de modo preferencial a outros, e que o animal usa de forma automática essa preferência para auxiliá-lo a controlar a dieta que ingere. Além disso, as preferências do gosto, em geral, mudam de acordo com as necessidades corporais para certas substâncias.

Os experimentos, descritos a seguir, demonstram essa capacidade que os animais têm de escolher o alimento, de acordo com suas necessidades corporais. Primeiro, animais adrenalectomizados, com *depleção de sal*, selecionam automaticamente a ingestão de água com alta concentração de cloreto de sódio em preferência à água pura, e a quantidade de cloreto de sódio na água quase sempre é suficiente para suprir as necessidades corporais e prevenir a morte por depleção de sal. Segundo, o animal que recebeu injeções de quantidades excessivas de insulina desenvolve estado de depleção de glicose sanguínea, e o animal escolhe automaticamente o alimento mais doce entre várias opções. Terceiro, animais paratireoidectomizados, com depleção de cálcio, escolhem automaticamente ingerir água com alta concentração de cloreto de cálcio.

Os mesmos fenômenos são observados também na vida diária. Por exemplo, os "bancos de sal", das regiões desérticas, são conhecidos por atraírem animais de toda parte. Também os seres humanos rejeitam alimentos que tenham sensação afetiva desagradável, o que, na maioria das vezes, os protege das substâncias indesejáveis.

O fenômeno da preferência gustatória resulta quase certamente de algum mecanismo localizado no sistema nervoso central, e não de um mecanismo ligado aos receptores gustatórios, embora os receptores com frequência fiquem sensibilizados para certo nutriente deficiente. Razão importante para acreditar que a preferência gustatória é principalmente fenômeno ligado ao sistema nervoso central é que a experiência prévia com gostos agradáveis e desagradáveis tem papel mais importante na determinação das preferências gustatórias. Por exemplo, se a pessoa fica doente, logo após ingerir certo tipo de alimento, em geral, ela desenvolve preferência gustatória negativa, ou *aversão gustatória* para esse alimento em particular; o mesmo efeito pode ser demonstrado para os animais inferiores.

SENTIDO DA OLFAÇÃO

A olfação é o menos conhecido de nossos sentidos, em parte devido ao fato de que o sentido da olfação é um fenômeno subjetivo que não pode ser estudado facilmente em animais inferiores. Outro problema complicador é que o sentido da olfação é pouco desenvolvido nos seres humanos em comparação com os animais inferiores.

MEMBRANA OLFATÓRIA

A membrana olfatória, cuja histologia é mostrada na **Figura 54-3**, se situa na parte superior de cada narina. Medialmente, a membrana olfatória se invagina ao longo da superfície do septo superior; lateralmente, ela se dobra sobre a concha nasal superior e mesmo sobre pequena porção da superfície superior da concha nasal média. Em cada narina, a membrana olfatória tem área de superfície de aproximadamente 2,4 centímetros quadrados.

As Células Olfatórias são as Células Receptoras para a Sensação do Olfato. As *células olfatórias* (**Figura 54-3**) são na realidade neurônios bipolares derivados originalmente, do sistema nervoso central. Existem por volta de, 100 milhões dessas células no epitélio olfatório, intercaladas entre as *células de sustentação*, como mostrado na **Figura 54-3**. A superfície apical das células olfatórias forma um botão, do qual se projetam de 4 a 25 *pelos olfatórios* (também chamados *cílios olfatórios*), medindo 0,3 micrômetro de diâmetro e até 200 micrômetros de comprimento, para o muco que recobre a superfície interna da cavidade nasal. Esses cílios olfatórios formam denso emaranhado no muco, e são esses cílios que respondem aos odores presentes no ar que estimulam as células olfatórias, como será mais discutido a seguir. Entre as células olfatórias na membrana olfatória, encontram-se muitas pequenas *glândulas de Bowman* secretoras de muco, na superfície da membrana olfatória.

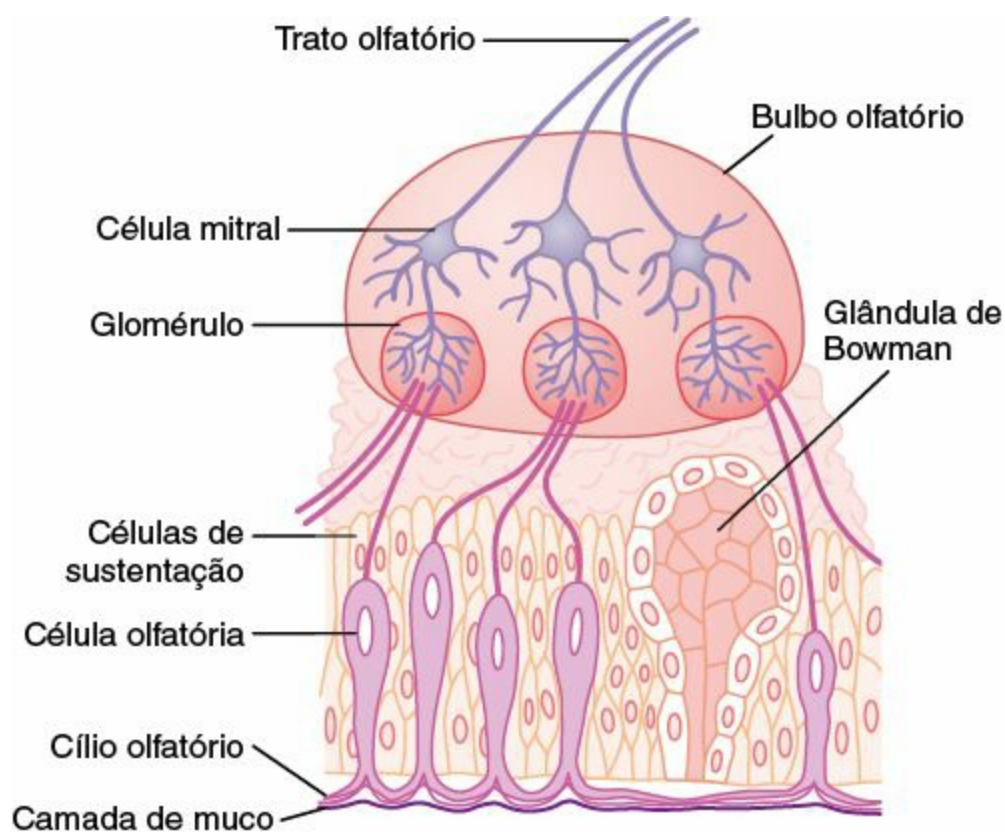



Figura 54-3. Organização da membrana olfatória e do bulbo olfatório e conexões com o trato olfatório.

ESTIMULAÇÃO DAS CÉLULAS OLFATÓRIAS

Mecanismo de Excitação das Células Olfatórias. A porção das células olfatórias que responde ao estímulo químico olfatório é o *cílio olfatório*. As substâncias odorantes, ao entrarem em contato com a superfície da membrana olfatória, inicialmente se difundem no muco que recobre o cílio. Em seguida, se ligam às *proteínas receptoras*, na membrana de cada cílio (**Figura 54-4**). Cada proteína receptora é na realidade uma longa molécula que atravessa a membrana por cerca de sete vezes, dobrando-se em direção ao seu interior e ao seu exterior. A molécula odorante liga-se à porção extracelular da proteína receptora. A porção intracelular da proteína receptora, no entanto, está acoplada a uma *proteína G*, que é formada por combinação de três subunidades. Quando o receptor é estimulado, a subunidade *alfa* se separa da proteína G e ativa a *adenilil ciclase*, a que está ligada na face intracelular da membrana ciliar, próxima ao receptor. A adenilil ciclase ativada, por sua vez, converte muitas moléculas de *trifosfato de adenosina* em *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPc). Por fim, o AMPc ativa outra proteína de membrana próxima, o *canal iônico de sódio*, o qual se "abre", permitindo que grande quantidade de íon sódio atravesse a membrana em direção ao citoplasma da célula receptora. Os íons sódio aumentam o potencial elétrico intracelular, tornando-o mais positivo, e excitando, assim, o neurônio olfatório e transmitindo os potenciais de ação pelo *nervo olfatório* para o sistema nervoso central.

A importância desse mecanismo de ativação dos nervos olfatórios reside no fato de que ele amplifica muito o efeito excitatório, mesmo de substância odorante fraca. Resumindo: (1) a ativação da proteína receptora pela substância odorante ativa o complexo da proteína G que, por sua vez; (2) ativa muitas moléculas de adenilil ciclase, que se encontram do lado intracelular da membrana da célula olfatória, levando a que; (3) muitas moléculas de AMPc sejam formadas; e, finalmente, (4) o AMPc induz a abertura de número muitas vezes maior de canais de sódio. Portanto, mesmo pequena concentração de substância odorante específica inicia o efeito cascata que abre quantidade extremamente grande de canais de sódio. Esse processo explica a sensibilidade extraordinária dos neurônios olfatórios às quantidades extremamente pequenas de substâncias odorantes.

Além do mecanismo químico básico, pelo qual as células olfatórias são estimuladas, muitos fatores físicos afetam o grau de estimulação. Primeiro, apenas as substâncias voláteis que podem ser aspiradas para dentro das narinas podem ser percebidas pelo olfato. Segundo, a substância estimulante deve ser pelo menos pouco hidrossolúvel, de modo que possa atravessar o muco e atingir os cílios olfatórios. Terceiro, é útil que a substância seja pelo menos ligeiramente lipossolúvel, provavelmente porque constituintes lipídicos do cílio constituem fraca barreira para odorantes não lipossolúveis.

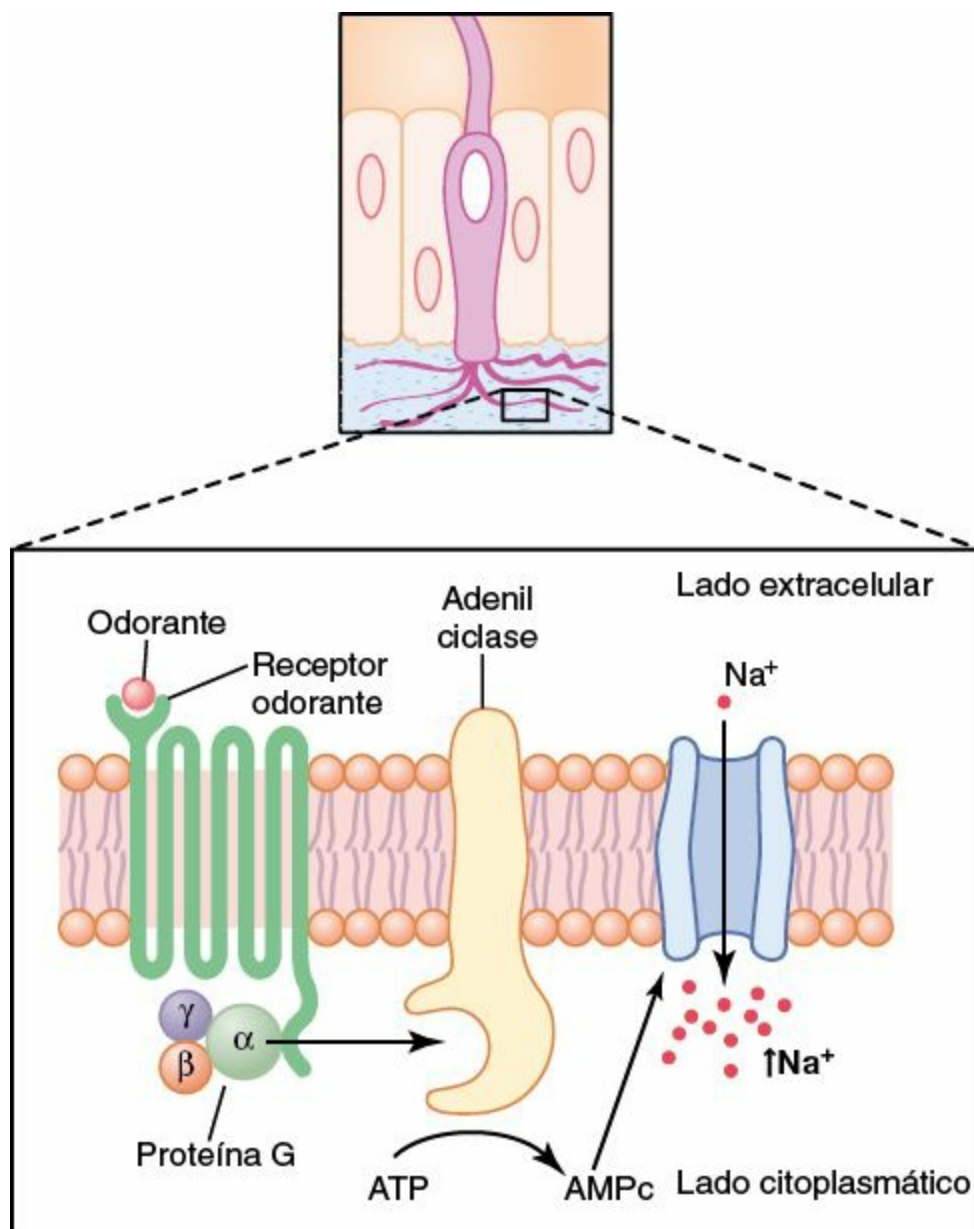



Figura 54-4. Resumo da transdução do sinal olfatório. A ligação do odorante a receptor acoplado à proteína G causa ativação da adenilato ciclase, que converte ATP em AMPc. O AMPc ativa um canal de sódio com comportas que aumenta o influxo de sódio e despolariza a célula, excitando o neurônio olfatório e transmitindo potencial de ação ao sistema nervoso central.

Potenciais de Membrana e Potenciais de Ação nas Células Olfatórias. O potencial de membrana intracelular das células olfatórias não estimuladas, medido por microeletródios, é, em media, de −55 milivolts. Nesse potencial, a maioria das células gera potenciais de ação contínuos com frequência muito baixa, variando de um a cada 20 segundos, até dois ou três por segundo.

A maioria das substâncias odorantes induz a *despolarização* da membrana da célula olfatória, reduzindo o potencial negativo da célula do nível normal de −55 milivolts para −30 milivolts ou menos — isto é, a voltagem passa a ser mais positiva. Paralelamente, o número de potenciais de ação aumenta para 20 a 30 por segundo, que é frequência alta para as fibras do nervo olfatório.

Em ampla faixa, a frequência dos impulsos do nervo olfatório é aproximadamente proporcional ao logaritmo da força do estímulo, o que demonstra que os receptores olfatórios obedecem aos princípios da transdução de modo semelhante aos outros receptores sensoriais.

Rápida Adaptação dos Sentidos Olfatórios. Aproximadamente, 50% dos receptores olfatórios se adaptam em cerca do primeiro segundo de estimulação. Em seguida, eles se adaptam muito pouco e lentamente. Além disso, todos nós sabemos, por experiência própria, que as sensações de olfação se adaptam quase até a extinção em torno de 1 minuto após entrar em ambiente fortemente odorífico. Por causa disso, a adaptação psicológica é muito maior do que o grau de adaptação dos receptores e é quase certo que a maior parte da adaptação adicional ocorre no sistema nervoso central, o que parece ser verdadeiro também para a adaptação das sensações gustatórias.

O mecanismo neuronal, postulado para o fenômeno da adaptação, é o seguinte: grande número de fibras nervosas centrífugas trafega das regiões olfatórias do encéfalo, em direção posterior, ao longo do trato olfatório e terminam próximas às células inibitórias especiais, no bulbo olfatório, as *células granulares*. Tem sido postulado que, após o início do estímulo olfatório, o sistema nervoso central desenvolve rapidamente forte *feedback* inibitório, de modo a suprimir a transmissão dos sinais olfatórios através do bulbo olfatório.

A Busca das Sensações Primárias da Olfação

No passado, a maioria dos fisiologistas estava convencida de que poucas sensações primárias discretas eram responsáveis por muitas sensações olfatórias, da mesma forma que a visão e o tato de que também dependem de poucas sensações primárias selecionadas. Com base em estudos psicológicos, tenta-se classificar essas sensações como:

1. Cânfora
2. Almiscarado
3. Floral
4. Hortelã
5. Etéreo
6. Irritante
7. Pútrido

É certo que essa lista não representa as verdadeiras sensações primárias olfatórias. Recentemente, vários indícios, incluindo estudos específicos dos genes que codificam as proteínas receptoras, sugerem a existência de pelo menos 100 sensações primárias olfatórias — em contraste acentuado com apenas três sensações primárias de cor, detectadas pelos olhos e somente quatro ou cinco sensações primárias gustatórias, detectadas pela língua. Alguns estudos sugerem que podem existir até 1.000 tipos diferentes de receptores odorantes. Outras evidências da existência de muitas sensações primárias olfatórias é que algumas pessoas apresentam *cegueira olfatória* para substâncias isoladas; tal cegueira olfatória discreta foi identificada para mais de 50 substâncias diferentes. Presume-se que a cegueira olfatória, para determinada substância, represente a ausência

da proteína receptora adequada nas células olfatórias para essa substância em particular.

Natureza Afetiva da Olfação. A olfação, mais ainda do que a gustação, tem a qualidade afetiva de ser *agradável* ou *desagradável*, e por isso, a olfação é provavelmente mais importante do que a gustação para a seleção dos alimentos. De fato, a pessoa que previamente ingeriu alimento que o desagradou, em geral, sente náuseas com o odor desse alimento na segunda ocasião. Inversamente, bom perfume pode ser potente estimulante das emoções humanas. Além disso, em alguns animais inferiores, os odores são os principais estimulantes dos impulsos sexuais.

Limiar para a Olfação. Uma das principais características da olfação é a quantidade-minuto do agente estimulante no ar que pode provocar sensação olfatória. Por exemplo, a substância *metilmercaptano* pode ser percebida quando apenas 25 trilionésimos de um grama estão presentes em cada mililitro de ar. Em razão desse limiar extremamente baixo, essa substância é misturada com gás natural para dar ao gás um odor que pode ser detectado, mesmo quando pequenas quantidades de gás vazam de um gasoduto.

Graduações de Intensidades da Olfação. Embora as concentrações limiares das substâncias que evocam a olfação sejam extremamente baixas para muitas substâncias odorantes (se não a maioria), concentrações somente 10 a 50 vezes maiores que o limiar evocam a intensidade máxima da olfação. Esse intervalo de discriminação da intensidade contrasta com a maioria dos outros sistemas sensoriais, em que os limites de discriminação de intensidade são enormes — por exemplo, 500.000 para um no caso do olho e 1 trilhão para um no caso do ouvido. Essa diferença poderia ser explicada pelo fato de que a olfação está mais relacionada com a detecção da presença ou ausência de substâncias odorantes do que com a detecção quantitativa de suas intensidades.

TRANSMISSÃO DOS SINAIS OLFATÓRIOS PARA O SISTEMA NERVOSO CENTRAL

As porções olfatórias do encéfalo estão entre as primeiras estruturas cerebrais desenvolvidas nos animais primitivos, e muitas das estruturas restantes do encéfalo se desenvolveram ao redor dessas estruturas olfatórias iniciais. De fato, parte do encéfalo que originalmente estava envolvida com a olfação evoluiu mais tarde, dando origem a estruturas encefálicas basais que controlam as emoções e outros aspectos do comportamento humano; este é o sistema chamado *sistema límbico* que será discutido no Capítulo 59.

Transmissão dos Sinais Olfatórios para o Bulbo Olfatório. O *bulbo olfatório* é mostrado na **Figura 54-5**. As fibras nervosas olfatórias, que se projetam posteriormente do bulbo são

chamadas *nervo cranial I* ou *trato olfatório*. Entretanto, na realidade, tanto o trato quanto o bulbo olfatórios são protuberâncias anteriores do tecido cerebral da base do encéfalo; a dilatação bulbosa, na sua terminação, *o bulbo olfatório*, fica sobre a *placa cribriforme* que separa a cavidade encefálica da parte superior da cavidade nasal. A placa cribriforme tem várias perfurações pequenas por meio das quais uma quantidade de pequenos nervos passa com trajeto ascendente, da membrana olfatória, na cavidade nasal, para entrar no bulbo olfatório, na cavidade craniana. A **Figura 54-3** demonstra a estreita relação entre as *células olfatórias*, na membrana olfatória e o bulbo olfatório, mostrando os curtos axônios das células olfatórias, que terminam em múltiplas estruturas globulares dentro do bulbo olfatório, chamadas *glomérulos*. Cada bulbo tem muitos milhares desses glomérulos, cada um dos quais recebe aproximadamente 25.000 terminações axônicas, provenientes das células olfatórias. Cada glomérulo também é sítio para terminações dendríticas de cerca de 25 *células mitrais* grandes e de cerca de 60 *células em tufo* pequenas, cujos corpos celulares residem no bulbo olfatório superiores ao glomérulo. Esses dendritos fazem sinapses com os neurônios das células olfatórias, e as células mitrais e em tufo enviam axônios pelo trato olfatório, transmitindo os sinais olfatórios para níveis superiores no sistema nervoso central.

Algumas pesquisas têm mostrado que glomérulos diferentes respondem a diferentes odores. É possível que glomérulos específicos sejam a verdadeira pista para a análise dos diferentes sinais olfatórios, transmitidos para o sistema nervoso central.

Figura 54-5. Conexões neurais do sistema olfatório.

As Vias Olfatórias Primitivas e Mais Novas para o Sistema Nervoso Central

O trato olfatório chega ao encéfalo na junção anterior entre o mesencéfalo e o prosencéfalo; aí, o trato se divide em duas vias, como mostrado na **Figura 54-5**, uma passando, em situação medial, para a *área olfatória medial* do tronco cerebral, e a outra passando lateralmente para a *área olfatória lateral*. A área olfatória medial representa o sistema olfatório primitivo, enquanto a área olfatória lateral é a aferência para (1) o sistema olfatório menos antigo; e (2) o sistema recente.

O Sistema Olfatório Primitivo — A Área Olfatória Medial. A área olfatória medial consiste em grupo de núcleos, localizados na porção mediobasal do encéfalo, imediatamente anterior ao hipotálamo. Os mais conspícuos são os *núcleos septais*, localizados na linha média e que se projetam para o hipotálamo e outras partes primitivas do sistema límbico. Essa é a área encefálica mais relacionada ao comportamento básico (Capítulo 59).

A importância da área olfatória medial é mais bem entendida quando se considera o que acontece com animais que tiveram suas áreas olfatórias laterais removidas, permanecendo somente o sistema medial. A remoção dessas áreas apenas dificilmente afeta as respostas mais primitivas da olfação, como lamber os lábios, salivação e outras respostas relacionadas à alimentação, provocadas pelo cheiro de comida ou por impulsos emocionais básicos associados à olfação. Ao contrário, a remoção das áreas laterais abole os reflexos olfatórios condicionados mais complexos.

O Sistema Olfatório Menos Antigo — A Área Olfatória Lateral. A área olfatória lateral é composta principalmente pelo *córtex pré-piriforme*, *córtex piriforme* e pela *porção cortical do núcleo amigdaloide*. Dessas áreas, as vias neurais atingem quase todas as partes do sistema límbico, especialmente nas porções menos primitivas, como hipocampo, que parece ser o mais importante para o aprendizado relacionado ao gostar ou não de certos alimentos, de acordo com a experiência prévia com esses alimentos. Por exemplo, acredita-se que essa área olfatória lateral e suas muitas conexões com o sistema límbico comportamental fazem com que a pessoa desenvolva aversão absoluta para alimentos que tenham lhe causado náuseas e vômitos.

Um aspecto importante da área olfatória lateral é que muitas vias neurais dela provenientes também se projetam diretamente, para a *parte mais antiga do córtex cerebral,* chamada *paleocórtex*, na *porção anteromedial do lobo temporal*. Essa é a única área de todo o córtex cerebral em que os sinais sensoriais passam diretamente para o córtex, sem passar primeiro pelo tálamo.

A Via Mais Recente. Foi identificada uma via olfatória mais recente que passa pelo tálamo, para o núcleo talâmico dorsomedial e, então, para o quadrante posterolateral do córtex orbitofrontal. Estudos em macacos indicam que esse sistema mais novo provavelmente auxilia na análise

consciente do odor.

Resumo. Assim, parece ser o sistema olfatório *primitivo* o que participa nos reflexos olfatórios básicos, o sistema *menos antigo* o que fornece o controle automático, mas parcialmente aprendido, da ingestão de alimentos e aversão a alimentos tóxicos e pouco saudáveis, e o sistema *recente,* que é comparável à maioria dos outros sistemas sensoriais corticais, usado para a percepção e análise conscientes da olfação.

Controle Centrífugo da Atividade no Bulbo Olfatório pelo Sistema Nervoso Central. Muitas fibras nervosas que se originam nas porções olfatórias do encéfalo passam do encéfalo pelo trato olfatório em direção ao bulbo olfatório (isto é, "centrifugamente" do encéfalo para a periferia). Essas fibras nervosas terminam sobre grande quantidade de pequenas *células granulares*, localizadas entre as células mitrais e células em tufo no bulbo olfatório. As células granulares enviam sinais inibitórios para as células mitrais e em tufo. Acredita-se que esse *feedback* inibitório possa ser um meio de refinar a capacidade específica dos indivíduos distinguirem um odor de outro.

Bibliografia

Auffarth B: Understanding smell—the olfactory stimulus problem. Neurosci Biobehav Rev 37:1667, 2013.

Bermudez-Rattoni F: Molecular mechanisms of taste-recognition memory. Nat Rev Neurosci 5:209, 2004.

Carleton A, Accolla R, Simon SA: Coding in the mammalian gustatory system. Trends Neurosci 33:326, 2010.

Chandrashekar J, Hoon MA, Ryba NJ, Zuker CS: The receptors and cells for mammalian taste. Nature 444:288, 2006.

Dotson CD, Geraedts MC, Munger SD: Peptide regulators of peripheral taste function. Semin Cell Dev Biol 24:232, 2013.

Giessel AJ, Datta SR: Olfactory maps, circuits and computations. Curr Opin Neurobiol 24:120, 2014.

Housley GD, Bringmann A, Reichenbach A: Purinergic signaling in special senses. Trends Neurosci 32:128, 2009.

Keller A, Vosshall LB: Better smelling through genetics: mammalian odor perception. Curr Opin Neurobiol 18:364, 2008.

Liman ER, Zhang YV, Montell C: Peripheral coding of taste. Neuron 81:984, 2014.

Lodovichi C, Belluscio L: Odorant receptors in the formation of the olfactory bulb circuitry. Physiology (Bethesda) 27:200, 2012.

Mandairon N, Linster C: Odor perception and olfactory bulb plasticity in adult mammals. J Neurophysiol 101:2204, 2009.

Matsumoto I, Ohmoto M, Abe K: Functional diversification of taste cells in vertebrates. Semin Cell Dev Biol 24:210, 2013.

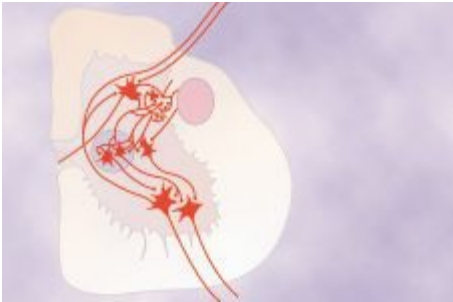
Mori K, Takahashi YK, Igarashi KM, Yamaguchi M: Maps of odorant molecular features in the mammalian olfactory bulb. Physiol Rev 86:409, 2006.

Nei M, Niimura Y, Nozawa M: The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: roles of chance and necessity. Nat Rev Genet 9:951, 2008.

Roper SD: Taste buds as peripheral chemosensory processors. Semin Cell Dev Biol 24:71, 2013.

Smith DV, Margolskee RF: Making sense of taste. Sci Am 284:32, 2001.

Tizzano M, Finger TE: Chemosensors in the nose: guardians of the airways. Physiology (Bethesda) 28:51, 2013.

Yarmolinsky DA, Zuker CS, Ryba NJ: Common sense about taste: from mammals to insects. Cell 16;139:234, 2009.

UNIDADE XI

O Sistema Nervoso: C. Neurofisiologia Motora e Integrativa

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 55

Funções Motoras da Medula Espinal; os Reflexos Espinais

A informação sensorial é integrada em todos os níveis do sistema nervoso e gera respostas motoras apropriadas com início na medula espinal, por reflexos musculares relativamente simples, estendem-se para o tronco cerebral, com respostas mais complexas e, por fim, estendem-se para o prosencéfalo, onde as habilidades musculares mais complexas são controladas.

Neste Capítulo, discutimos o controle da função muscular pela medula espinal. Sem os circuitos neuronais especiais da medula, mesmo os sistemas de controle motor mais complexos no encéfalo não poderiam gerar qualquer movimento muscular intencional. Por exemplo, não existe nenhum circuito neuronal, em qualquer parte do encéfalo, que gere o movimento alternado das pernas, necessário para o andar. De fato, os circuitos para esses movimentos estão na medula, e o encéfalo simplesmente envia sinais de *comando* para a medula espinal iniciar o processo de andar.

Não depreciemos o papel do encéfalo, entretanto, pois ele gera os programas que controlam as atividades sequenciais da medula, por exemplo, para promover movimentos de rotação quando são requeridos, inclinando o corpo para frente durante a aceleração, mudando os movimentos de caminhada para corrida quando necessário, monitorando continuamente e controlando o equilíbrio. Tudo isso é executado por meio de sinais de “comando” e “analíticos”, gerados no encéfalo. Entretanto, são necessários muitos circuitos neuronais da medula espinal, que são os objetos dos comandos. Esses circuitos são a base de quase todo o controle direto dos músculos.

ORGANIZAÇÃO DA MEDULA ESPINAL PARA AS FUNÇÕES MOTORAS

A substância cinzenta da medula espinal é a área integrativa para os reflexos espinais. A **Figura 55-1** mostra a organização típica da substância cinzenta medular em determinado segmento da medula. Os sinais sensoriais entram na medula pelas raízes sensoriais, também conhecidas por *raízes posteriores* ou *dorsais*. Após entrar na medula, cada sinal sensorial trafega por duas vias separadas: um ramo do nervo sensorial termina quase imediatamente na substância cinzenta da medula e provoca os reflexos espinais segmentares locais e outros efeitos locais; outro ramo transmite sinais para níveis superiores do sistema nervoso, isto é, para zonas superiores da própria medula, para o tronco cerebral, ou mesmo para o córtex cerebral, como descrito nos Capítulos anteriores.

Cada segmento da medula espinal (no nível de cada nervo espinal) contém muitos milhões de neurônios em sua substância cinzenta. Exceto os neurônios-relé sensoriais, discutidos nos Capítulos 48 e 49, os outros neurônios são de dois tipos: (1) *neurônios motores anteriores*; e (2) *interneurônios*.

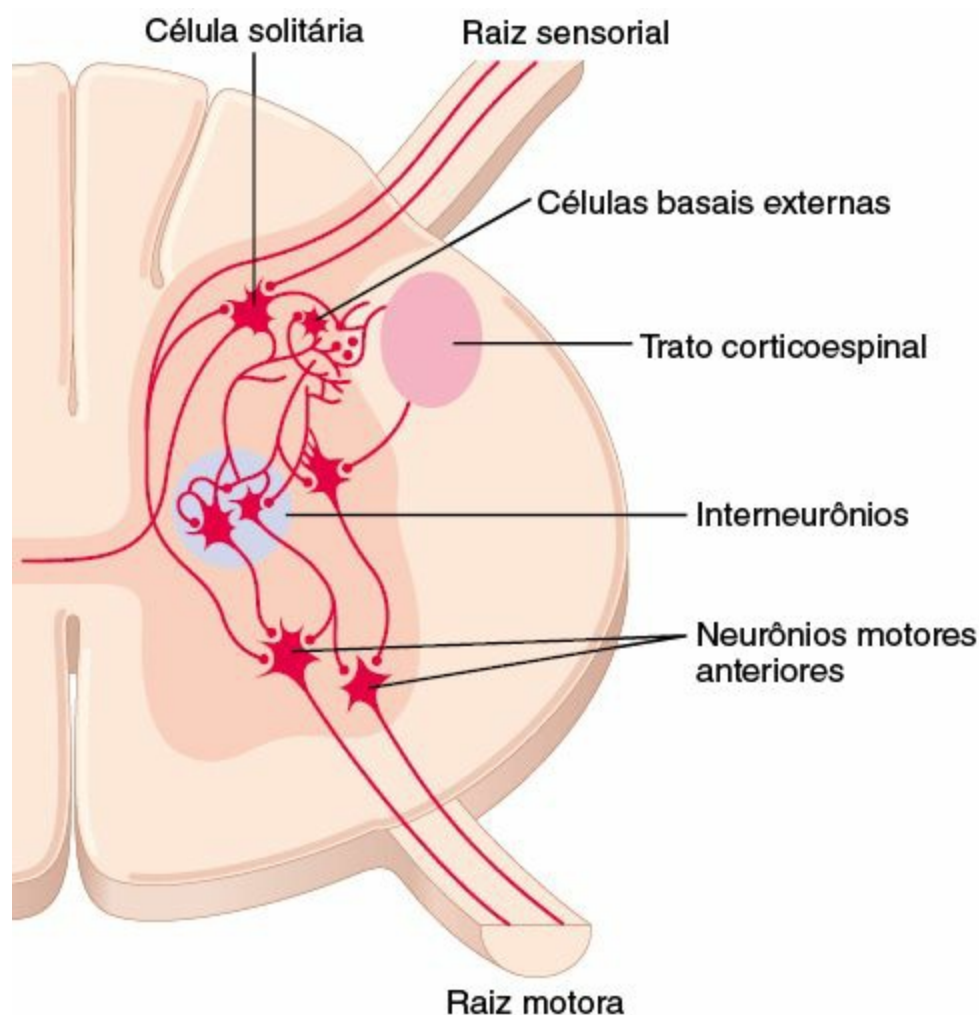



Figura 55-1. Conexões das fibras sensoriais periféricas e das fibras corticoespinais com os interneurônios e neurônios motores anteriores da medula espinal.

Neurônios Motores Anteriores. Milhares de neurônios, 50% a 100% maiores que a maioria dos

outros neurônios, estão localizados em cada segmento dos cornos anteriores da substância cinzenta medular e são chamados *neurônios motores anteriores* (**Figura 55-2**). Eles dão origem às fibras nervosas que deixam a medula pelas raízes ventrais e inervam, diretamente, as fibras musculares esqueléticas. Os neurônios são de dois tipos: *neurônios motores alfa* e *neurônios motores gama*.

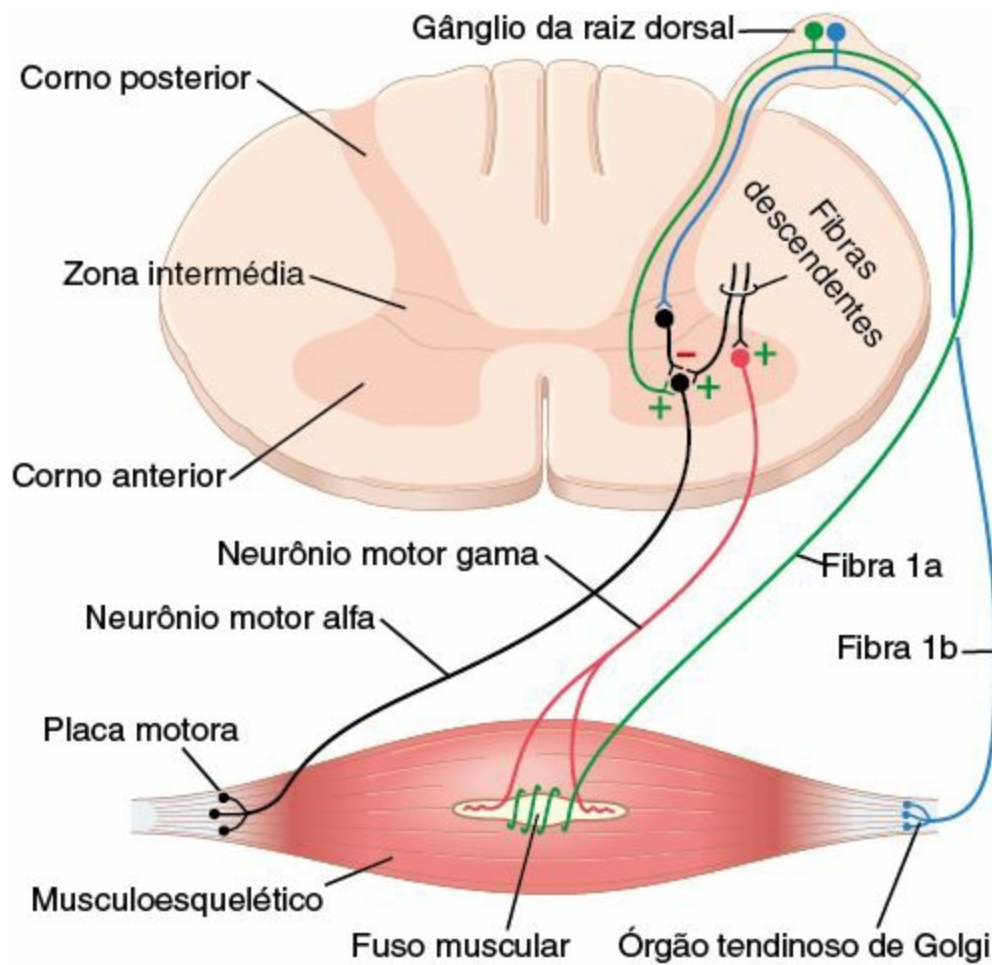



Figura 55-2. Fibras sensoriais periféricas e os neurônios motores anteriores que inervam os músculos esqueléticos.

Neurônios Motores Alfa. Os neurônios motores alfa dão origem às fibras nervosas motoras grandes do tipo A alfa (Aα) com, aproximadamente, 14 micrômetros de diâmetro; essas fibras se ramificam várias vezes após chegarem ao músculo e inervam as grandes fibras musculares esqueléticas. A estimulação de uma só fibra nervosa alfa excita de três a centenas de fibras musculares esqueléticas, e a esse conjunto dá-se o nome *unidade motora*. A transmissão de impulsos nervosos para os músculos esqueléticos e sua estimulação, para unidades motoras musculares, foram discutidas nos Capítulos 6 e 7.

Neurônios Motores Gama. Ao lado dos neurônios motores alfa, que promovem a contração das fibras musculares esqueléticas, estão os *neurônios motores gama* com aproximadamente metade do tamanho dos primeiros, localizando-se nos cornos anteriores da medula espinal. Esses neurônios motores gama transmitem impulsos por fibras nervosas motoras muito menos calibrosas do tipo A

gama (Ag) com cerca de 5 micrômetros de diâmetro, que inervam as pequenas fibras musculares esqueléticas especiais, chamadas *fibras intrafusais*, mostradas nas **Figuras 55-2** e **55-3**. Essas fibras constituem o centro do *fuso muscular*, que auxilia no controle do "tônus" muscular básico, como discutido a seguir neste Capítulo.

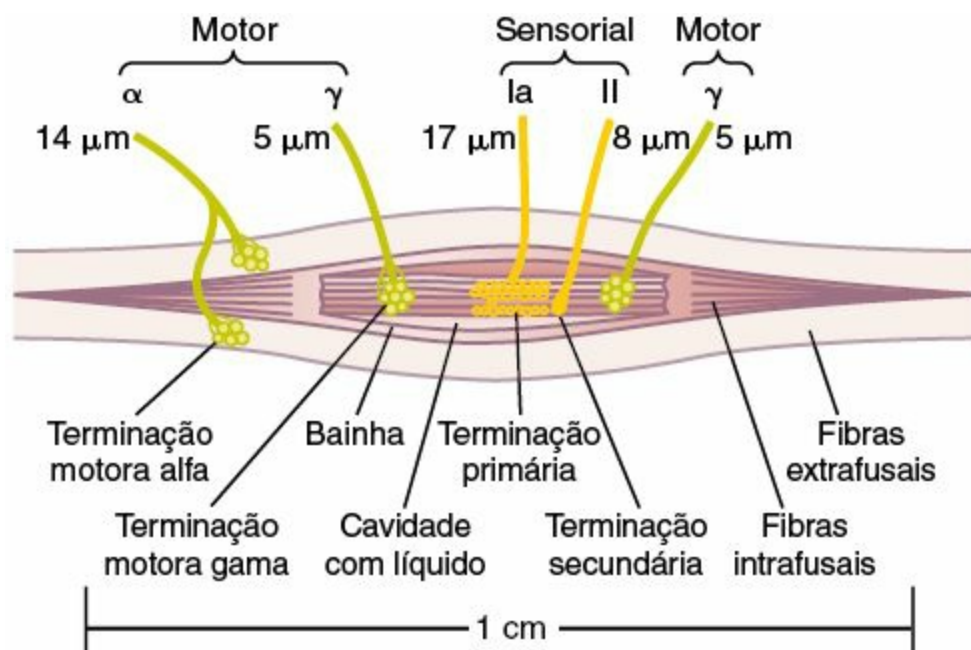



Figura 55-3. Fuso muscular, mostrando sua relação com as grandes fibras musculares esqueléticas extrafusais. Note, também, as inervações motora e sensorial do fuso muscular.

Interneurônios. Os interneurônios estão em todas as áreas da substância cinzenta medular — nos cornos dorsais, nos cornos anteriores e nas áreas intermediárias entre eles, como mostrado na **Figura 55-1**. Essas células são aproximadamente 30 vezes mais numerosas do que os neurônios motores anteriores. Elas são pequenas e muito excitáveis, exibindo com frequência atividade espontânea e sendo capaz de disparar tão rapidamente quanto 1.500 vezes por segundo. Elas apresentam bastantes interconexões entre si e muitas delas fazem sinapse, diretamente, com os neurônios motores anteriores, como mostrado na **Figura 55-1**. As conexões entre os interneurônios e os neurônios motores anteriores são responsáveis pela maioria das funções integrativas da medula espinal, conforme será discutido no restante deste Capítulo.

Essencialmente, todos os diferentes tipos de circuitos neuronais descritos no Capítulo 47 são encontrados no conjunto dos interneurônios das células da medula espinal, incluindo *divergência*, *convergência*, *descargas repetitivas* e outros tipos de circuitos. Neste Capítulo, examinamos as muitas aplicações desses diferentes circuitos na realização dos atos reflexos específicos pela medula espinal.

Somente poucos sinais sensoriais aferentes, provenientes dos nervos espinais ou sinais do encéfalo, terminam diretamente sobre os neurônios motores anteriores. Em vez disso, quase todos esses sinais são transmitidos primeiro para os interneurônios, onde são adequadamente processados. Assim, na

Figura 55-1, está representado o trato corticoespinal, proveniente do encéfalo, terminando quase exclusivamente sobre os interneurônios espinais, onde os sinais desse trato são combinados com sinais de outros tratos espinais ou de nervos espinais antes de, por fim, convergir sobre os neurônios motores anteriores para controlar a função muscular.

As Células de Renshaw Transmitem Sinais Inibitórios para os Neurônios Motores Circunjacentes. Também localizado nos cornos anteriores da medula espinal, em íntima associação aos neurônios motores, encontra-se grande número de neurônios pequenos, chamados *células de Renshaw*. Nas proximidades do corpo celular, saem ramos colaterais dos axônios dos neurônios motores anteriores, que se projetam para as células de Renshaw. Essas são *células inibitórias* que transmitem sinais inibitórios para os neurônios motores circunjacentes. Assim, a estimulação de cada neurônio motor tende a inibir os neurônios motores adjacentes, efeito que é chamado *inibição lateral*. Esse efeito é importante pelo motivo principal, descrito a seguir: o sistema motor usa essa inibição lateral para focalizar ou ressaltar seus sinais, da mesma forma como os sistemas sensoriais utilizam esse mesmo princípio para possibilitar a transmissão não atenuada do sinal primário, na direção desejada, enquanto suprime a tendência de os sinais se espalharem lateralmente.

Conexões Multissegmentares de Um dado Nível da Medula Espinal para Outros Níveis — Fibras Proprioespinais. Mais da metade das fibras nervosas ascendentes e descendentes, na medula espinal, são *fibras proprioespinais*. Essas fibras trafegam de um segmento a outro da medula. Além disso, as fibras sensoriais entram na medula pelas raízes posteriores, bifurcam-se e enviam ramificações ascendentes e descendentes para a medula espinal; algumas dessas ramificações transmitem sinais para apenas um ou dois segmentos, enquanto outras transmitem sinais para muitos segmentos. Essas fibras proprioespinais ascendentes e descendentes são as vias utilizadas nos reflexos multissegmentares, descritos mais adiante neste Capítulo, incluindo os reflexos que coordenam os movimentos simultâneos dos membros superiores e inferiores.

RECEPTORES SENSORIAIS MUSCULARES — FUSOS MUSCULARES E ÓRGÃOS TENDINOSOS DE GOLGI — E SUAS FUNÇÕES NO CONTROLE MUSCULAR

O controle adequado da função muscular requer não apenas a excitação do músculo pelos neurônios motores anteriores da medula espinal, mas também o *feedback* contínuo da informação sensorial de cada músculo para a medula espinal, indicando o estado funcional do músculo a cada instante; isto é, qual é o comprimento do músculo, qual é a tensão instantânea e qual é a velocidade de variação de seu comprimento ou tensão? Para fornecer essas informações, os músculos e seus tendões são supridos abundantemente com dois tipos especiais de receptores sensoriais: (1) os *fusos musculares* (**Figura 55-2**), distribuídos no ventre do músculo, enviando informações para o sistema nervoso sobre o comprimento do músculo ou a velocidade de variação do seu comprimento; e (2) os *órgãos tendinosos de Golgi* (**Figuras 55-2** e **55-8**), localizados nos tendões musculares, transmitindo informação sobre a tensão do tendão ou a velocidade de alteração da tensão do músculo.

Os sinais desses dois receptores são quase inteiramente direcionados para o controle intrínseco do músculo. Eles operam, de forma quase completa, em nível subconsciente. Mesmo assim, transmitem enorme quantidade de informação não somente para a medula espinal, mas também para o cerebelo e

mesmo para o córtex cerebral, auxiliando cada uma dessas regiões do sistema nervoso no controle da contração muscular.

FUNÇÃO RECEPTORA DO FUSO MUSCULAR

Inervação Motora e Estrutura do Fuso Muscular. A organização do fuso muscular é mostrada na **Figura 55-3**. Cada fuso tem de 3 a 10 milímetros de comprimento. É constituído por três a 12 *fibras intrafusais* muito delgadas que são pontiagudas em suas extremidades e ligadas ao glicocálice das fibras grandes e circunjacentes musculares esqueléticas *extrafusais*.

Cada fibra muscular intrafusal é a fibra muscular esquelética muito pequena. Entretanto, a região central de cada uma dessas fibras — isto é, a área mediana entre as duas extremidades — tem (quase ou nunca) filamentos de actina e miosina. Portanto, essa porção central não se contrai, quando as extremidades se contraem. Em vez disso, ela funciona como receptor sensorial, como descrito adiante. As porções terminais que se contraem são excitadas pelas pequenas *fibras nervosas motoras gama* que se originam dos pequenos neurônios motores tipo A gama, localizados no corno anterior da medula espinal, como descrito anteriormente. Essas fibras nervosas motoras gama são também chamadas *fibras eferentes gama*, em contraposição às grandes *fibras eferentes alfa* (fibras nervosas tipo A alfa) que inervam os músculos esqueléticos extrafusais.

Inervação Sensorial do Fuso Muscular. A porção receptora do fuso muscular é a porção central. Nessa região, as fibras musculares intrafusais não apresentam os elementos contráteis actina e miosina. Como mostrado na **Figura 55-3** e, em mais detalhes na **Figura 55-4**, as fibras sensoriais se originam nessa região, e a sua estimulação ocorre pelo estiramento da região central do fuso. Pode-se observar facilmente que o receptor do fuso muscular pode ser excitado de duas maneiras:

1. Com o aumento do comprimento do músculo, ocorre o estiramento da região central do fuso e, portanto, excita o receptor.
2. Mesmo que o comprimento do músculo não se altere, a contração das regiões terminais das fibras intrafusais do fuso provocam o estiramento da região central do fuso e, portanto, excitam o receptor.

São encontrados dois tipos de terminações sensoriais nessa região central do fuso muscular, as *terminações ou receptores aferentes primários* e as *terminações ou receptores aferentes secundários*.

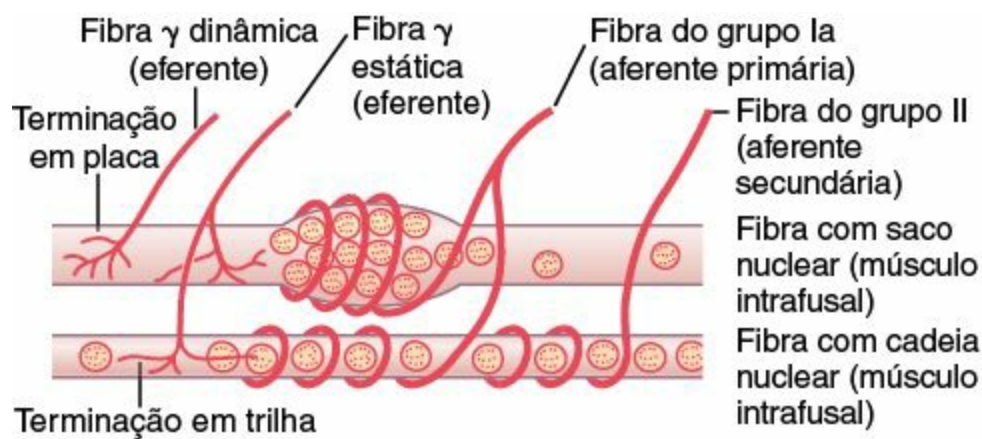



Figura 55-4. Detalhes das conexões neurais das fibras dos fusos musculares com saco nuclear e cadeia nuclear. *(Modificada de Stein RB: Peripheral control of movement. Physiol Rev 54:225, 1974.)*

Receptores Primários. No centro da área receptora, grande fibra nervosa sensorial envolve a parte central de cada fibra intrafusal, formando a chamada *terminação* ou *receptor aferente primário* ou *receptor anulospiral*. Essa fibra nervosa é do tipo Ia, com aproximadamente 17 micrômetros de diâmetro, e transmite sinais sensoriais para a medula espinal na velocidade de 70 a 120 m/s, tão rápida como qualquer outro tipo de fibra nervosa encontrada em nosso corpo.

Receptores Secundários. Em geral, fibra nervosa sensorial menor, algumas vezes são duas fibras — fibras tipo II com diâmetro médio de 8 micrômetros — inerva a região receptora em um ou em ambos os lados da terminação primária, como mostrado nas **Figuras 55-3** e **55-4**. Essa terminação sensorial é chamada *terminação* ou *receptor aferente secundário*; às vezes, ela envolve as fibras intrafusais do mesmo modo que as fibras tipo Ia, mas, em geral, ela se espalha como os ramos de um arbusto.

Divisão das Fibras Intrafusais em Fibras com Cadeia Nuclear e Fibras com Saco Nuclear — Respostas Estáticas e Dinâmicas do Fuso Muscular. Existem também dois tipos de fibras intrafusais no fuso muscular: (1) *fibras musculares com saco nuclear* (de uma a três em cada fuso), onde muitos núcleos da fibra muscular estão reunidos em "sacos" expandidos na região central da área receptora, como mostrado pelas fibras na parte superior da **Figura 55-4**; e (2) *fibras com cadeia nuclear* (de três a nove), que têm metade do diâmetro e metade do comprimento das fibras com saco nuclear e apresentam os núcleos alinhados em cadeia pela área receptora, como mostrado pelas fibras na parte inferior da figura. As terminações nervosas sensoriais primárias (fibra sensorial de 17 micrômetros) são excitadas, tanto pelas fibras intrafusais com saco nuclear quanto pelas fibras com cadeia nuclear. Ao contrário, as terminações secundárias (fibra sensorial de 8 micrômetros) são, em geral, excitadas somente pelas fibras com cadeia nuclear. Essas relações estão apresentadas na **Figura 55-4**.

Resposta de Ambas as Terminações Primárias e Secundárias ao Comprimento do

Receptor — Resposta “Estática”. Quando a região receptora do fuso muscular é estirada *lentamente*, o número de impulsos, transmitidos pelas duas terminações primária e secundária aumenta quase em proporção direta em relação ao grau de estiramento, e as terminações continuam a transmitir esses impulsos por vários minutos. Esse efeito é chamado *resposta estática* dos receptores do fuso, significando que ambas as terminações, primárias e secundárias, continuam a transmitir seus sinais por, no mínimo, vários minutos, se o fuso muscular permanecer estirado.

Resposta da Terminação Primária (mas Não da Terminação Secundária) à Velocidade de Mudança do Comprimento do Receptor — Resposta “Dinâmica”. Quando o comprimento do fuso aumenta rapidamente, a terminação primária (mas não a terminação secundária) é fortemente estimulada. Esse estímulo da terminação primária é chamado *resposta dinâmica*, o que significa que a terminação primária responde, muito ativamente, à rápida *velocidade de alteração* do comprimento do fuso. Mesmo quando o comprimento do fuso aumenta somente por fração de micrômetro por apenas fração de segundo, o receptor primário transmite enorme quantidade de impulsos em excesso para as grandes fibras sensoriais de 17 micrômetros, *mas somente enquanto o comprimento está realmente aumentando*. Tão logo o comprimento para de aumentar, essa frequência de descarga de impulsos extra retorna para o nível muito menor da resposta estática que ainda está presente no sinal.

Ao contrário, quando o fuso encurta, ocorrem sinais sensoriais exatamente opostos. Assim, as terminações primárias enviam sinais, bastante intensos, positivos ou negativos, para a medula espinal, de modo a informá-la de qualquer alteração no comprimento do fuso muscular.

Controle da Intensidade das Respostas Estática e Dinâmica pelos Nervos Motores Gama. Os nervos motores gama que inervam os fusos musculares, podem ser divididos em dois tipos: *gama-dinâmico (gama-d)* e *gama-estático (gama-e)*. O primeiro desses nervos motores gama excita, em sua maioria, as fibras intrafusais com saco nuclear, e o segundo excita principalmente as fibras intrafusais com cadeia nuclear. Quando as fibras gama-d excitam as fibras com saco nuclear, a resposta dinâmica do fuso muscular fica muito aumentada, enquanto a resposta estática é dificilmente afetada. Ao contrário, a estimulação das fibras gama-e, que excitam as fibras com cadeia nuclear, aumenta a resposta estática, enquanto há pouca influência sobre a resposta dinâmica. Os parágrafos subsequentes mostram que esses dois tipos de respostas dos fusos musculares são importantes nos diferentes tipos de controle muscular.

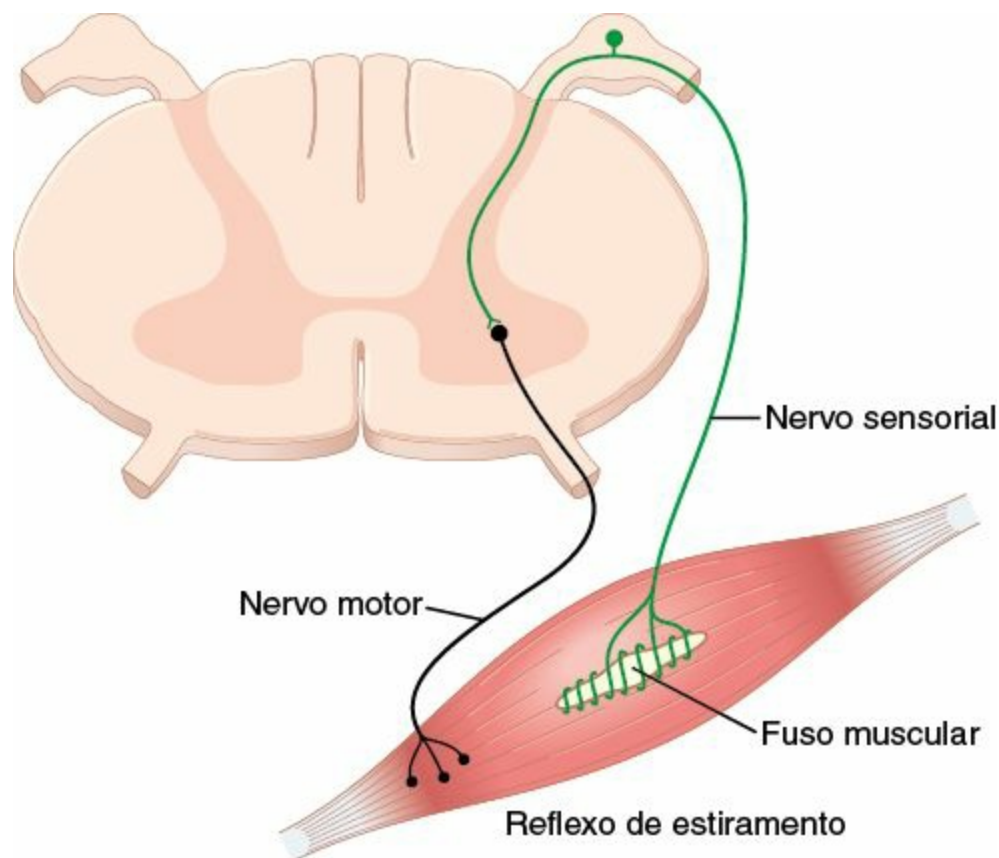
Descarga Contínua dos Fusos Musculares Sob Condições Normais. Nas condições normais, quando ocorre algum grau de excitação gama, os fusos musculares emitem impulsos nervosos sensoriais continuamente. O estiramento dos fusos musculares aumenta a frequência dos disparos, enquanto o encurtamento do fuso reduz essa frequência. Assim, os fusos podem enviar, para

a medula espinal, tanto *sinais positivos* — quantidades aumentadas de impulsos, indicando o estiramento do músculo — quanto *sinais negativos* — quantidades reduzidas de impulsos, indicando que o músculo não está estirado.

REFLEXO DE ESTIRAMENTO MUSCULAR

A manifestação mais simples da função do fuso muscular é o *reflexo de estiramento muscular*. Sempre que um músculo é rapidamente estendido, a excitação dos fusos causa a contração reflexa das fibras musculares esqueléticas grandes (extrafusais) do próprio músculo estirado e, também, dos músculos sinérgicos estreitamente relacionados.

Circuitaria Neuronal do Reflexo de Estiramento. A **Figura 55-5** demonstra o circuito básico do reflexo de estiramento do fuso muscular, mostrando fibra nervosa proprioceptiva tipo Ia originando-se em fuso muscular e entrando pela raiz dorsal da medula espinal. A ramificação desta fibra, então, segue para o corno anterior da substância cinzenta da medula, fazendo sinapse diretamente com os neurônios motores anteriores que enviam fibras nervosas motoras para o mesmo músculo, de onde as fibras do fuso muscular se originaram. Assim, essa *via monossináptica* possibilita que o sinal reflexo retorne ao músculo, com o menor atraso possível, após a excitação do fuso. A maioria das fibras tipo II do fuso muscular termina em interneurônios múltiplos, na substância cinzenta da medula espinal, e eles transmitem sinais com retardo para os neurônios motores anteriores, ou se prestam a outras funções.

Figura 55-5. Circuito neuronal do reflexo de estiramento.

Reflexo de Estiramento Dinâmico e Reflexos de Estiramento Estático. O reflexo de estiramento pode ser dividido em dois componentes: o reflexo de estiramento dinâmico e o reflexo de estiramento estático. O *reflexo de estiramento dinâmico* é provocado por sinais dinâmicos potentes, transmitidos a partir das terminações sensoriais primárias dos fusos musculares, causados pelo estiramento ou encurtamento rápidos. Isto é, quando o músculo é rapidamente estirado ou encurtado, forte sinal é transmitido para a medula espinal, o que produz contração reflexa forte e instantânea (ou redução da contração) do mesmo músculo no qual o sinal teve origem. Assim, *o reflexo se opõe às alterações rápidas do comprimento do músculo*.

O reflexo de estiramento dinâmico termina em fração de segundo, após o músculo ter sido estendido (ou encurtado) para seu novo comprimento, mas então o *reflexo de estiramento estático*, mais fraco, continua por período prolongado. Esse reflexo é provocado pelos sinais contínuos dos receptores estáticos, transmitidos por ambas as terminações, primária e secundária. A importância desse reflexo de estiramento estático reside no fato de ele manter o grau de contração muscular razoavelmente constante, exceto quando o sistema nervoso da pessoa determina que seja diferente.

Função de "Amortecimento" dos Reflexos de Estiramento Dinâmico e Estático na Suavização da Contração do Músculo Liso. Uma função especialmente importante do reflexo de estiramento é a sua capacidade de impedir oscilações ou sacudidas nos movimentos do corpo, que é uma função de *amortecimento* ou alisamento.

Os sinais da medula espinal são transmitidos para o músculo, geralmente em forma não uniforme, aumentando em intensidade em poucos milissegundos e, em seguida, diminuindo em intensidade, mudando então para outro nível de intensidade, e assim por diante. Quando o sistema do fuso muscular não está funcionando satisfatoriamente, a contração muscular é brusca, durante o curso de tal sinal. Esse efeito está demonstrado na **Figura 55-6**. Na curva A, o reflexo do fuso muscular do músculo excitado está intacto. Note que a contração é relativamente suave, mesmo que o nervo motor que inerva o músculo seja excitado na baixa frequência de apenas oito sinais por segundo. A curva B ilustra o mesmo experimento em animal cujos nervos sensoriais do fuso muscular foram seccionados 3 meses antes. Note que a contração muscular não é uniforme. Assim, a curva A demonstra, graficamente, a capacidade do mecanismo de amortecimento de suavizar as contrações musculares, mesmo que os sinais aferentes primários para o sistema motor possam ser, eles mesmos, bruscos. Esse efeito pode ser chamado também de função de *tirar a média do sinal* do reflexo do fuso muscular.

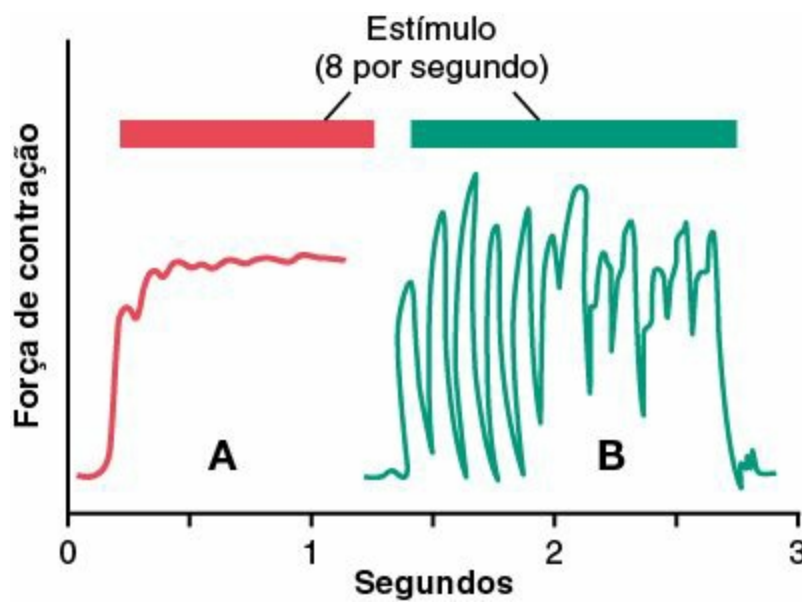



Figura 55-6. Contração muscular provocada por sinal da medula espinal sob duas condições: *curva A*, no músculo normal, e *curva B*, em músculo cujos fusos musculares foram desnervados pela secção das raízes posteriores da medula espinal há 82 dias. Note o efeito uniformizador do reflexo do fuso muscular na *curva A*. *(Modificada de Creed RS, Denney-Brown D, Eccles JC, et al: Reflex Activity of the Spinal Cord. New York: Oxford University Press, 1932.)*

FUNÇÃO DO FUSO MUSCULAR NA ATIVIDADE MOTORA VOLUNTÁRIA

Para entender a importância do sistema eferente gama, deve-se reconhecer que 31% de todas as fibras nervosas motoras para o músculo são finas fibras motoras eferentes do tipo A gama, em vez de fibras motoras tipo A alfa. Sempre que os sinais são transmitidos do córtex motor ou de qualquer outra área do encéfalo para os neurônios motores alfa, na maioria das vezes, os neurônios motores gama são estimulados simultaneamente, efeito chamado *coativação* dos neurônios motores alfa e gama. Esse efeito faz com que tanto as fibras musculoesqueléticas extrafusais como as fibras musculoesqueléticas intrafusais do fuso muscular se contraiam ao mesmo tempo.

O propósito de contrair as fibras musculares intrafusais ao mesmo tempo que as fibras musculoesqueléticas extrafusais são dois: primeiro, para impedir a alteração do comprimento da porção receptora do fuso muscular, durante o curso de contração muscular. Portanto, a coativação impede que o reflexo do fuso muscular se oponha à contração muscular. Segundo, para manter adequada a função de amortecimento do fuso muscular, independente de qualquer alteração no comprimento do músculo. Por exemplo, se o fuso muscular não contraísse e relaxasse, junto com as fibras musculares extrafusais, a porção receptora do fuso poderia algumas vezes ficar flácida, em outras, superestirada, e, em nenhuma das condições, operando sob condições ideais para a função do fuso.

Áreas Encefálicas Envolvidas no Controle do Sistema Motor Gama

O sistema eferente gama é estimulado de modo específico por sinais provenientes da *região*

facilitatória bulborreticular do tronco cerebral e, secundariamente, por impulsos transmitidos para a área bulborreticular do (1) *cerebelo;* (2) *gânglios da base;* e (3) *córtex cerebral*.

Pouco se sabe sobre os mecanismos precisos de controle do sistema eferente gama. Entretanto, como a área facilitatória bulborreticular está particularmente relacionada às contrações antigravitacionais e como os músculos antigravitacionais têm densidade especialmente alta de fusos musculares, é dada ênfase à importância do mecanismo eferente gama, no amortecimento dos movimentos de diferentes partes do corpo, durante a caminhada e a corrida.

Sistema Do Fuso Muscular Estabiliza A Posição Do Corpo Durante Uma Ação Tensa. Uma das funções mais importantes do sistema do fuso muscular é a de estabilizar a posição do corpo, durante qualquer ação motora tensa. Para realizar essa função, a região facilitatória bulborreticular e as áreas relacionadas do tronco cerebral transmitem sinais excitatórios pelas fibras nervosas gama para as fibras musculares intrafusais dos fusos musculares. Essa ação encurta as terminações dos fusos e estira as regiões receptoras centrais, aumentando assim seu sinal de saída. Entretanto, se os fusos de ambos os lados de cada articulação são ativados ao mesmo tempo, a excitação reflexa dos músculos esqueléticos de ambos os lados da articulação também aumenta, produzindo músculos tensos e firmes, opostos em cada lado da articulação. O resultado final é que a posição da articulação fica fortemente estabilizada, e qualquer força que tenda a mover a articulação de sua posição atual é antagonizada pelos reflexos de estiramento, altamente sensibilizados, que operam em ambos os lados da articulação.

Em qualquer momento que a pessoa necessite realizar função muscular que requeira posicionamento extremamente delicado e exato, a excitação dos fusos musculares apropriados pelos sinais provenientes da região facilitatória bulborreticular do tronco cerebral estabiliza as posições das principais articulações. Essa estabilização auxilia extremamente na realização dos movimentos voluntários detalhados adicionais (dos dedos ou de outras partes do corpo), necessários para os procedimentos motores complexos.

Aplicações Clínicas do Reflexo de Estiramento

Quase todas as vezes que o médico faz exame físico do paciente, ele provoca reflexos de estiramento múltiplos. O objetivo é determinar quanto de excitação basal, ou "tônus", o encéfalo está enviando para a medula espinal. Esse reflexo é provocado como descrito a seguir.

Reflexo Patelar e Outros Abalos Musculares Podem Ser Usados para Avaliar a Sensibilidade dos Reflexos de Estiramento. Clinicamente, o método usado para determinar a sensibilidade dos reflexos de estiramento é provocar o reflexo patelar e outros abalos musculares. O reflexo patelar pode ser induzido pela percussão do tendão patelar com martelo de reflexo; essa ação instantaneamente estira o músculo quadríceps e ativa o *reflexo de estiramento dinâmico*, que faz com que a perna "se lance" para frente. A parte superior da **Figura 55-7** mostra miograma do músculo quadríceps registrado durante um reflexo patelar.

Reflexos semelhantes podem ser obtidos de quase todos os músculos do corpo, percutindo-se o tendão ou o ventre do próprio músculo. Em outras palavras, o estiramento rápido do fuso muscular é tudo que se necessita

para induzir o reflexo de estiramento dinâmico.

Os abalos musculares são usados pelos neurologistas para avaliar o grau de facilitação dos centros da medula espinal. Quando grande quantidade de impulsos facilitatórios está sendo transmitida de regiões superiores do sistema nervoso central para a medula, os abalos musculares, resultantes dos reflexos pesquisados, são muito exagerados. Ao contrário, se os impulsos facilitatórios estão deprimidos ou abolidos, os abalos musculares estarão consideravelmente enfraquecidos ou ausentes. Esses reflexos são mais utilizados para a determinação da presença ou ausência de espasticidade muscular, causada por lesões das áreas motoras encefálicas ou por doenças que excitam a área facilitatória bulborreticular do tronco cerebral. Habitualmente, grandes *lesões nas áreas motoras corticais*, mas não nas áreas inferiores de controle motor (especialmente lesões provocadas por derrames ou tumores cerebrais), provocam reflexos de estiramento musculares muito exagerados, nos músculos do lado oposto do corpo.

Clônus — Oscilações dos Abalos Musculares. Em certas condições, os abalos musculares podem oscilar, fenômeno chamado *clônus* muscular (veja miograma inferior na **Figura 55-7**). A oscilação pode ser particularmente bem explicada em relação ao clônus do tornozelo, como descrito a seguir.

Se a pessoa está de pé, na ponta dos dedos, e cai rapidamente para a frente, estirando os músculos gastrocnêmicos, são gerados impulsos para o reflexo de estiramento, que são transmitidos dos fusos musculares para a medula espinal. Esses impulsos excitam reflexamente o músculo estirado que levanta o corpo novamente. Após fração de segundos, a contração reflexa do músculo se extingue e o corpo volta a cair, estirando, assim, os fusos pela segunda vez. Novamente, o reflexo de estiramento dinâmico levanta o corpo, mas este também se extingue após fração de segundos, e o corpo cai mais uma vez, iniciando um novo ciclo. Desse modo, o reflexo de estiramento do músculo gastrocnêmio continua a oscilar geralmente por longos períodos, que é um clônus.

O clônus, em geral, ocorre apenas quando o reflexo de estiramento está muito sensibilizado pelos impulsos facilitatórios provenientes do cérebro. Por exemplo, no animal descerebrado, em quem os reflexos de estiramento estão muito facilitados, o clônus se desenvolve rapidamente. Para determinar o grau de facilitação da medula espinal, os neurologistas testam os pacientes quanto ao estado de clônus, estirando rapidamente um músculo e aplicando força de estiramento constante a ele. Se ocorrer o clônus, é certo que o grau de facilitação está alto.

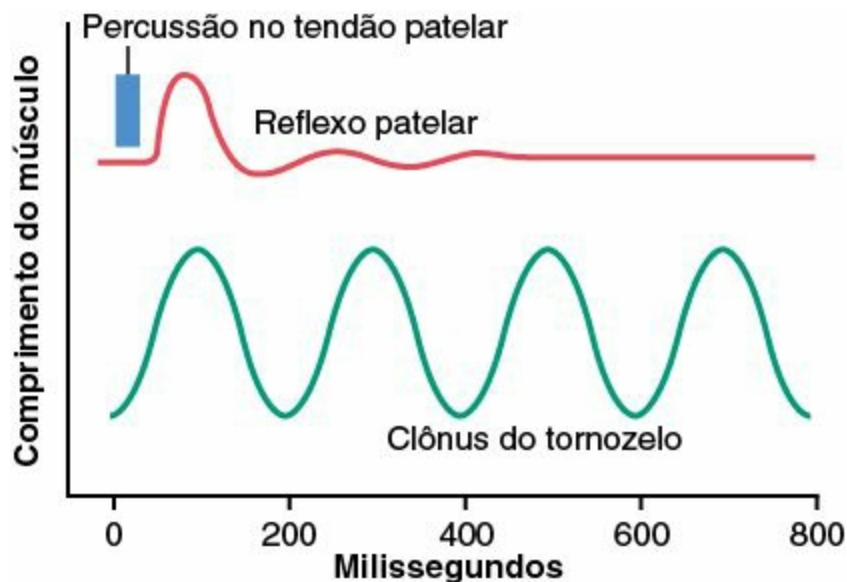



Figura 55-7. Miogramas registrados no músculo quadríceps, na indução do reflexo patelar (*acima*) e do músculo gastrocnêmio, durante clônus do tornozelo (*abaixo*).

REFLEXO TENDINOSO DE GOLGI

O Órgão Tendinoso de Golgi Auxilia no Controle da Tensão Muscular. O órgão tendinoso de Golgi, mostrado na **Figura 55-8**, é receptor sensorial encapsulado, pelo qual passam fibras tendinosas musculares. Aproximadamente 10 a 15 fibras musculares estão, em geral, conectadas a cada órgão tendinoso de Golgi, e o órgão é estimulado quando esse pequeno feixe de fibras musculares é "tensionado" pela contração ou pelo estiramento do músculo. Assim, a principal diferença entre a excitação do órgão tendinoso de Golgi e a do fuso muscular é que o *fuso detecta o comprimento do músculo e as alterações no comprimento do músculo, enquanto o órgão tendinoso detecta a tensão do músculo* refletida no próprio tendão.

O órgão tendinoso, como o receptor primário do fuso muscular, tem tanto *resposta dinâmica* como *resposta estática*, reagindo intensamente quando a tensão no músculo aumenta com rapidez (resposta dinâmica), mas diminuindo em fração de segundos para nível mais inferior de disparo de estado de repouso, que é quase diretamente proporcional à tensão sobre o músculo (resposta estática). Assim, os órgãos tendinosos de Golgi informam, de modo instantâneo, o sistema nervoso sobre o grau de tensão de cada pequeno segmento de cada músculo.

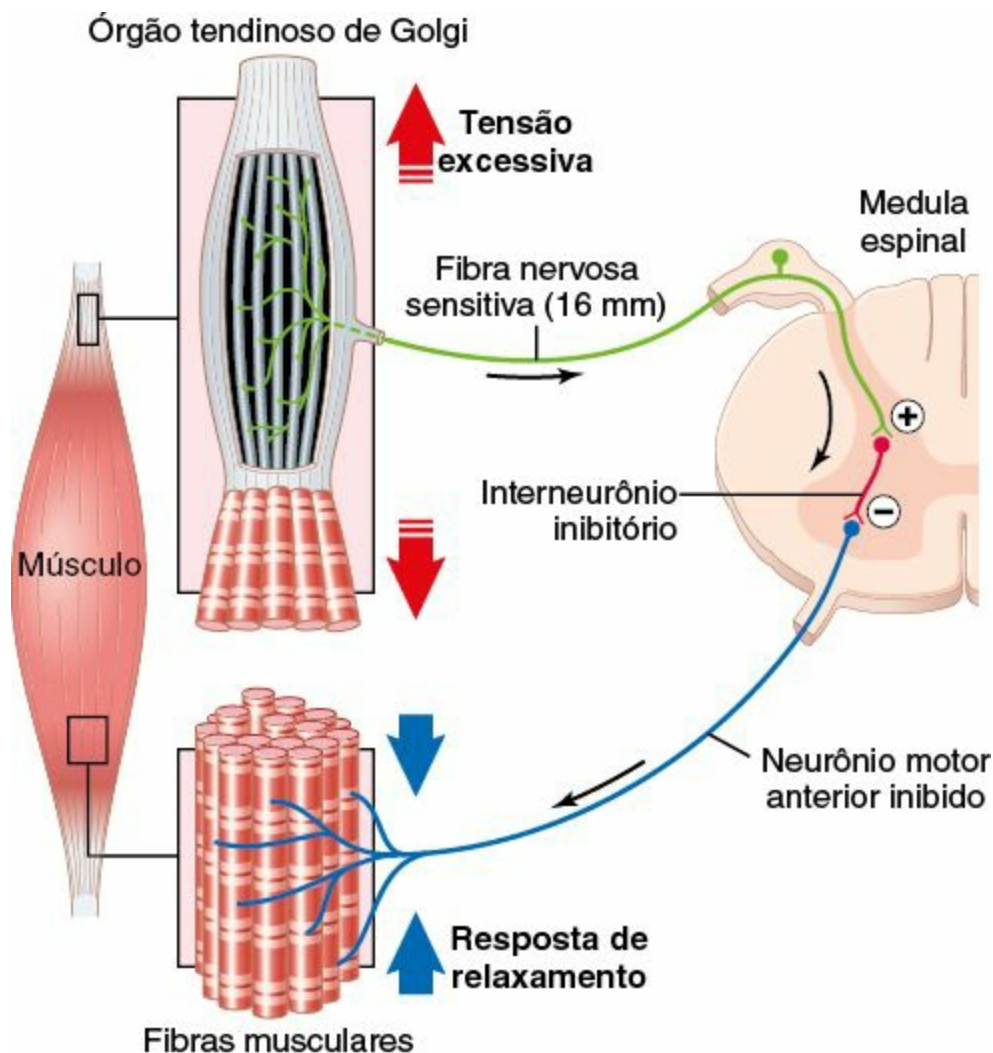



Figura 55-8. Reflexo no tendão de Golgi. Uma tensão excessiva do músculo estimula os receptores sensitivos no órgão tendinoso de Golgi. Os sinais dos receptores são transmitidos por meio de uma fibra nervosa aferente sensorial que excita um interneurônio inibitório na medula espinal, inibindo a atividade do neurônio motor anterior, provocando relaxamento

muscular e protegendo o músculo contra uma tensão excessiva.

Transmissão de Impulsos do Órgão Tendinoso para o Sistema Nervoso Central. Os sinais do órgão tendinoso são transmitidos por meio de fibras nervosas tipo Ib, de condução rápida e grande diâmetro de cerca de 16 micrômetros, apenas ligeiramente menores que as das terminações primárias do fuso muscular. Essas fibras, como as das terminações primárias do fuso, transmitem sinais para áreas da medula espinal e também após fazer sinapse no corno dorsal da medula espinal, por vias de fibras longas, tais como os tratos espinocerebelares, para o cerebelo, e, por outros tratos, para o córtex cerebral. O sinal local da medula espinal excita interneurônio *inibitório* único que inibe o neurônio motor anterior. Esse circuito local inibe diretamente o próprio músculo, sem afetar os músculos adjacentes. A relação entre os sinais para o encéfalo e a função do cerebelo e outras partes do encéfalo no controle muscular é discutida noCapítulo 57.

O Reflexo Tendinoso Evita uma Tensão Excessiva no Músculo. Quando os órgãos tendinosos de Golgi do tendão muscular são estimulados por aumento da tensão no músculo relacionado, os sinais são transmitidos para a medula espinal, produzindo os efeitos reflexos no respectivo músculo. Esse reflexo é inteiramente *inibitório*. Assim, tal reflexo é mecanismo de *feedback negativo* que impede o desenvolvimento de tensão excessiva do músculo.

Quando a tensão no músculo e, portanto, do tendão fica extrema, o efeito inibitório do órgão tendinoso pode ser tão grande que leva à reação rápida na medula espinal, que causa o relaxamento instantâneo de todo o músculo. Esse efeito é chamado *reação de alongamento*; provavelmente, é mecanismo de proteção para prevenir o rompimento do músculo ou a separação do tendão de seus ligamentos ao osso.

Possível Função do Reflexo Tendinoso na Equalização da Força Contrátil entre as Fibras Musculares. Outra provável função do reflexo tendinoso de Golgi é a de equalizar as forças contráteis das diversas fibras musculares. Isto é, as fibras que exercem tensão excessiva são inibidas pelo reflexo, enquanto as que exercem muito pouca tensão ficam mais excitadas, devido à ausência da inibição reflexa. Esse fenômeno faz com que a carga do músculo se distribua por todas as fibras e previne a lesão em áreas isoladas do músculo, onde um número pequeno de fibras poderia ficar sobrecarregado.

Função dos Fusos Musculares e dos Órgãos Tendinosos de Golgi no Controle Motor pelos Centros Encefálicos Superiores

Embora tenhamos enfatizado a função dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi, no controle da função motora, pela medula espinal, esses dois órgãos sensoriais também informam os

centros superiores de controle motor das alterações instantâneas que ocorrem nos músculos. Por exemplo, o trato espinocerebelar dorsal conduz informação instantânea dos fusos musculares e dos órgãos tendinosos de Golgi diretamente para o cerebelo, com velocidades de condução próximas de 120 m/s, a condução mais rápida verificada em qualquer lugar do encéfalo e da medula espinal. Vias adicionais transmitem informações semelhantes para as regiões reticulares do tronco cerebral e, em menor extensão, para todas as áreas motoras do córtex cerebral. Como discutido nos Capítulos 56 e 57, a informação veiculada por esses receptores é fundamental para o controle por *feedback* dos sinais motores que se originam em todas essas áreas.

REFLEXO FLEXOR E REFLEXOS DE RETIRADA

No animal espinal ou descerebrado, quase todos os tipos de estímulos sensoriais cutâneos em um de seus membros, provavelmente, causarão a contração dos músculos flexores desse membro, com o afastamento do membro do objeto estimulador. Esse é chamado *reflexo flexor*.

O reflexo flexor, na sua forma clássica, é provocado mais fortemente pela estimulação das terminações para dor, tais como alfinetada, calor, ferimento e, por essa razão, ele é também chamado *reflexo nociceptivo* ou simplesmente *reflexo à dor*. A estimulação dos receptores para o tato pode também provocar reflexo flexor mais fraco e menos prolongado.

Se alguma parte do corpo, exceto os membros, é estimulada dolorosamente, essa parte de modo semelhante será *afastada do estímulo*, mas o reflexo pode não se restringir aos músculos flexores, embora seja basicamente o mesmo tipo de reflexo. Portanto, os vários padrões desses reflexos em diferentes áreas do corpo são chamados *reflexos de retirada*.

Mecanismo Neuronal do Reflexo Flexor. A parte esquerda da **Figura 55-9** mostra as vias neuronais para o reflexo flexor. Nesse caso, estímulo doloroso foi aplicado na mão; como resultado, os músculos flexores do braço foram excitados, afastando assim a mão do estímulo doloroso.

As vias que provocam o reflexo flexor não passam diretamente para os neurônios motores anteriores, mas primeiro passam pelo conjunto de interneurônios da medula espinal e apenas de forma secundária, para os neurônios motores. O circuito mais curto possível é a via de três ou quatro neurônios; entretanto, a maioria dos sinais do reflexo trafega por muitos neurônios e envolve os seguintes tipos básicos de circuitos: (1) circuitos divergentes para propagar o reflexo aos músculos necessários para a retirada; (2) circuitos para a inibição dos músculos antagonistas, chamados *circuitos de inibição recíproca*; (3) circuitos que promovem a *pós-descarga*, com duração de muitas frações de segundo, após o estimulo ter terminado.

A **Figura 55-10** mostra miograma típico de um músculo flexor durante um reflexo flexor. O reflexo flexor aparece, em poucos milissegundos, após o nervo relacionado à dor ter sido estimulado. Então,

nos próximos poucos segundos, o reflexo começa a entrar em *fadiga*, o que é característico de quase todos os reflexos integrativos complexos da medula espinal. Finalmente, após o estímulo ter terminado, a contração do músculo retorna ao nível basal; mas, devido à pós-descarga, essa contração leva muitos milissegundos para que ocorra. A duração da pós-descarga depende da intensidade do estímulo sensorial que provocou o reflexo; estímulo tátil fraco quase não provoca pós-descarga, enquanto o estímulo doloroso forte provoca pós-descarga que pode durar por 1 segundo ou mais.

A pós-descarga, que ocorre no reflexo flexor resulta, quase certamente, de ambos os tipos de circuitos de descargas repetitivas, como discutido no Capítulo 47. Estudos eletrofisiológicos indicam que a pós-descarga imediata, com a duração de 6 a 8 milissegundos, é resultado do disparo repetitivo dos interneurônios excitados. A pós-descarga que ocorre, após estímulo doloroso forte também é quase um resultado de vias recorrentes que iniciam a oscilação nos circuitos de interneurônios reverberantes. Esses, por sua vez, transmitem impulsos para os neurônios motores anteriores, algumas vezes, por vários segundos, após o sinal sensorial ter terminado.

Assim, o reflexo flexor é organizado apropriadamente para retirar (afastar) a parte do corpo irritada ou dolorida pelo estímulo. Além disso, devido à pós-descarga, o reflexo pode manter a parte irritada distante do estímulo por 0,1 a 3 segundos, após a irritação ter terminado. Durante esse tempo, outros reflexos e ações do sistema nervoso central podem mover todo o corpo para longe do estímulo doloroso.

INIBIÇÃO RECÍPROCA

Inibido
Excitado
Estímulo doloroso na mão
Circuito polissináptico
Excitado
Inibido
REFLEXO FLEXOR
REFLEXO EXTENSOR CRUZADO

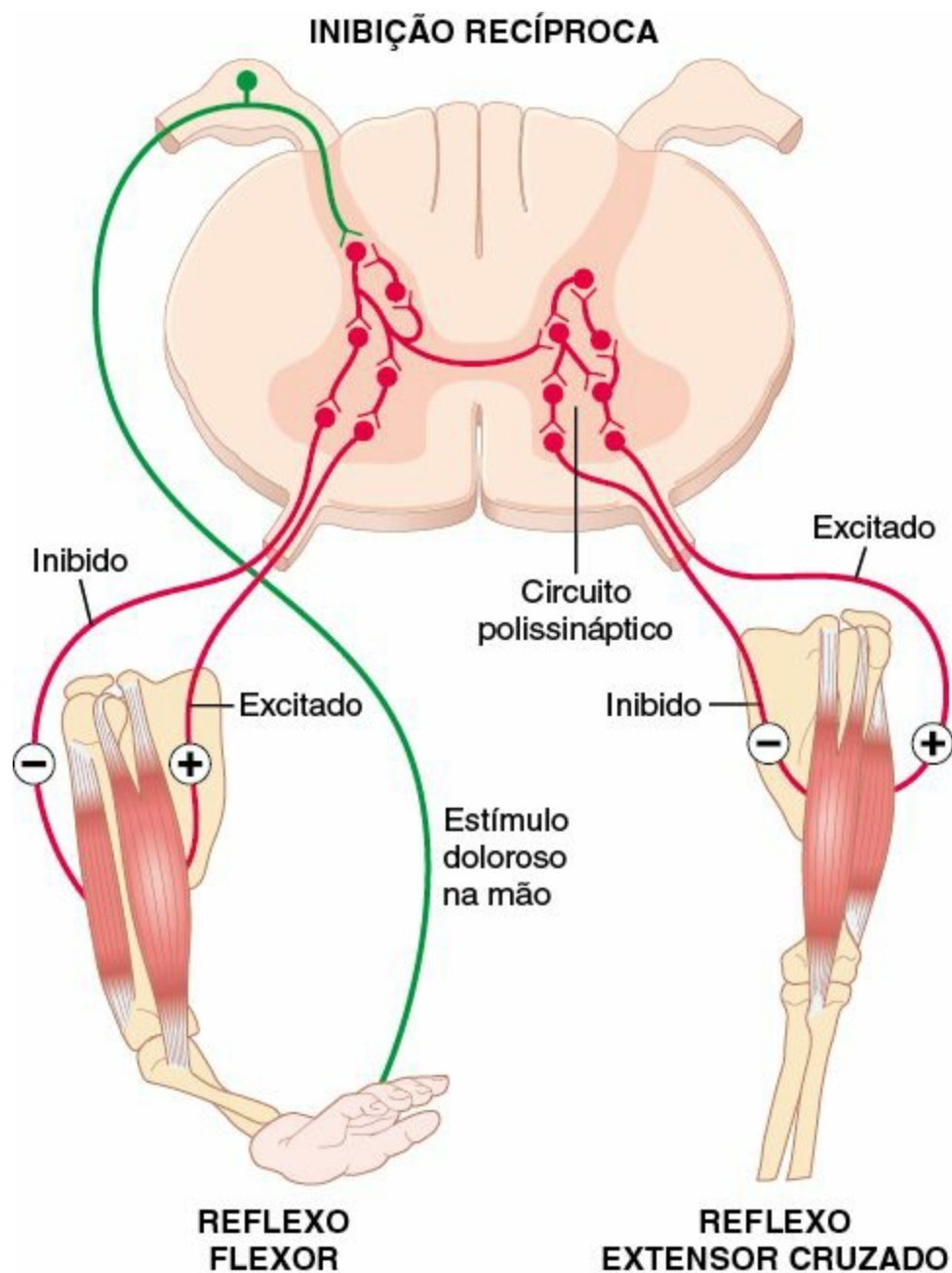



Figura 55-9. Reflexo flexor, reflexo extensor cruzado e inibição recíproca.

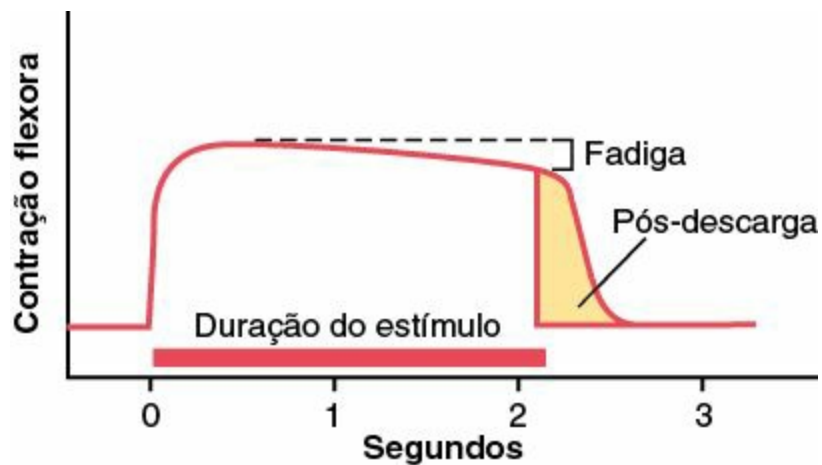



Figura 55-10. Miograma do reflexo flexor mostrando o início rápido do reflexo, um intervalo de fadiga, e, finalmente, a pós-descarga que ocorre após o término do estímulo.

Padrão de Retirada Durante o Reflexo Tensor. O padrão de retirada do reflexo flexor,

quando provocado, depende do nervo sensorial que é estimulado. Assim, o estímulo doloroso na face interna do braço provoca a contração dos músculos flexores do braço e também a contração dos músculos abdutores, empurrando o braço para fora. Em outras palavras, os centros integrativos da medula espinal induzem a contração dos músculos que podem mais efetivamente remover a parte dolorida do corpo para longe do objeto que causa dor. Embora esse princípio se aplique a qualquer parte do corpo, ele é especialmente aplicável aos membros, devido aos seus reflexos flexores muito desenvolvidos.

REFLEXO EXTENSOR CRUZADO

Aproximadamente, 0,2 a 0,5 segundo após o estímulo provocar reflexo flexor no membro, o membro oposto começa a se estender. Esse reflexo é chamado *reflexo extensor cruzado*. A extensão do membro oposto pode empurrar todo o corpo para longe do objeto, que causa o estímulo doloroso no membro retirado.

Mecanismo Neuronal do Reflexo Extensor Cruzado. A parte direita da **Figura 55-9** mostra o circuito neuronal responsável pelo reflexo extensor cruzado, demonstrando que os sinais dos nervos sensoriais cruzam para o lado oposto da medula espinal para excitar os músculos extensores. Uma vez que o reflexo extensor cruzado geralmente não se inicia antes de 200 a 500 milissegundos, após o início do estímulo doloroso inicial, certamente, muitos interneurônios estão envolvidos no circuito, entre os neurônios sensoriais aferentes e os neurônios motores do lado oposto da medula, responsáveis pela extensão cruzada. Após a remoção do estímulo doloroso, o reflexo extensor cruzado tem período mais longo de pós-descarga do que o reflexo flexor. Novamente, presume-se que essa pós-descarga prolongada seja o resultado de circuitos reverberantes entre interneurônios.

A **Figura 55-11** mostra miograma típico, registrado de músculo envolvido no reflexo extensor cruzado. Isso demonstra a latência, relativamente longa, antes de o reflexo se iniciar e a longa pós-descarga ao final do estímulo. A pós-descarga prolongada auxilia na manutenção da área dolorida do corpo afastada do objeto que causou a dor, até que outras reações do sistema nervoso afastem todo o corpo do estímulo.

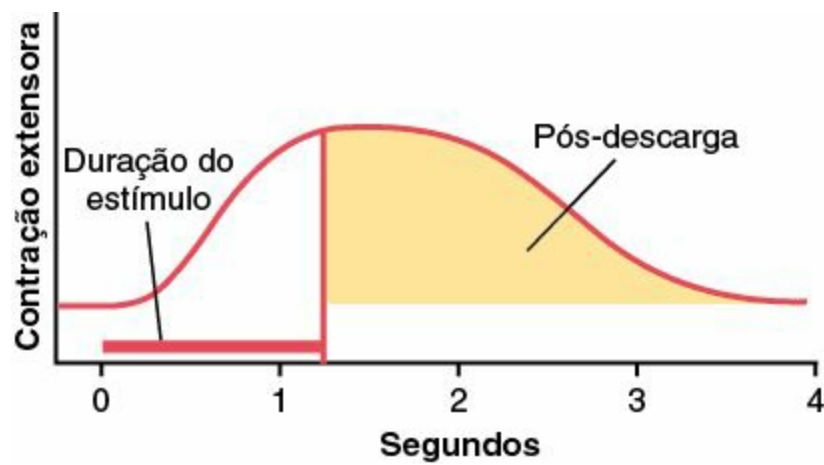



Figura 55-11. Miograma do reflexo extensor cruzado, mostrando o início lento, mas a pós-descarga prolongada.

INIBIÇÃO E INERVAÇÃO RECÍPROCAs

Salientamos, muitas vezes, que a excitação de grupo de músculos está em geral associada à inibição de outro grupo. Por exemplo, quando o reflexo de estiramento excita um músculo, este com frequência inibe simultaneamente os músculos antagonistas, que é o fenômeno de *inibição recíproca;* o circuito neuronal responsável por essa relação recíproca é chamado *inervação recíproca*. Da mesma forma, existem frequentemente relações recíprocas entre os músculos dos dois lados do corpo, como exemplificado pelos reflexos dos músculos extensor e flexor, descritos anteriormente.

A **Figura 55-12** mostra exemplo típico de inibição recíproca. Nesse caso, reflexo flexor moderado, mas prolongado, é provocado em membro do corpo; enquanto esse reflexo está ainda sendo provocado, reflexo flexor mais forte é induzido no membro equivalente do lado oposto do corpo. Esse reflexo mais forte envia sinais inibitórios recíprocos para o primeiro membro e reduz seu grau de flexão. Finalmente, a remoção do reflexo mais forte permite que o reflexo original reassuma sua intensidade prévia.

Figura 55-12. Miograma do reflexo flexor, mostrando a inibição recíproca causada por estímulo inibitório de reflexo flexor mais forte, no lado oposto do corpo.

REFLEXOS POSTURAIS E LOCOMOÇÃO

REFLEXOS POSTURAIS E LOCOMOTORES DA MEDULA ESPINAL

Reação de Suporte Positivo ou Sustentação Positiva. A pressão, no coxim plantar da pata de animal descerebrado, faz com que o membro se estenda contra a pressão aplicada no pé. De fato, esse reflexo é tão forte que, se um animal, meses após a transecção da medula espinal — isto é, quando os reflexos ficam exagerados —, é colocado sobre seus pés, o reflexo é em geral suficiente para enrijecer os membros de modo a suportar o peso do corpo. Esse reflexo é chamado *reação de suporte positivo* ou *reação de sustentação positiva*.

Essa reação de suporte positivo envolve circuito complexo nos interneurônios, semelhante aos circuitos responsáveis pelos reflexos flexor e extensor cruzado. O local da pressão no coxim do pé determina a direção na qual o membro se estenderá; a pressão de um lado causa a extensão nessa direção, efeito chamado *reação magnética*. Essa reação impede que o animal caia para esse lado.

Reflexos Espinais de "Endireitamento". Quando o animal espinal é deitado sobre um dos lados do corpo, ele fará movimentos não coordenados, tentando assumir a postura em pé. Este é chamado *reflexo espinal de endireitamento*. Tal reflexo demonstra que alguns reflexos relativamente complexos associados à postura são integrados na medula espinal. De fato, animal com a medula torácica transeccionada e bem cicatrizada, entre os níveis que dão origem à inervação dos membros anteriores e a dos membros posteriores, se pode ficar de pé, da posição deitada, e pode mesmo andar usando tanto suas patas posteriores quanto as anteriores. No caso de gambá com transecção semelhante da medula torácica, os movimentos de andar dos membros posteriores são apenas pouco diferentes dos de gambá normal — a diferença é que os movimentos de andar dos membros posteriores não são sincronizados com os dos membros anteriores.

MOVIMENTOS DE PASSO E DE MARCHA

Movimentos de Passo Rítmicos de um Só Membro. Movimentos de passos rítmicos são observados frequentemente nos membros de animais espinais. De fato, mesmo quando a porção lombar da medula espinal é separada do restante da medula e a secção longitudinal central é feita abaixo, para bloquear as conexões neuronais, entre os dois lados da medula e entre os dois membros, cada membro inferior ainda pode realizar funções de marcha individuais. A flexão para a frente do membro é seguida, em aproximadamente, 1 segundo, por extensão para trás. Então, ocorre nova flexão, e o ciclo é repetido muitas vezes.

Essa oscilação para trás e para frente, entre os músculos flexores e extensores, pode ocorrer mesmo após os nervos sensoriais terem sido cortados, e isso parece resultar em especial dos circuitos de inibição mutuamente recíprocos, dentro da matriz da medula espinal, oscilando entre os neurônios que controlam os músculos agonistas e os antagonistas.

Os sinais sensoriais dos coxins plantares e dos sensores de posição, em torno das articulações, têm papel importante no controle da pressão do pé e na frequência da marcha, quando é permitido que o pé ande sobre uma superfície. Realmente, o mecanismo espinal para o controle da marcha pode ser mesmo mais complexo. Por exemplo, se o topo do pé encontra obstrução, durante impulso para a frente, este será interrompido por certo tempo; então, em rápida sequência, o pé será erguido mais alto e seguirá para a frente, de modo a ser colocado sobre a obstrução. Esse é o *reflexo de tropeço*. Assim, a medula espinal é o controlador inteligente do andar.

Passeamento Recíproco dos Membros Opostos. Se a medula espinal lombar não for seccionada medialmente no sentido longitudinal, toda vez que a marcha ocorrer com um membro se projetando para a frente, o membro oposto, em geral, se moverá para trás. Esse efeito é resultado da inervação recíproca entre os dois membros.

Passeamento em Diagonal dos Quatro Membros — Reflexo da "Marcação de Tempo". Se o animal espinal bem cicatrizado (com transecção espinal cervical, acima da área dos membros anteriores na medula) é suspenso acima do chão e suas pernas ficarem pendentes, o estiramento dos membros pode, ocasionalmente, provocar os reflexos de marcha, envolvendo os quatro membros. Em geral, a marcha ocorre de forma diagonal entre os membros anteriores e posteriores. Essa resposta diagonal é outra manifestação da inervação recíproca, neste caso, envolvendo os membros anteriores e os posteriores. Esse andar com os quatro membros é chamado *reflexo de marcação de tempo*.

Reflexo de Galope. Outro tipo de reflexo que se desenvolve, por vezes, em animal espinal é o reflexo de galope, em que ambos os membros anteriores se movem para trás e, em harmonia, os membros posteriores movem-se para frente. Esse reflexo ocorre, em geral, quando estímulos de pressão ou de estiramento quase iguais são aplicados aos membros de ambos os lados do corpo ao mesmo tempo; estímulos diferentes provocam o reflexo de andar diagonal. Isso está de acordo com o padrão normal de andar e galopar, pois, no andar, somente o membro anterior e o membro posterior são estimulados ao mesmo tempo, o que predispõe o animal a continuar andando. Ao contrário, quando o animal bate no chão durante o galope, ambos os membros anteriores e ambos os membros posteriores são estimulados, quase igualmente, o que predispõe o animal a manter o galope e, portanto, continuar o padrão de movimento.

Reflexo de Coçar

Reflexo espinal, especialmente importante em alguns animais, é o reflexo de coçar, deflagrado pela *sensação de coceira* ou *cócega*. Esse reflexo envolve duas funções: (1) a *sensação de posição*, que possibilita que a pata encontre o local exato da irritação na superfície do corpo; e (2) o *movimento de vaivém de coçar*.

A *sensação de posição* do reflexo de coçar é função muito desenvolvida. Se uma pulga está se movimentando

em local bem anterior, como o ombro de animal espinal, a pata anterior pode ainda encontrar essa posição, embora 19 músculos no membro devam ser contraídos, simultaneamente, em padrão preciso para trazer a pata até a posição da pulga. Para tornar o reflexo ainda mais complexo, quando a pulga cruza a linha média, a primeira pata para de coçar e a pata oposta começa o movimento de vaivém de coçar e por fim encontra a pulga.

O *movimento de vaivém de coçar*, da mesma forma que os movimentos de marcha da locomoção, envolve os circuitos de inervação recíproca que causam a oscilação.

Reflexos Espinais Que Provocam Espasmo Muscular

Nos seres humanos, o espasmo muscular local é observado com frequência. Na maioria, se não em todos os casos, a causa do espasmo local é a dor localizada.

Espasmo Muscular Resultante de um Osso Quebrado. Tipo de espasmo clinicamente importante ocorre nos músculos que circundam o osso quebrado. Ele resulta de impulsos dolorosos, iniciados nas bordas quebradas do osso, o que faz com que os músculos que revestem a área se contraiam tonicamente. A injeção de anestésico local, nas bordas do osso, aliviando a dor, abrandam o espasmo; uma anestesia geral profunda, tal como a anestesia com éter, também alivia o espasmo.

Espasmo do Músculo Abdominal nas Pessoas com Peritonite. Outro tipo de espasmo local, causado por reflexos espinais, é o espasmo abdominal que resulta da irritação do peritônio parietal pela peritonite. Nesse caso, também, o alívio da dor, provocado pela peritonite, permite que o músculo espástico relaxe. O mesmo tipo de espasmo ocorre em geral durante operações cirúrgicas; por exemplo, durante as cirurgias abdominais, os impulsos das sensações de dor no peritônio parietal, na maioria das vezes, fazem com que os músculos abdominais se contraiam fortemente, algumas vezes empurrando os intestinos através do corte cirúrgico. Por isso, a anestesia profunda costuma ser necessária para as cirurgias intra-abdominais.

Cãibra Muscular. Outro tipo de espasmo local é a típica cãibra muscular. Qualquer fator irritante local ou anormalidade metabólica do músculo, como frio intenso, ausência de fluxo sanguíneo, ou excesso de exercício, pode provocar dor ou outros sinais sensoriais, transmitidos do músculo para a medula espinal que, por sua vez, causa a contração do músculo por *feedback* reflexo. Acredita-se que a contração estimule, adicionalmente, os mesmos receptores sensoriais, o que faz com que a medula espinal aumente a intensidade da contração. Assim, é desenvolvido *feedback* positivo; pequena irritação inicial induz mais e mais contração, até que resulte em cãibra muscular plena.

Reflexos Autônomos da Medula Espinal

Muitos tipos de reflexos autônomos segmentares são integrados na medula espinal, a maioria dos quais é discutida em outros Capítulos. Resumidamente, esses reflexos incluem: (1) alterações do tônus vascular, resultante de alterações do aquecimento local da pele (Capítulo 74); (2) transpiração que resulta do aquecimento localizado na superfície do corpo (Capítulo 74); (3) reflexos intestino-intestinais que controlam algumas funções motoras do intestino (Capítulo 63); (4) reflexos peritônio-intestinais que inibem a motilidade gastrointestinal, em resposta à irritação peritoneal (Capítulo 67); e (5) reflexos de evacuação do cólon (Capítulo 64) ou do esvaziamento da bexiga urinária (Capítulo 26). Além desses, todos os reflexos segmentares podem, algumas vezes, ser deflagrados simultaneamente na forma do chamado *reflexo em massa*, descrito a seguir.

Reflexo em Massa. Em animal espinal ou no ser humano, a medula espinal, algumas vezes, passa a ser rápida e excessivamente ativa, provocando descarga maciça em grandes porções da medula espinal. O estímulo mais comum que causa esse excesso de atividade é dor forte na pele ou o enchimento excessivo de víscera, tal como a distensão excessiva da bexiga ou do intestino. Independente do tipo de estímulo, o reflexo resultante, chamado *reflexo em massa*, envolve grandes porções ou mesmo toda a medula espinal. Os efeitos são (1) parte muito importante dos músculos esqueléticos do corpo que apresenta forte espasmo flexor; (2) haverá evacuação do cólon e esvaziamento vesical; (3) a pressão arterial aumenta geralmente para valores máximos, chegando à pressão sistólica, algumas vezes, a valores bem acima de 200 mmHg; e (4) grandes áreas do corpo irrompem

em uma sudorese intensa.

Devido ao fato de que o reflexo em massa pode durar por minutos, ele provavelmente resulta da ativação de grande número de circuitos reverberantes que excitam em conjunto grandes áreas da medula espinal. Isso se assemelha aos mecanismos de convulsões epiléticas, que envolvem circuitos reverberantes existentes no encéfalo, em vez de na medula espinal.

Transecção da Medula Espinal e Choque Espinal

Quando a medula espinal é, de modo abrupto, transeccionada nos níveis cervicais altos, de início, praticamente todas as funções da medula espinal, incluindo os reflexos espinais, ficam imediatamente diminuídas, até o ponto de quase total silêncio, reação chamada *choque espinal*. O motivo dessa reação é que a atividade normal dos neurônios da medula espinal depende, em grande parte, da excitação tônica contínua pelas descargas das fibras nervosas que entram na medula provenientes dos centros superiores, em particular as descargas transmitidas pelos tratos reticuloespinal, vestibuloespinal e corticoespinal.

Os neurônios espinais retomam sua excitabilidade após algumas horas ou algumas semanas. Esse fenômeno parece ser característica natural dos neurônios em qualquer parte do sistema nervoso — isto é, após perda de sua fonte de impulsos excitatórios, eles aumentam sua própria excitabilidade, compensando, ainda que parcialmente, a perda. Na maioria dos não primatas, a excitabilidade dos centros espinais retorna praticamente ao normal em cerca de algumas horas ou até 1 dia, mas nos seres humanos o retorno costuma ser atrasado por muitas semanas e, às vezes, nunca ocorre; por sua vez, ocasionalmente, a recuperação é excessiva, resultando em hiperexcitabilidade de algumas ou de todas as funções da medula espinal.

Algumas das funções espinais especificamente afetadas durante ou após o choque espinal são as seguintes:

1. No início do choque espinal, a pressão arterial cai quase instantânea e drasticamente — às vezes, a pressões tão baixas como 40 mmHg — demonstrando assim que a atividade do sistema nervoso simpático fica quase completamente bloqueada. A pressão arterial, o mais das vezes, retorna ao normal em poucos dias, mesmo nos seres humanos.
2. Todos os reflexos musculares esqueléticos de integração espinal são bloqueados, durante os estágios iniciais do choque espinal. Em animais inferiores, são necessárias algumas horas ou alguns dias para que esses reflexos retornem ao normal; nos seres humanos, às vezes, são necessários de 2 semanas a alguns meses. Tanto em animais, como nos seres humanos, alguns reflexos acabam ficando hiperexcitáveis, particularmente, se apenas algumas poucas vias excitatórias descendentes permanecerem intactas, enquanto o restante da medula foi transeccionado. Os primeiros reflexos a retornar são os de estiramento, seguidos pelos reflexos progressivamente mais complexos: reflexos flexores, reflexos antigravitacionais posturais e remanescentes dos reflexos de marcha.
3. Os reflexos sacrais, para o controle da evacuação do cólon e esvaziamento da bexiga, são suprimidos nos seres humanos nas primeiras semanas após a transecção da medula; mas, na maioria dos casos, eles acabam retornando. Esses efeitos são discutidos nos Capítulos 26 e 67.

Bibliografia

Alvarez FJ, Benito-Gonzalez A, Siembab VC: Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. Ann N Y Acad Sci 1279:22, 2013.

de Groat WC, Wickens C: Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. Acta Physiol (Oxf) 207:66, 2013.

Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. Nat Rev Neurosci 3:781, 2002.

Dietz V, Fouad K: Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. Brain 137:654, 2014.

Duysens J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. Physiol Rev 80:83,

2000.

Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. Physiol Rev 80:615, 2000.

Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.

Hubli M, Bolliger M, Dietz V: Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 49:582, 2011.

Jankowska E, Hammar I: Interactions between spinal interneurons and ventral spinocerebellar tract neurons. J Physiol 591:5445, 2013.

Kiehn O: Development and functional organization of spinal locomotor circuits. Curr Opin Neurobiol 21:100, 2011.

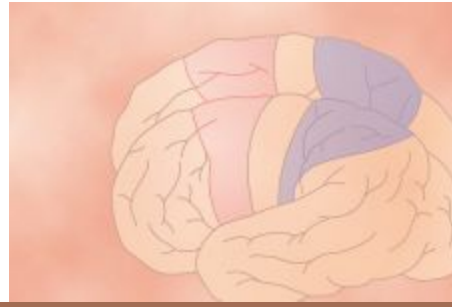
Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurones: normal and dystonic control. J Physiol 586:1247, 2008.

Prochazka A, Ellaway P: Sensory systems in the control of movement. Compr Physiol 2:2615, 2012.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.

Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. Physiology (Bethesda) 24:127, 2009.

CAPÍTULO 56

Controle Cortical e do Tronco Cerebral da Função Motora

A maioria dos movimentos "voluntários" iniciados pelo córtex cerebral é produzida quando o córtex ativa "padrões" funcionais armazenados nas áreas cerebrais inferiores — medula, tronco cerebral, núcleos da base e cerebelo. Esses centros inferiores, por sua vez, enviam sinais de controle específicos para os músculos.

Para alguns tipos de movimentos, contudo, o córtex tem quase uma via direta, dirigida para os neurônios motores anteriores da medula, sobrepondo-se a alguns centros no caminho. Isso é especialmente verdade para o controle dos movimentos finos e com a destreza das mãos e dos dedos. Este Capítulo e o Capítulo 57 explicam a inter-relação entre diferentes áreas motoras do cérebro e da medula espinal, para proporcionar a síntese global da função motora voluntária.

CÓRTEX MOTOR E TRATO CORTICOESPINAL

A **Figura 56-1** mostra algumas áreas funcionais do córtex cerebral. Anterior ao sulco cortical central, ocupando aproximadamente o terço posterior dos lobos frontais, fica o *córtex motor*. Posterior ao sulco central, existe o *córtex somatossensorial* (área discutida com detalhes em Capítulos anteriores), que envia ao córtex motor muitos dos sinais que iniciam as atividades motoras.

O córtex motor é dividido em três subáreas, cada uma das quais com sua própria representação topográfica de grupos musculares e de funções motoras específicas: (1) o *córtex motor primário*; (2) a *área pré-motora*; e (3) a *área motora suplementar*.

CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO

O córtex motor primário, mostrado na **Figura 56-1**, situa-se na primeira convolução dos lobos frontais, anterior ao sulco central. Começa lateralmente na fissura cerebral lateral, estende-se para cima até a parte mais alta do hemisfério cerebral e, então, mergulha na profundidade da fissura longitudinal. (Essa área é a mesma que a área 4, na classificação de Brodmann, das áreas corticais cerebrais mostradas na **Figura 48-5**.)

A **Figura 56-1** relaciona representações topográficas aproximadas das diferentes áreas musculares do corpo no córtex motor primário, começando com a região da face e da boca, perto da fissura de Sylvius; o braço e a área da mão, na parte média do córtex motor primário; o tronco, perto do ápice do cérebro; e as áreas da perna e do pé, na parte do córtex motor primário que mergulha na fissura longitudinal. Essa organização topográfica é mostrada de modo mais esquemático na **Figura 56-2**, que evidencia os graus de representação das diferentes áreas musculares, mapeadas por Penfield e Rasmussen. Esse mapeamento foi feito por estimulação elétrica das diferentes áreas do córtex motor, em pacientes humanos submetidos às neurocirurgias. Observe que mais da metade de todo o córtex motor primário está relacionada ao controle dos músculos das mãos e dos músculos da fala. A estimulação puntiforme nessas áreas motoras das mãos e da fala causa, em raras ocasiões, contração de um só músculo, embora mais frequentemente a estimulação contraia um grupo de músculos. Para expressar isso de outro modo, a excitação de um só neurônio do córtex motor, em geral excita um movimento específico e não um músculo específico. Para fazer isso, excita um "padrão" de músculos separados, cada um dos quais contribui com sua própria direção e força de movimento muscular.

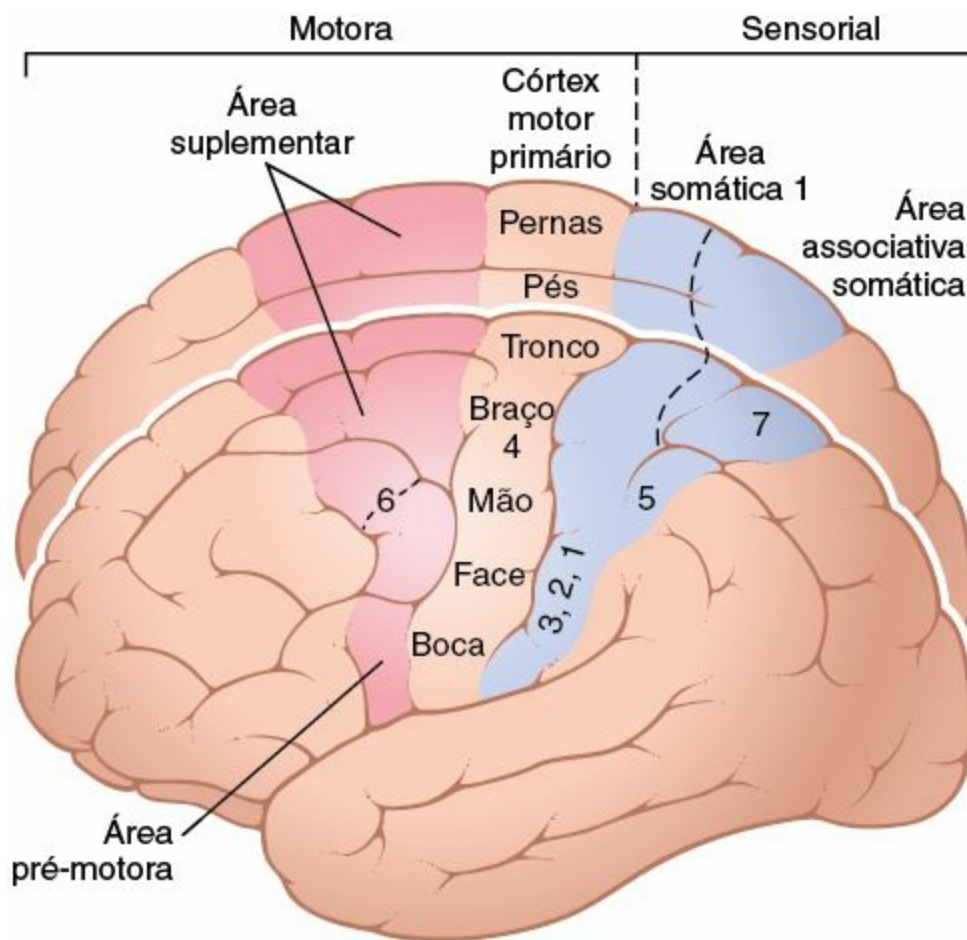
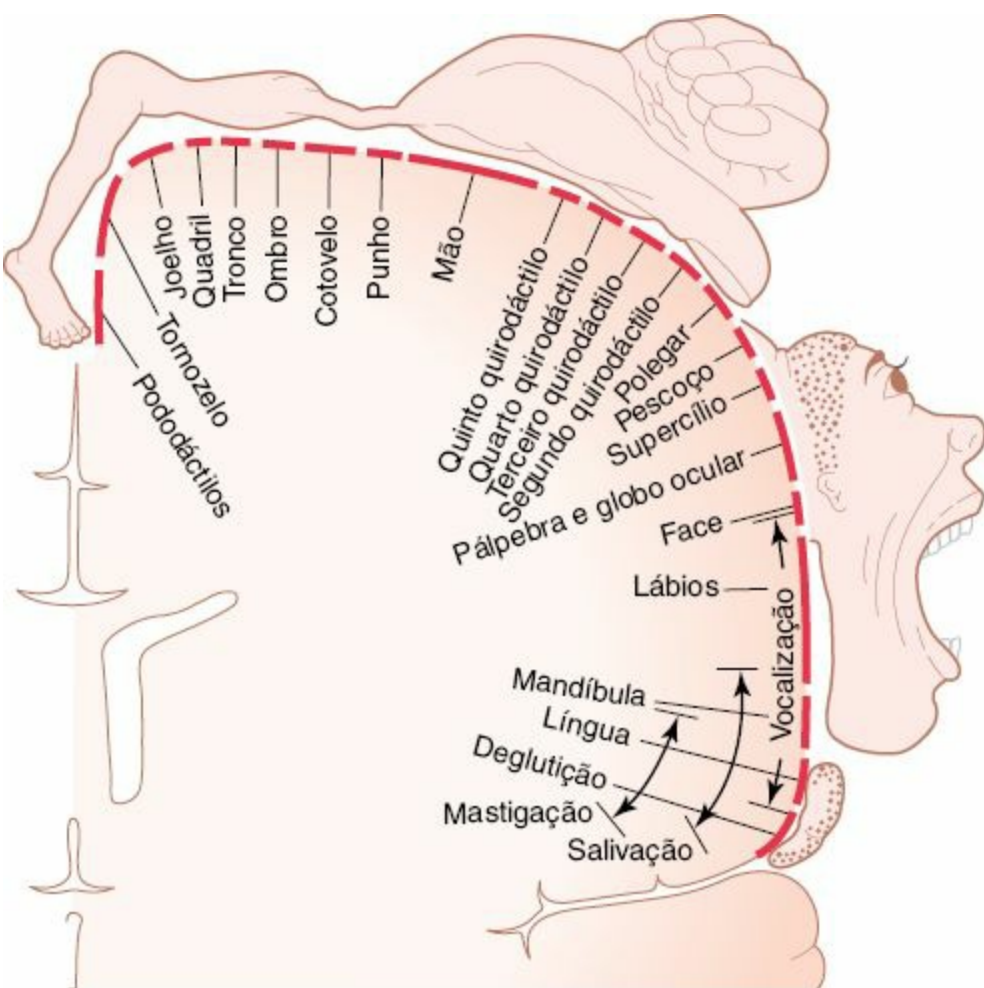



Figura 56-1. Áreas funcionais motoras e somatossensoriais do córtex cerebral. Os números *4, 5, 6* e *7* são as áreas corticais de Brodmann, como explicado no Capítulo 48.

Figura 56-2. Grau de representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor. *(Modificada de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1698.)*

ÁREA PRÉ-MOTORA

A área pré-motora, também mostrada na **Figura 56-1**, situa-se 1 a 3 centímetros anterior ao córtex motor primário. Estende-se para baixo, para a fissura de Sylvius e, para cima, na fissura longitudinal, onde tem contato com a área motora suplementar, cujas funções são semelhantes às da área pré-motora. A organização topográfica do córtex pré-motor é aproximadamente a mesma que a do córtex motor primário, com as áreas da boca e da face localizadas mais lateralmente; à medida que se vai em direção cranial, são encontradas as áreas da mão, do braço, do tronco e da perna.

Os sinais neurais gerados na área pré-motora causam "padrões" muito mais complexos de movimento do que os discretos padrões gerados no córtex motor primário. Por exemplo, o padrão pode ser a posição dos ombros e braços, de modo que as mãos fiquem orientadas apropriadamente para realizar tarefas específicas. Para obter esses resultados, a parte mais anterior da área pré-motora desenvolve primeiro uma "imagem motora" do movimento muscular total que deve ser realizado. Depois, no córtex pré-motor posterior, essa imagem excita cada padrão de atividade muscular sucessivo, necessário para atender à imagem. Essa parte posterior do córtex pré-motor envia seus sinais diretamente para o córtex motor primário, a fim de excitar músculos específicos ou, mais frequentemente, por meio dos núcleos da base e do tálamo de volta ao córtex motor primário.

Há uma classe especial de neurônios chamada *neurônios-espelho*; estes ficam ativos quando a pessoa executa tarefa motora específica ou quando ela observa a mesma tarefa executada por outros. Assim, a atividade desses neurônios "espelha" o comportamento de outra pessoa, como se o observador estivesse executando a tarefa motora específica. Os estudos de imageamento cerebral indicam que esses neurônios transformam representações sensoriais de ações que são ouvidas ou sentidas em representações motoras dessas ações. Muitos neurofisiologistas acreditam que esses neurônios-espelho podem ser importantes para entender as ações de outras pessoas e para aprender novas habilidades por imitação. Desse modo, o córtex pré-motor, os núcleos da base, o tálamo e o córtex motor primário constituem sistema global complexo para o controle de padrões complexos de atividade muscular coordenada.

ÁREA MOTORA SUPLEMENTAR

A área motora suplementar ainda tem outra organização topográfica para o controle da função motora. Ele se situa principalmente na fissura longitudinal, mas se estende por alguns centímetros até o córtex frontal superior. As contrações desencadeadas pela estimulação dessa área costumam ser bilaterais, e não unilaterais. Por exemplo, sua estimulação frequentemente leva a movimentos

bilaterais de agarrar, de modo simultâneo, com ambas as mãos; esses movimentos talvez sejam rudimentos das funções manuais necessárias para escalar lugares. Em geral, essa área funciona em conjunto com a área pré-motora para gerar movimentos responsáveis pela postura geral de todo o corpo, movimentos de fixação de diferentes segmentos do corpo, movimentos de posição da cabeça e dos olhos e assim por diante, como base para o controle motor mais fino dos braços e das mãos, pela área pré-motora e pelo córtex motor primário.

ALGUMAS ÁREAS ESPECIALIZADAS DO CONTROLE MOTOR ENCONTRADAS NO CÓRTEX MOTOR HUMANO

Algumas regiões motoras altamente especializadas, do córtex cerebral humano (mostradas na **Figura 56-3**), controlam funções motoras específicas. Essas regiões foram localizadas por estimulação elétrica ou por observação da perda da função motora, quando ocorrem lesões destrutivas em áreas corticais específicas. Nas seguintes seções são descritas algumas das regiões mais importantes.

Área de Broca (Área Motora da Fala). A **Figura 56-3** mostra a área pré-motora rotulada de "formação das palavras", situada imediatamente antes do córtex motor primário e acima da fissura lateral cerebral. Essa região é chamada *área de Broca*. A sua lesão não impede a pessoa de vocalizar, mas torna impossível para o indivíduo pronunciar palavras inteiras e expressões vocais isoladas sem coordenação ou palavra simples ocasional, como "não" ou "sim". Área cortical estreitamente associada também causa função respiratória apropriada; assim, a ativação respiratória das cordas vocais pode ocorrer simultaneamente com os movimentos da boca e da língua durante a fala. Por isso, as atividades neuronais pré-motoras relacionadas à fala são altamente complexas.

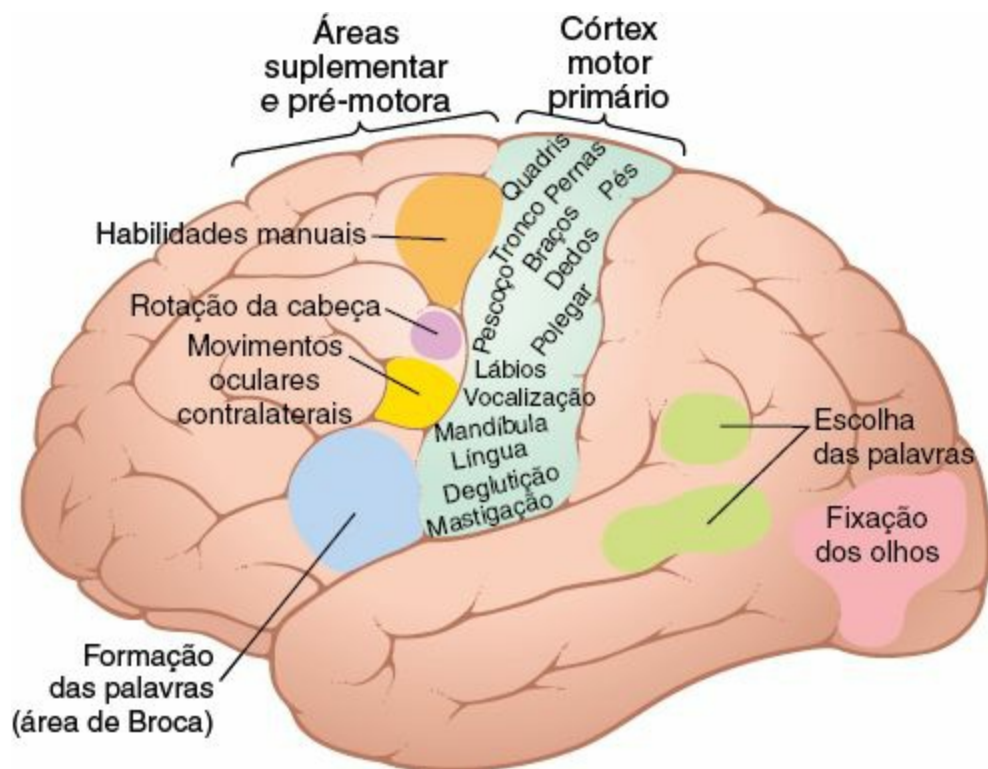



Figura 56-3. Representação dos diferentes músculos do corpo no córtex motor e localização de outras áreas corticais responsáveis por tipos específicos de movimentos motores.

Campo dos Movimentos Oculares "Voluntários". Na área pré-motora, imediatamente acima da área de Broca, fica o local para o controle dos movimentos oculares voluntários. A lesão dessa área impede o indivíduo de movimentar *voluntariamente* os olhos em direção aos diferentes objetos. Em lugar disso, os olhos tendem a travar involuntariamente sobre objetos específicos, efeito controlado por sinais do córtex visual occipital, como explicado no Capítulo 52. Essa área frontal também controla os movimentos das pálpebras, como o piscar.

Área de Rotação da Cabeça. Pouco mais acima, na área de associação motora, a estimulação elétrica desencadeia a rotação da cabeça. Essa área se associa estreitamente ao campo de movimentos oculares; ela direciona a cabeça em direção a diferentes objetos.

Área para Habilidades Manuais. Na área pré-motora, imediatamente anterior à área do córtex motor primário, relacionada às mãos e dedos, fica a região que é importante para "habilidades manuais". Isso significa que, quando tumores ou outras lesões causam destruição dessa área, os movimentos manuais ficam sem coordenação e sem propósito, patologia chamada *apraxia motora*.

TRANSMISSÃO DE SINAIS DO CÓRTEX MOTOR PARA OS MÚSCULOS

Os sinais motores são transmitidos diretamente do córtex para a medula espinal pelo *trato corticoespinal* e, de modo indireto, por múltiplas vias acessórias, que envolvem os *núcleos da base*, o *cerebelo* e vários *núcleos do tronco cerebral*. Em geral, as vias diretas estão mais relacionadas

aos movimentos discretos e detalhados, em especial dos segmentos distais das extremidades, particularmente das mãos e dos dedos.

Trato Corticoespinal (Piramidal)

A via de saída mais importante do córtex motor é o *trato corticoespinal*, também chamado *trato piramidal*, mostrado na **Figura 56-4**. O trato corticoespinal se origina em cerca de 30% das vezes do córtex motor primário, em 30% das áreas motoras suplementares e da área pré-motora e em 40% das áreas somatossensoriais posteriores ao sulco central.

Depois de sair do córtex, suas fibras passam pelo ramo posterior da cápsula interna (entre o núcleo caudado e o putâmen dos núcleos da base) e, depois, desce pelo tronco cerebral, formando as *pirâmides bulbares*. A maior parte das fibras piramidais, então, cruza na parte inferior do bulbo, para o lado oposto, e desce pelos *tratos corticoespinais laterais* da medula espinal, para, finalmente, terminarem, em sua maioria nos interneurônios das regiões intermediárias da substância cinzenta da medula; algumas fibras terminam em neurônios sensoriais de segunda ordem no corno dorsal, e pouquíssimas terminam diretamente, nos neurônios motores anteriores que causam a contração muscular.

Algumas das fibras não cruzam para o lado oposto no bulbo, mas passam ipsilateralmente, formando os *tratos corticoespinais ventrais* da medula espinal. Muitas, se não todas as fibras desse trato, acabam, por fim, cruzando para o lado oposto da medula, seja em regiões cervicais, seja na região torácica alta. Essas fibras podem estar relacionadas ao controle dos movimentos posturais bilaterais pelo córtex motor suplementar.

As fibras mais impressionantes no trato piramidal são a população de grandes fibras mielinizadas, com diâmetro médio de 16 micrômetros. Essas fibras se originam de *células piramidais gigantes*, as chamadas *células de Betz*, encontradas apenas no córtex motor primário. As células de Betz têm cerca de 60 micrômetros de diâmetro, e suas fibras transmitem impulsos nervosos para a medula espinal na velocidade de cerca de 70 m/s, a velocidade mais rápida de transmissão de qualquer sinal do cérebro à medula. Existem em torno de 34.000 dessas grandes fibras das células de Betz em cada trato corticoespinal. O número total de fibras em cada trato corticoespinal é de mais de um milhão, de modo que essas grandes fibras representam apenas 3% do total. Os outros 97% são, em sua maioria, fibras com menos de 4 micrômetros de diâmetro que conduzem sinais para o tônus basal para as áreas motoras da medula.

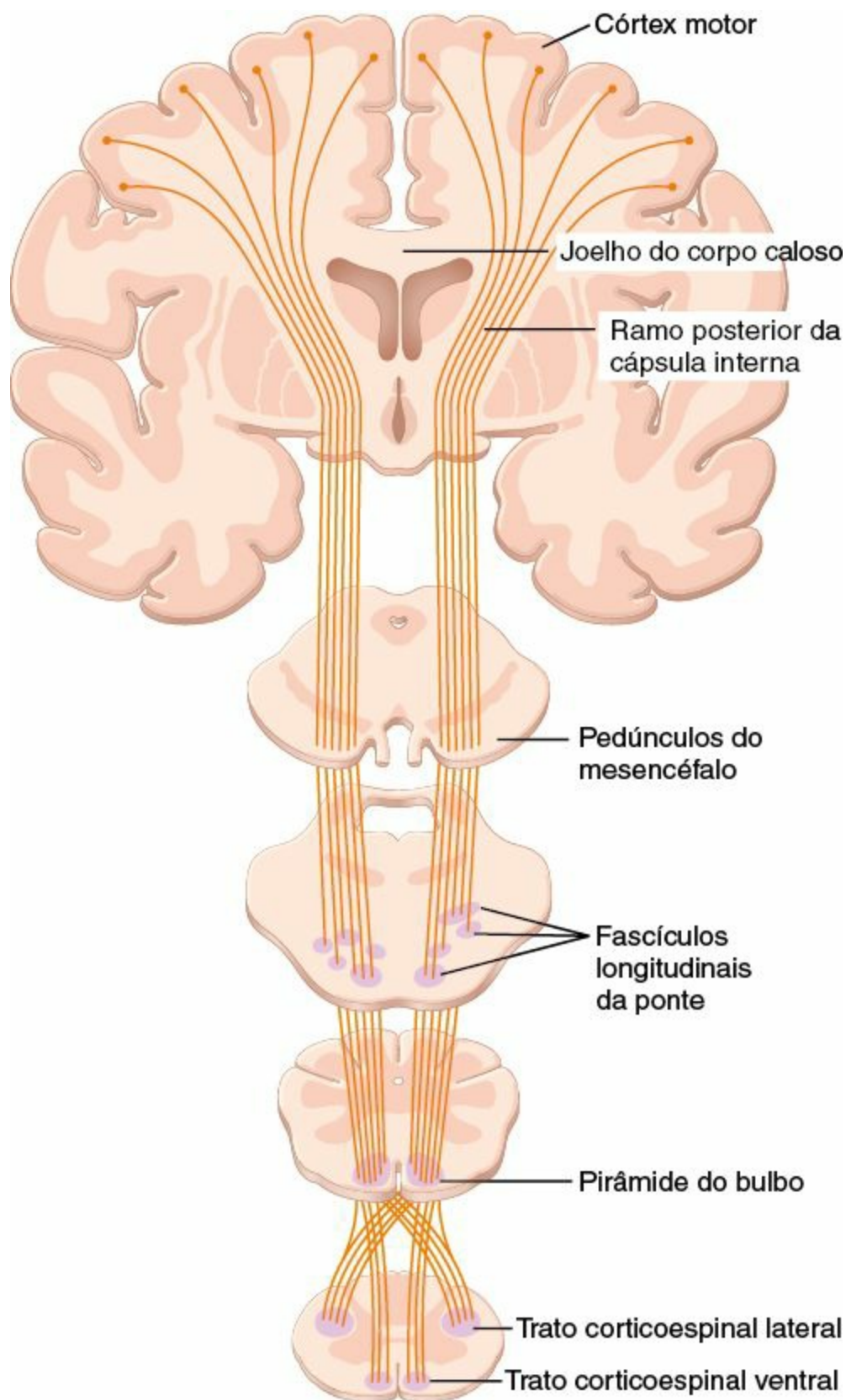



Figura 56-4. Trato piramidal corticoespinal. *(Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

Outras Vias de Fibras Provenientes do Córtex Motor. O córtex motor dá origem a grande número de fibras adicionais, principalmente delgadas, que vão para regiões subcorticais telencefálicas e do tronco cerebral, incluindo os seguintes:

1. Os axônios das células de Betz gigantes emitem colaterais curtos de volta ao córtex. Acredita-se que esses colaterais inibam regiões adjacentes do córtex, quando as células de Betz descarregam, tornando assim mais “nítidos” os limites do sinal excitatório.

2. Grande número de fibras se dirige do córtex motor para o *núcleo caudado* e o *putâmen*. Daí, vias adicionais se estendem para o tronco cerebral e a medula espinal, como discutido no próximo Capítulo, principalmente para controlar as contrações dos músculos posturais do corpo.

3. Número moderado de fibras motoras passa para os *núcleos rubros* do mesencéfalo. Desses núcleos, fibras adicionais descem para a medula espinal pelo *trato rubroespinal*.

4. Número moderado de fibras motoras se desvia para a *substância reticular* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral; daí, sinais vão para a medula por meio dos *tratos reticuloespinal* e *vestibuloespinal*, e outros vão para o cerebelo por meio dos *tratos reticulocerebelar* e *vestibulocerebelar*.

5. Grande número de fibras motoras faz sinapse em núcleos da ponte, que dão origem às *fibras pontocerebelares*, as quais carreiam sinais para os hemisférios cerebelares.

6. Colaterais também terminam nos *núcleos olivares inferiores* e, daí, *fibras olivocerebelares* secundárias transmitem sinais para múltiplas áreas do cerebelo.

Desse modo, os núcleos da base, o tronco cerebral e o cerebelo recebem fortes sinais motores do sistema corticoespinal todas as vezes que um sinal é transmitido à medula espinal para causar uma atividade motora.

Vias de Fibras Sensoriais Aferentes ao Córtex Motor

As funções do córtex motor são controladas, em grande parte, por sinais neurais do sistema somatossensorial, mas também, em certo grau, de outros sistemas sensoriais, como a audição e a visão. Uma vez recebida a informação sensorial, o córtex motor opera em associação aos núcleos da base e o cerebelo para dar seguimento apropriado ao curso da ação motora. As mais importantes vias aferentes do córtex motor são as -seguintes:

1. Fibras subcorticais de regiões adjacentes do córtex cerebral, especialmente de (a) áreas somatossensoriais do córtex parietal; (b) áreas adjacentes do córtex frontal anteriores ao córtex motor; e (c) córtices visual e auditivo.

2. Fibras subcorticais que chegam pelo corpo caloso, provenientes do hemisfério cerebral oposto. Essas fibras conectam áreas correspondentes dos córtices nos dois lados do cérebro.

3. Fibras somatossensoriais que chegam diretamente do complexo ventrobasal do tálamo. Retransmitem, em particular, sinais táteis cutâneos e sinais articulares e musculares da periferia do corpo.

4. Tratos dos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo que, por sua vez, recebem sinais do cerebelo e dos núcleos da base. Esses tratos fornecem os sinais necessários para a coordenação entre as funções de controle motor do córtex motor, dos núcleos da base e do cerebelo.

5. Fibras dos núcleos intralaminares do tálamo. Essas fibras controlam o nível geral de excitabilidade do córtex motor, do mesmo modo como controlam o nível geral de excitabilidade da maioria das outras regiões do córtex cerebral.

O NÚCLEO RUBRO SERVE COMO UMA VIA ALTERNATIVA PARA TRANSMITIR SINAIS CORTICAIS PARA A MEDULA ESPINAL

O *núcleo rubro*, localizado no mesencéfalo, funciona em estreita associação com o trato corticoespinal. Como mostrado na **Figura 56-5**, ele recebe grande número de fibras diretas do córtex motor primário, pelo *trato corticorrubral*, bem como colaterais do trato corticoespinal, quando atravessa o mesencéfalo. Essas fibras fazem sinapse na porção mais inferior do núcleo rubro, a *parte magnocelular*, que contém grandes neurônios com dimensões semelhantes às das células de Betz no córtex motor. Esses grandes neurônios então dão origem ao *trato rubroespinal*, que cruza para o lado

oposto na parte inferior do tronco cerebral, seguindo trajeto imediatamente adjacente e anterior ao trato corticoespinal, passando pelas colunas laterais da medula espinal.

As fibras rubroespinais terminam, em sua maioria, nos interneurônios das áreas intermediárias da substância cinzenta da medula, juntamente com fibras corticoespinais, mas algumas das fibras rubroespinais terminam diretamente nos neurônios motores do corno anterior, junto com algumas fibras corticoespinais. O núcleo rubro também tem conexões estreitas com o cerebelo, semelhantes às conexões entre o córtex motor e o cerebelo.

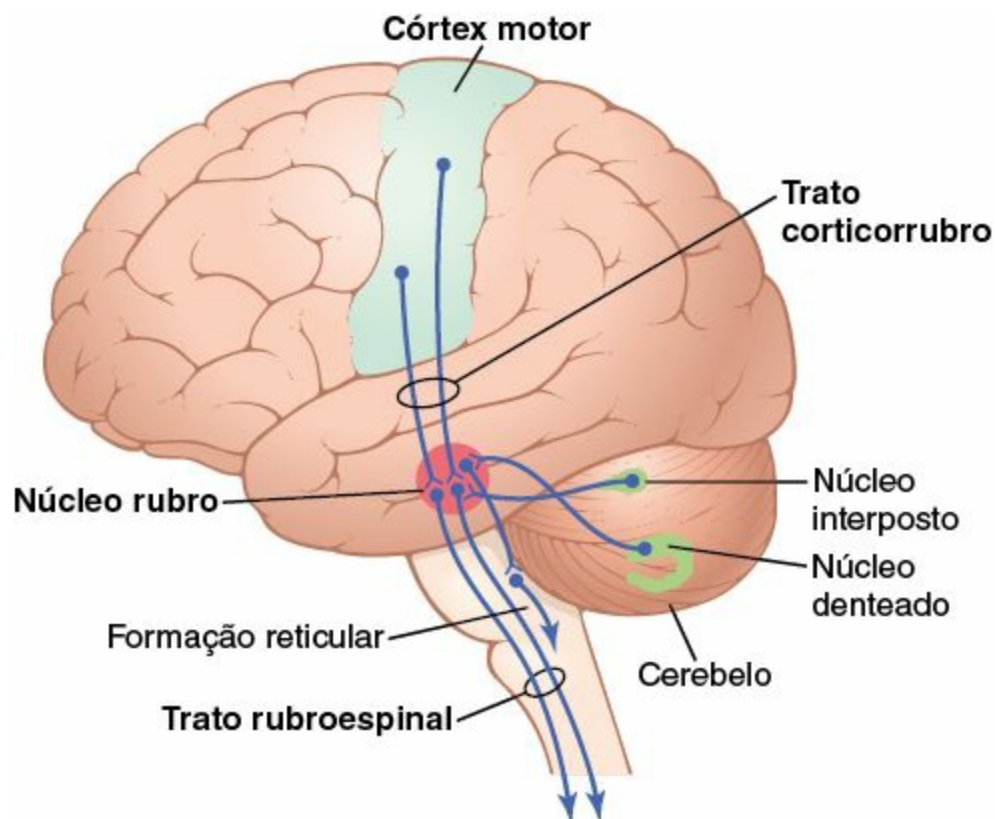



Figura 56-5. Via corticorrubroespinal para o controle motor, mostrando também a relação dessa via com o cerebelo.

Função do Sistema Corticorrubroespinal. A parte magnocelular do núcleo rubro tem representação somatográfica de todos os músculos do corpo, como acontece com o córtex motor. Portanto, a estimulação de ponto único, nessa parte do núcleo rubro causa contração de músculo isolado ou de pequeno grupo de músculos. No entanto, a precisão de representação dos diferentes músculos é muito menos desenvolvida neles do que no córtex motor, especialmente nos seres humanos, com núcleos rubros relativamente pequenos.

A via corticorrubroespinal serve como rota acessória para transmissão de sinais relativamente discretos do córtex motor para a medula espinal. Quando as fibras corticoespinais são destruídas, mas a via corticorrubroespinal fica intacta, ainda podem ocorrer alguns movimentos discretos, exceto os movimentos para controle fino dos dedos e mãos, que ficam consideravelmente comprometidos. Os movimentos do punho ainda podem ser funcionais, o que não é o caso quando a via corticorrubroespinal também é bloqueada.

Dessa forma, a via, pelo núcleo rubro para a medula espinal se associa ao sistema corticoespinal. Além disso, o trato rubroespinal se situa nas colunas laterais da medula espinal, juntamente com o trato corticoespinal lateral, e termina nos interneurônios e neurônios motores, que controlam os músculos mais distais das extremidades. Portanto, os tratos corticoespinais e rubroespinais são chamados *sistema motor lateral da medula,* distinguindo-se do sistema vestibulorreticuloespinal, situado, em grande proporção, na parte medial da medula, referido como *sistema motor medial da medula*, conforme será ainda discutido neste Capítulo.

Sistema "Extrapiramidal"

O termo *sistema motor extrapiramidal* tem sido utilizado nos círculos clínicos para denotar todas as partes do cérebro e do tronco cerebral que contribuem para o controle motor, mas que não fazem parte do sistema corticoespinal-piramidal direto. Essas partes incluem vias através dos gânglios da base, pela formação reticular do tronco cerebral, pelos núcleos vestibulares e, muitas vezes, pelo núcleo rubro. Esse grupo de áreas de controle motor é tão completamente inclusivo e diverso de áreas de controle motoras que é difícil atribuir funções neurofisiológicas específicas ao chamado sistema extrapiramidal como um todo. De fato, os sistemas piramidal e extrapiramidal são extensamente interligados e interagem para o controle dos movimentos. Por essas razões, o termo "extrapiramidal" está sendo cada vez menos usado na clínica e na fisiologia.

EXCITAÇÃO DAS ÁREAS DE CONTROLE MOTOR DA MEDULA ESPINAL PELO CÓRTEX MOTOR PRIMÁRIO E O NÚCLEO RUBRO

Disposição Colunar Vertical dos Neurônios no Córtex Motor. Nos Capítulos 48 e 52, destacamos que as células no córtex somatossensorial e no córtex visual são organizadas em *colunas verticais de células*. De modo semelhante, as células do córtex motor são organizadas em colunas verticais com diâmetro de fração de milímetro, tendo milhares de neurônios em cada coluna.

Cada coluna de células funciona como uma unidade, em geral, estimulando grupo de músculos sinérgicos, mas algumas vezes estimulando apenas um músculo. De igual modo, cada coluna tem seis camadas de células distintas, como ocorre em quase todo o córtex cerebral. Todas as células piramidais que dão origem às fibras corticoespinais se situam na quinta camada de células da superfície cortical. Os sinais das aferências entram todos por meio das camadas 2 a 4. E a sexta camada dá origem principalmente às fibras que se comunicam com outras regiões do córtex cerebral.

Função de Cada Coluna de Neurônios. Os neurônios de cada coluna operam como sistema de processamento integrativo, usando informações de múltiplas fontes de aferências para determinar a resposta de saída da coluna. Ademais, cada coluna pode funcionar como sistema de amplificação para estimular grande número de fibras piramidais, para o mesmo músculo ou para músculos sinérgicos, simultaneamente. Essa capacidade é importante, porque a estimulação de uma só célula piramidal quase nunca consegue excitar um músculo. Geralmente, 50 a 100 células piramidais precisam ser excitadas, simultaneamente ou em rápida sucessão para se obter a contração muscular

definitiva.

Sinais Dinâmicos e Estáticos São Transmitidos pelos Neurônios Piramidais. Se sinal forte for enviado ao músculo para causar contração rápida inicial, então, um sinal contínuo muito mais fraco pode manter a contração por longos períodos daí em diante. Esse processo é a maneira usual pela qual a excitação causa contrações musculares. Para proporcionar essa excitação, cada coluna de células excita duas populações de neurônios de células piramidais, uma chamada *neurônios dinâmicos*, e a outra, *neurônios estáticos*. Os neurônios dinâmicos são excitados em alta velocidade por curto período, no começo de uma contração, causando o *desenvolvimento da força* rápido inicial. Depois, os neurônios estáticos descarregam em frequência muito mais lenta, porém continuam a disparar nessa lenta faixa para *manter a força* de contração, enquanto for necessária a contração.

Os neurônios do núcleo rubro têm características dinâmicas e estáticas semelhantes, exceto que maior porcentagem de neurônios dinâmicos é encontrada no núcleo rubro e porcentagem maior de neurônios estáticos no córtex motor primário. Isso pode estar relacionado ao fato de que o núcleo rubro está aliado estreitamente ao cerebelo, que desempenha papel importante no início rápido da -contração muscular, como explicado no próximo Capítulo.

O Feedback Somatossensorial para o Córtex Motor Ajuda a Controlar a Precisão da Contração Muscular

Quando os sinais neurais do córtex motor causam contração muscular, sinais somatossensoriais percorrem de volta todo o caminho da região ativada do corpo, para os neurônios no córtex motor que estejam iniciando a ação. A maioria desses sinais somatossensoriais se origina em (1) fusos musculares; (2) órgãos tendinosos dos tendões musculares; ou (3) receptores táteis da pele que recobre os músculos. Esses sinais somáticos costumam causar aumento do *feedback* positivo da contração muscular pelo seguinte modo: no caso dos fusos musculares, se as fibras fusimotoras musculares nos fusos se contraírem mais que as grandes fibras musculoesqueléticas, as partes centrais dos fusos ficarão estiradas e, portanto, excitadas. Sinais desses fusos então retornam rapidamente às células piramidais, no córtex motor, para advertir que as grandes fibras musculares não se contraíram o suficiente. As células piramidais excitam ainda mais o músculo, ajudando sua contração a alcançar a contração dos fusos musculares. No caso dos receptores táteis, se a contração muscular causar compressão da pele contra um objeto, como a compressão dos dedos em torno do objeto agarrado, os sinais dos receptores da pele poderão, se necessário, causar ainda mais excitação dos músculos e, portanto, aumentar a firmeza do aperto da mão.

Estimulação dos Neurônios Motores Espinais

A **Figura 56-6** mostra corte transversal de segmento da medula espinal, demonstrando: (1) múltiplos tratos de controle motor e sensitivomotor que entram no segmento medular e (2) neurônio motor anterior representativo, no meio da substância cinzenta do corno anterior. O trato corticoespinal e o trato rubroespinal se situam nas partes dorsais das colunas brancas laterais. Suas fibras terminam principalmente em interneurônios na área intermediária da substância cinzenta medular.

Na intumescência cervical da medula, onde as mãos e os dedos são representados, grande número de fibras corticoespinais e rubroespinais também termina diretamente nos neurônios motores anteriores, permitindo, desse modo, a via direta do cérebro para ativar a contração muscular. Esse mecanismo corrobora o fato de que o córtex motor primário tem grau extremamente alto de representação, para o controle fino de ações da mão, dos dedos e do polegar.

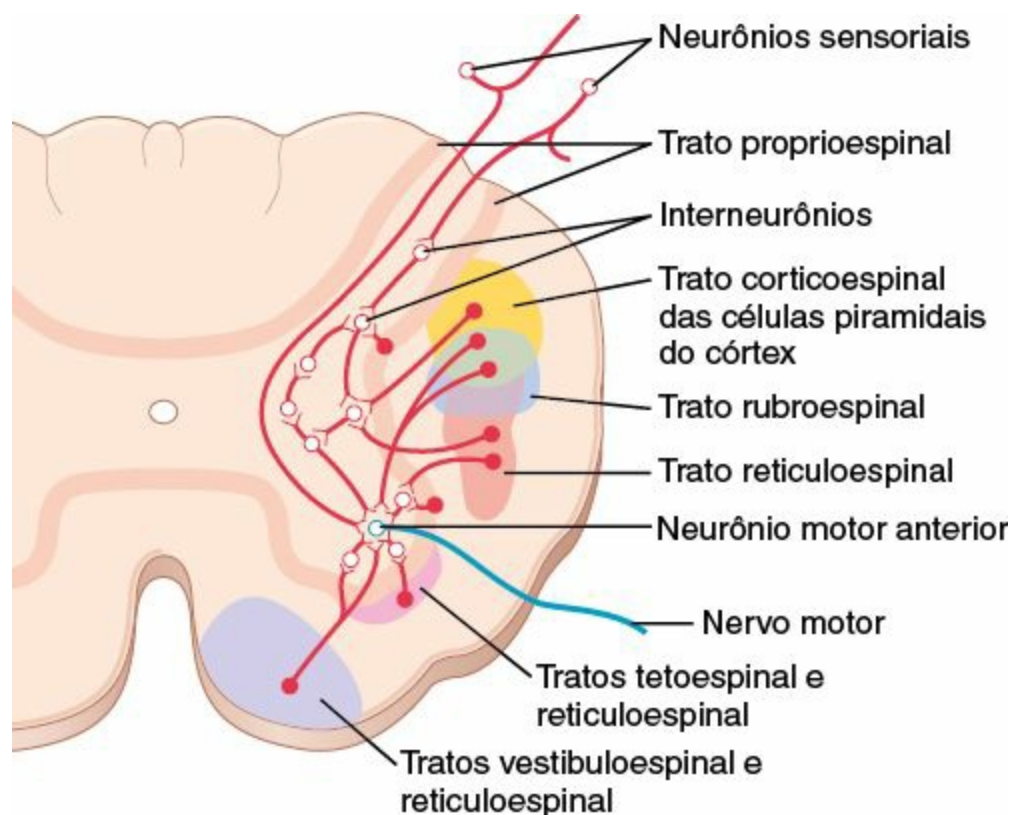



Figura 56-6. Convergência de diferentes vias de controle motor sobre os neurônios motores anteriores.

Padrões de Movimento Desencadeados pelos Centros da Medula Espinal. Do Capítulo 55, deve ser lembrado que a medula espinal pode fornecer certos padrões reflexos específicos de movimento, em resposta à estimulação sensorial. Muitos desses padrões também são importantes, quando os neurônios motores anteriores da medula são excitados por sinais cerebrais. Por exemplo, o reflexo de estiramento é funcional em todas as vezes, ajudando a abafar qualquer oscilação dos movimentos motores iniciados no cérebro e, provavelmente, também fornecendo pelo menos parte da força motora necessária para causar contrações musculares quando as fibras intrafusais dos fusos

musculares se contraem mais do que as grandes fibras musculoesqueléticas o fazem, desencadeando a estimulação reflexa do músculo, “servo-assistida”, além da estimulação direta pelas fibras corticoespinais.

De igual modo, quando o sinal cerebral excita o músculo, em geral não é necessário transmitir um sinal inverso para relaxar o músculo antagonista ao mesmo tempo; esse relaxamento é obtido pelo circuito de *inervação recíproca* que sempre está presente na medula para coordenar a função dos pares de músculos antagonistas.

Por fim, outros mecanismos reflexos medulares, como o de retirada, o de andar, o da marcha, o de coçar e os mecanismos posturais, podem ser ativados por sinais de “comando” de estruturas cerebrais. Desse modo, sinais de comando simples do cérebro podem iniciar muitas atividades motoras normais, particularmente, para funções como andar e a produção de atitudes posturais do corpo.

Efeito das Lesões no Córtex Motor ou na Via Corticoespinal — O “Acidente Vascular Cerebral”

O sistema de controle motor pode ser lesado pela anormalidade comum chamada “acidente vascular cerebral” ou, popularmente, “derrame”. Isso é causado por ruptura de vaso que sangra no cérebro ou por trombose de uma das artérias principais que irrigam o cérebro. Em qualquer dos casos, o resultado é a perda da irrigação para o córtex ou para o trato corticoespinal, no ponto em que atravessa a cápsula interna, entre o núcleo caudado e o putâmen. Da mesma maneira, foram realizados experimentos em animais para remover seletivamente diferentes partes do córtex motor.

Remoção do Córtex Motor Primário (Área Piramidal). A remoção de parte do córtex motor primário — a área que contém as células piramidais gigantes de Betz — ocasiona graus variáveis de paralisia dos músculos representados. Se o núcleo caudado subjacente e as áreas motoras pré-motora e motoras suplementares adjacentes não forem lesados, ainda poderão ocorrer movimentos posturais grosseiros e “fixação” de extremidades, mas acontece *perda do controle voluntário de movimentos discretos dos segmentos distais das extremidades, em particular das mãos e dos dedos*. Isso não significa que os músculos das mãos e dos dedos não possam se contrair; em lugar disso, a *capacidade de controlar os movimentos finos é o que se perde*. Partindo dessas observações, pode-se concluir que a área piramidal é essencial para o início voluntário dos movimentos finamente controlados, em especial das mãos e dos dedos.

Espasticidade Muscular Causada por Lesões Que Atinjam Grandes Áreas Adjacentes ao Córtex Motor. O córtex motor primário normalmente exerce efeito estimulador tônico e contínuo sobre os neurônios motores da medula espinal; quando esse efeito estimulador é removido, ocorre *hipotonia*. A maioria das lesões do córtex motor, sobretudo as causadas por *AVC*, envolve não apenas o córtex motor primário, mas também partes adjacentes do cérebro, como os núcleos da base. Nesses casos, quase invariavelmente, ocorre *espasmo muscular* nas áreas musculares afetadas no *lado oposto* do corpo (porque as vias motoras cruzam para o lado oposto). Esse espasmo resulta em especial da lesão de vias acessórias das partes não piramidais do córtex motor. Essas vias costumam inibir os núcleos motores vestibulares e reticulares do tronco cerebral. Quando esses núcleos perdem seu estado de inibição (*i. e.*, são “desinibidos”), ficam espontaneamente ativos e causam tônus espástico excessivo nos músculos envolvidos, como ainda discutiremos de maneira mais completa neste Capítulo. Essa espasticidade em geral acompanha o “AVC” no ser humano.

CONTROLE DAS FUNÇÕES MOTORAS PELO TRONCO CEREBRAL

O tronco cerebral é formado por *bulbo, ponte* e *mesencéfalo*. Por um lado, ele é a extensão da medula espinal na cavidade craniana, porque contém núcleos motores e sensoriais que realizam as funções motoras e sensoriais da face e da cabeça, do mesmo modo que a medula espinal é responsável por essas funções, para regiões do pescoço para baixo. Entretanto, por outro lado, o tronco cerebral é diretamente responsável por muitas funções especiais de controle, como as seguintes:

1. Controle da respiração.
2. Controle do sistema cardiovascular.
3. Controle parcial da função gastrointestinal.
4. Controle de muitos movimentos estereotipados do corpo.
5. Controle do equilíbrio.
6. Controle dos movimentos oculares.

Finalmente, o tronco cerebral serve como estação de passagem para “sinais de comando” dos centros neurais superiores. Nas seções a seguir, discutiremos o papel do tronco cerebral no controle do movimento corporal total e no equilíbrio. Especialmente importante para essas finalidades são os *núcleos reticulares* e os *núcleos vestibulares* do tronco cerebral.

SUSTENTAÇÃO DO CORPO CONTRA GRAVIDADE — PAPÉIS DOS NÚCLEOS RETICULARES E VESTIBULARES

A **Figura 56-7** mostra as localizações dos núcleos reticulares e vestibulares no tronco cerebral.

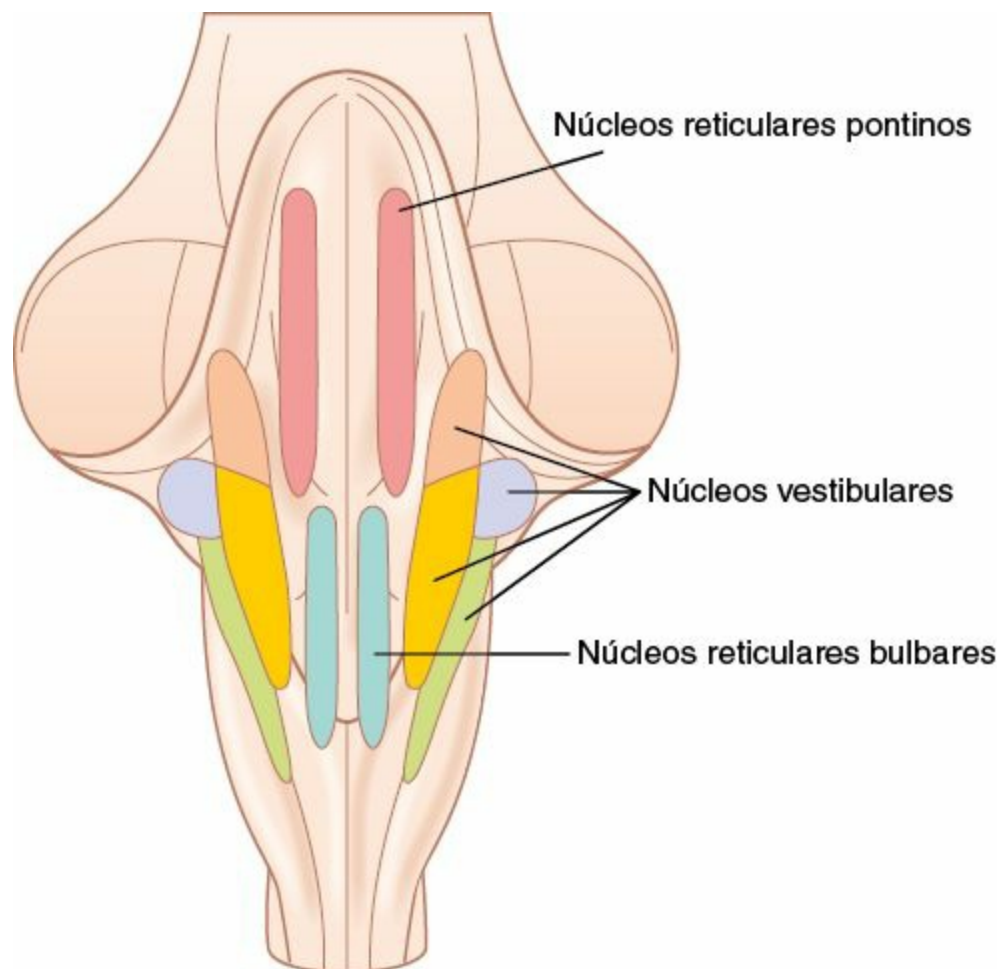



Figura 56-7. Localizações dos núcleos reticulares e vestibulares no tronco cerebral.

Antagonismo Excitatório-Inibitório Entre Núcleos Reticulares Pontinos e Bulbares

Os núcleos reticulares se dividem em dois grupos principais: (1) *núcleos reticulares pontinos*, localizados um pouco posterior e lateral à ponte, estendendo-se para o mesencéfalo; e (2) *núcleos reticulares bulbares*, que se estendem por todo o bulbo, situando-se ventral e medialmente perto da linha média. Esses dois grupos de núcleos funcionam, em particular, de maneira antagônica entre si, com os pontinos excitando os músculos antigravitários e os bulbares relaxando os mesmos músculos.

Sistema Reticular Pontino. Os núcleos reticulares pontinos transmitem sinais excitatórios descendentes para a medula espinal pelo *trato reticuloespinal pontino* na coluna anterior da medula, como mostrado na **Figura 56-8**. As fibras dessa via terminam nos neurônios motores anteriores mediais, responsáveis pela excitação dos músculos axiais do corpo, que sustentam o corpo contra a gravidade — isto é, os músculos da coluna vertebral (paravertebrais) e os músculos extensores das extremidades.

Os núcleos reticulares pontinos têm alto grau de excitabilidade natural. Ademais, recebem fortes sinais excitatórios dos núcleos vestibulares, bem como dos núcleos profundos do cerebelo. Portanto, quando o sistema excitatório pontino fica sem oposição pelo sistema reticular bulbar provoca

excitação tão poderosa dos músculos antigravitários em todo o corpo, que animais quadrúpedes, quando colocados na posição em pé, sustentam o corpo contra a gravidade sem qualquer sinal dos níveis mais altos do cérebro.

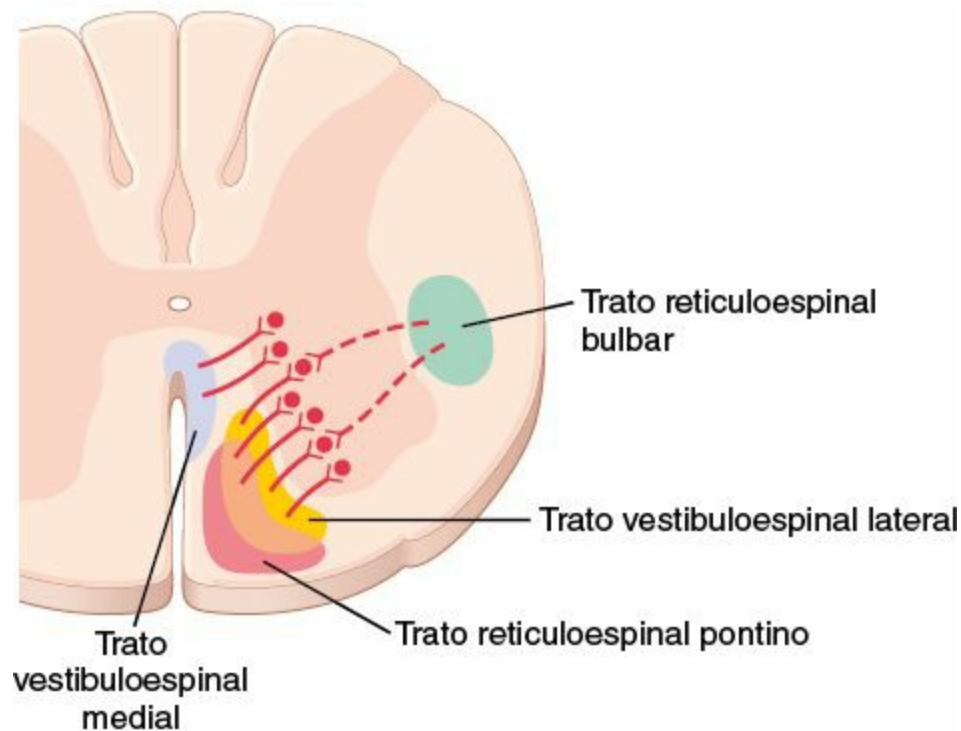



Figura 56-8. Tratos vestibuloespinal e reticuloespinal descendo pela medula espinal, para excitar (*linhas contínuas*) ou inibir (*linhas tracejadas*) os neurônios motores anteriores que controlam a musculatura axial do corpo.

Sistema Reticular Bulbar. Os núcleos reticulares bulbares transmitem sinais *inibitórios* para os mesmos neurônios motores anteriores antigravitários por meio de trato diferente, o *trato reticuloespinal bulbar*, localizado na coluna lateral da medula, como também é mostrado na **Figura 56-8**. Os núcleos reticulares bulbares recebem fortes colaterais de aferência: (1) do trato corticoespinal; (2) do trato rubroespinal; e (3) de outras vias motoras. Esses tratos e vias normalmente ativam o sistema inibitório reticular bulbar para contrabalançar os sinais excitatórios do sistema reticular pontino, assim, sob condições normais, os músculos corporais não ficam anormalmente tensos.

Ainda assim, alguns sinais de áreas superiores do encéfalo podem "desinibir" o sistema bulbar, quando se deseja excitar o sistema pontino para que o indivíduo fique em pé. Em outras ocasiões, a excitação do sistema reticular bulbar pode inibir músculos antigravitários em certas partes do corpo para permitir que essas partes realizem atividades motoras especiais. Os núcleos reticulares excitatórios e inibitórios formam sistema controlável, que é manipulado por sinais motores do córtex cerebral e de outras partes, provocando contrações musculares de fundo, necessárias para ficar em pé contra a gravidade e para inibir os grupos de músculos apropriados, conforme necessário, de modo que outras funções possam ser realizadas.

Papel dos Núcleos Vestibulares para Excitar os Músculos Antigravitários

Todos os *núcleos vestibulares*, mostrados na **Figura 56-7**, funcionam em associação com os núcleos reticulares pontinos para controlar os músculos antigravitários. Os núcleos vestibulares transmitem fortes sinais excitatórios para os músculos antigravitários por meio dos *tratos vestibuloespinais lateral* e *medial*, nas colunas anteriores da medula espinal, como mostrado na **Figura 56-8**. Sem essa sustentação dos núcleos vestibulares, o sistema reticular pontino perderia grande parte de sua excitação dos músculos antigravitários axiais.

O papel específico dos núcleos vestibulares, contudo, é o de controlar *seletivamente* os sinais excitatórios para os diferentes músculos antigravitários, de modo a manter o equilíbrio *em resposta a sinais do sistema vestibular*. Discutimos esse conceito mais completamente adiante no Capítulo.

O Animal Descerebrado Desenvolve Rigidez Espástica. Quando o tronco cerebral de animal é seccionado abaixo do nível médio do mesencéfalo, mas seus sistemas reticulares da ponte e do bulbo, bem como o sistema vestibular são deixados intactos, desenvolve-se a patologia chamada *rigidez de descerebração*. Essa rigidez não ocorre em todos os músculos do corpo, todavia, ocorre nos músculos antigravitários — os músculos do pescoço e do tronco e os extensores das patas.

A causa da rigidez de descerebração é o bloqueio da aferência normalmente intensa do córtex cerebral, dos núcleos rubros e dos núcleos da base para os núcleos reticulares bulbares. Na falta dessa aferência, o sistema inibidor reticular bulbar fica sem função; ocorre hiperatividade completa do sistema excitatório pontino e desenvolve-se rigidez. Veremos ainda que ocorrem outras causas de rigidez em outras doenças neuromotoras, especialmente nas lesões dos núcleos da base.

SENSAÇÕES VESTIBULARES E MANUTENÇÃO DO EQUILÍBRIO

SISTEMA VESTIBULAR

O sistema vestibular, mostrado na **Figura 56-9**, é o órgão sensorial para detectar sensações do equilíbrio. Encerrado em sistema de tubos e câmaras ósseos, com localização na parte petrosa do osso temporal, há o chamado *labirinto ósseo*. Dentro desse sistema estão tubos e câmaras membranosos, no chamado *labirinto membranoso*. Este consiste na parte funcional do sistema vestibular.

A parte superior da **Figura 56-9** mostra o labirinto membranoso. Ele é composto principalmente pela *cóclea* (ducto coclear); três *canais semicirculares*; e duas grandes câmaras, o *utrículo* e o *sáculo*. A cóclea é o principal órgão sensorial para a audição (Capítulo 53) e tem pouco a ver com o equilíbrio. No entanto, os *canais semicirculares*, o *utrículo* e o *sáculo* são todos partes integrantes

do mecanismo de equilíbrio.

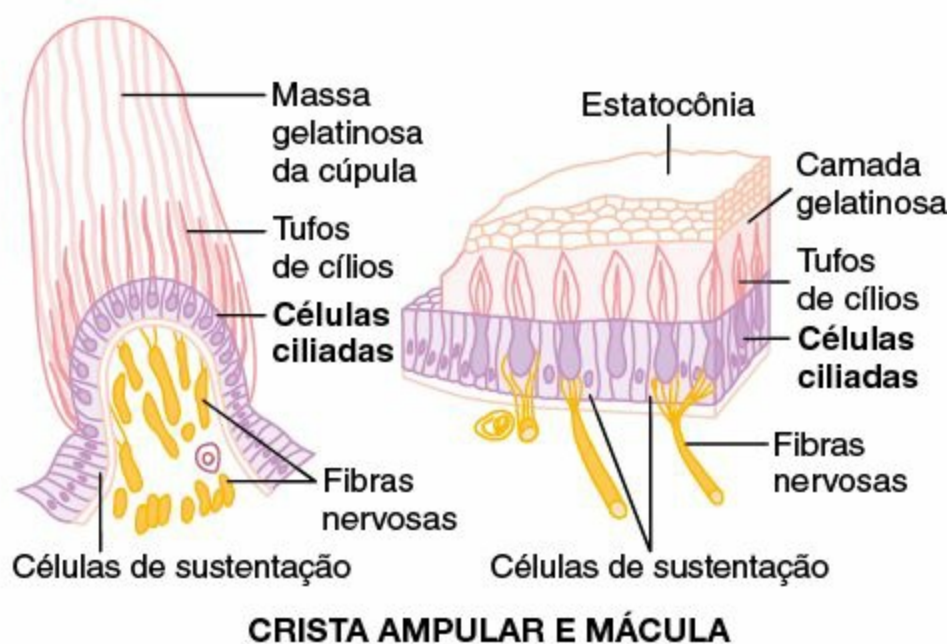
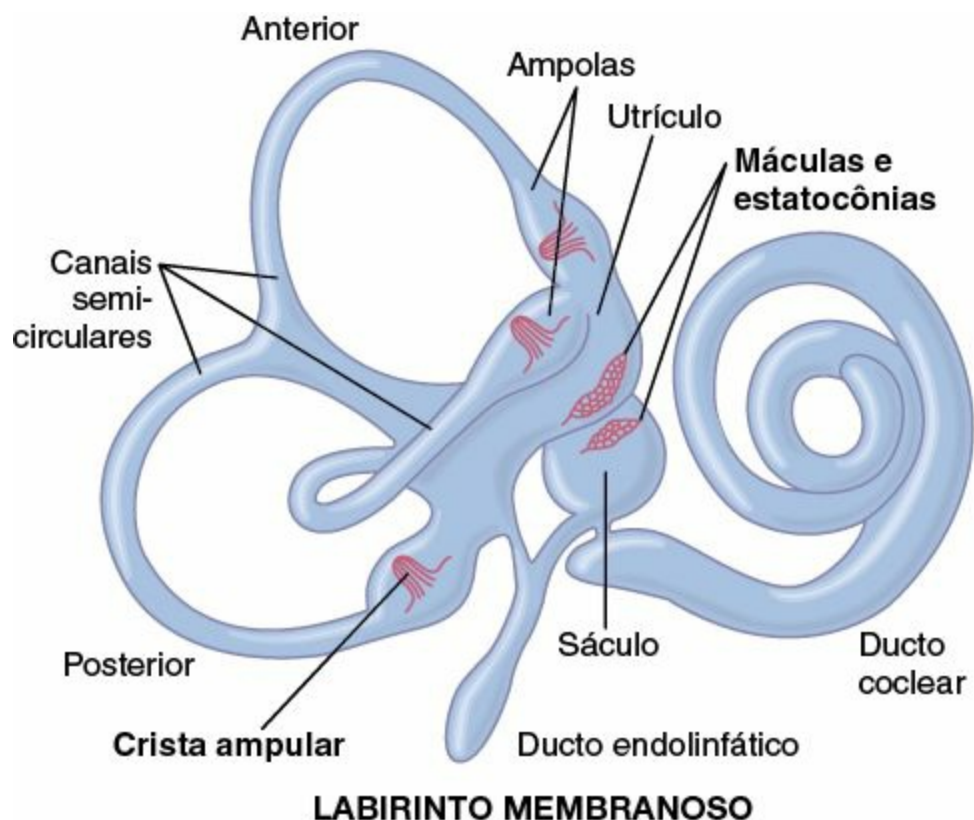



Figura 56-9. Labirinto membranoso e organização da crista ampular e da mácula.

"Máculas" — Órgãos Sensoriais do Utrículo e do Sáculo para Detectar a Orientação da Cabeça com Respeito à Gravidade. Localizada na superfície interna de cada utrículo e sáculo, mostrada no diagrama superior da **Figura 56-9**, existe pequena área sensorial discreta com 2 milímetros de diâmetro chamada *mácula*. A *mácula do utrículo* se situa em sua maior parte no *plano horizontal*, na superfície inferior do utrículo, e desempenha papel importante na determinação da

orientação da cabeça, quando ela está em posição ereta. Inversamente, a *mácula do sáculo* está localizada também, em sua maior parte, no *plano vertical* e sinaliza a orientação da cabeça, quando a pessoa está em decúbito.

Cada mácula é coberta por camada gelatinosa, onde ficam imersos muitos pequenos cristais de carbonato de cálcio, chamados *estatocônias*. Estão também na mácula milhares de *células ciliadas*, uma das quais é mostrada na **Figura 56-10**; elas projetam *cílios* para cima na camada gelatinosa. As bases e os lados das células ciliadas fazem sinapse com as terminações sensoriais do *nervo vestibular*.

As estatocônias calcificadas têm *gravidade específica* duas a três vezes maior que a gravidade do líquido e dos tecidos circunjacentes. O peso das estatocônias curva os cílios na direção da tração gravitacional.

Sensibilidade Direcional das Células Ciliadas — Cinocílio. Cada célula ciliada tem 50 a 70 pequenos cílios, chamados *estereocílios,* e mais um grande cílio, o *cinocílio*, como mostrado na **Figura 56-10**. O cinocílio sempre está localizado de um lado, e os estereocílios ficam cada vez mais curtos em direção ao outro lado da célula. Diminutas ligações filamentosas, quase invisíveis até ao microscópio eletrônico, unem a ponta de cada estereocílio ao próximo estereocílio mais longo e finalmente ao cinocílio.

Devido à presença dessas conexões, quando os estereocílios e o cinocílio se curvam na direção do cinocílio, os filamentos puxam, em sequência, os estereocílios, afastando-os do corpo celular. Esse movimento abre várias centenas de canais na membrana celular neuronal, em torno das bases dos estereocílios, e esses canais são capazes de conduzir grande número de íons positivos. Portanto, ocorre influxo considerável de íons positivos para o interior da célula de líquido endolinfático circunjacente, causando *despolarização da membrana do receptor*. Inversamente, a deformação do conjunto de estereocílios na direção oposta (de volta oposta ao cinocílio), reduz a tensão nas fixações; esse movimento fecha os canais iônicos, acarretando, assim, *hiperpolarização do receptor*.

Sob condições normais de repouso, as fibras nervosas que saem das células ciliadas transmitem continuamente impulsos nervosos na frequência de cerca de 100 por segundo. Quando os estereocílios se curvam em direção ao cinocílio, aumenta o tráfego de impulsos, muitas vezes para várias centenas por segundo; inversamente, a deformação dos cílios para longe do cinocílio diminui o tráfego de impulsos, muitas vezes o inibindo completamente. Portanto, à medida que muda a orientação da cabeça no espaço e o peso das estatocônias distorce os cílios, são transmitidos sinais apropriados para o sistema nervoso central controlar o equilíbrio.

Em cada mácula, cada uma das células ciliadas é orientada em direção diferente para que algumas delas sejam estimuladas, quando se deformam para trás, enquanto outras são estimuladas quando se deformam para um lado e assim por diante. Por conseguinte, ocorre padrão diferente de excitação nas

fibras nervosas maculares para cada orientação da cabeça no campo gravitacional. É esse “padrão” que notifica o sistema nervoso central sobre a orientação da cabeça no espaço.

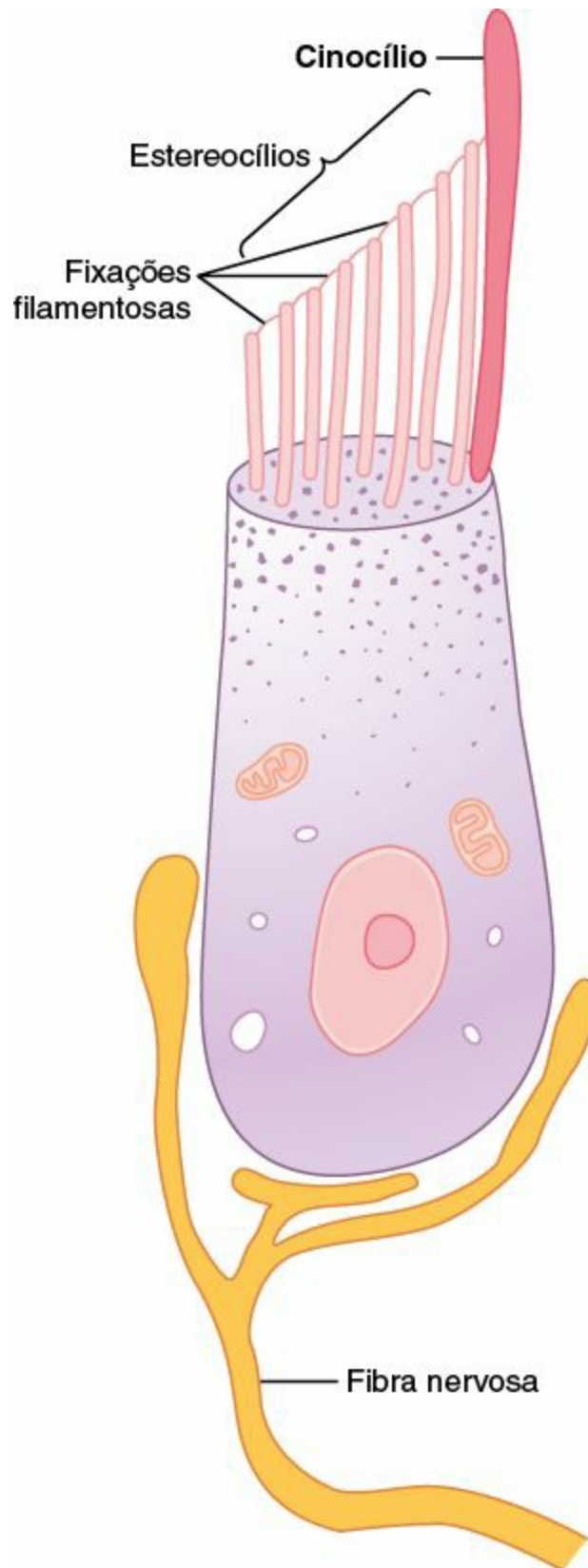



Figura 56-10. Célula ciliada do aparelho do equilíbrio e suas sinapses com o nervo vestibular.

Canais Semicirculares. Os três canais semicirculares em cada órgão vestibular, conhecidos como *canais semicirculares anterior, posterior* e *lateral* (*horizontal*), ficam dispostos em ângulos retos

entre si, de modo que representem todos os três planos no espaço. Quando a cabeça é curvada para frente por cerca de 30 graus, os canais semicirculares laterais ficam aproximadamente horizontais em relação à superfície da Terra; os canais anteriores estão nos planos verticais que se projetam *para frente e 45 graus para fora*, enquanto os canais posteriores estão nos planos verticais que se projetam *para trás e 45 graus para fora*.

Cada ducto semicircular tem alargamento em uma de suas extremidades, chamado *ampola*, e os canais e as ampolas ficam cheios do líquido chamado *endolinfa*. O fluxo desse líquido ao longo dos canais e de sua ampola excita o órgão sensorial da ampola da seguinte maneira: a **Figura 56-11** mostra em cada ampola pequena crista, chamada *crista ampular*. Na parte superior dessa crista, existe massa de tecido gelatinoso frouxo, a *cúpula*. Quando a cabeça da pessoa começa a girar em qualquer direção, a inércia do líquido em um ou mais dos canais semicirculares faz com que o líquido permaneça estacionário enquanto o canal semicircular gira com a cabeça. Esse processo faz com que o líquido flua do ducto para a ampola, deformando a cúpula para um lado, como mostrado pela posição da cúpula colorida na **Figura 56-11**. A rotação da cabeça na direção oposta faz com que a cúpula se deforme para o lado oposto.

Na cúpula, projetam-se centenas de cílios das células ciliadas localizadas na crista ampular. Os cinocílios dessas células ciliadas são todos orientados na mesma direção da cúpula, e a deformação da cúpula nessa direção causa despolarização das células ciliadas, enquanto a deformação na direção oposta hiperpolariza as células. Em seguida, pelas células ciliadas, são enviados sinais apropriados por meio do *nervo vestibular* para notificar o sistema nervoso central sobre a *alteração da rotação* da cabeça e da *velocidade da alteração* em cada um dos três planos do espaço.

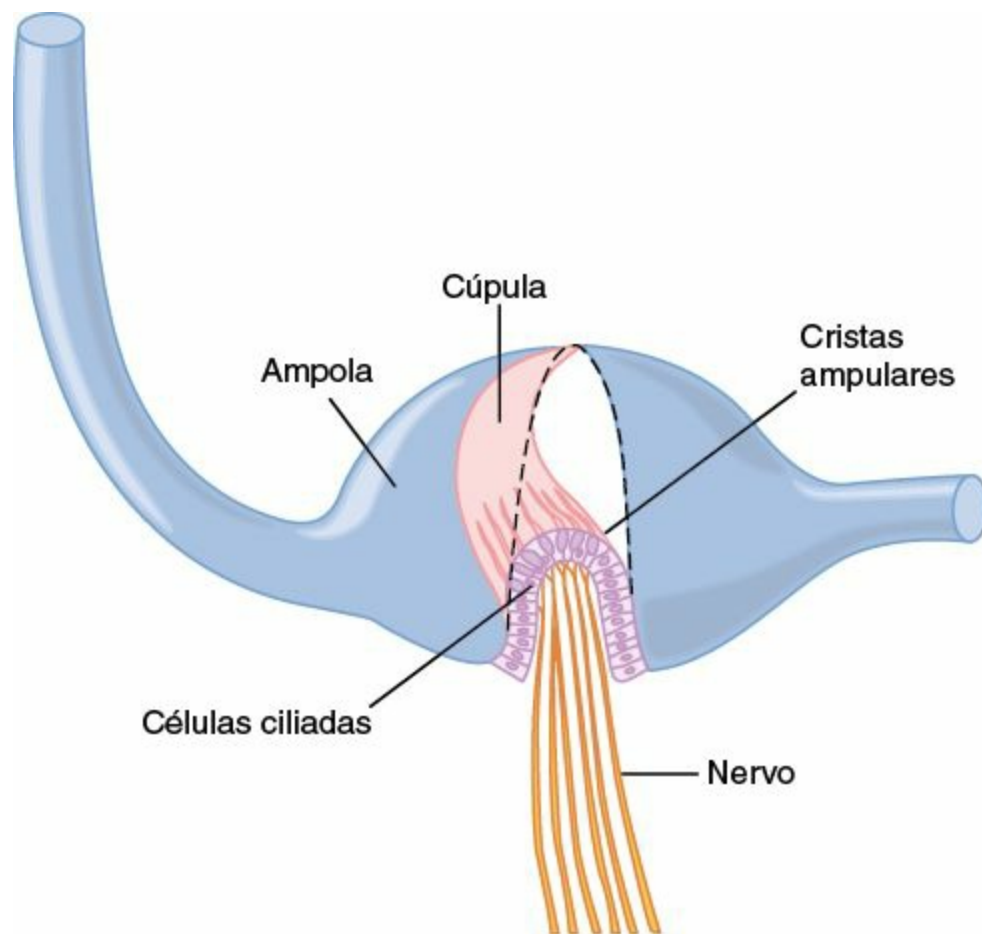



Figura 56-11. Movimento da cúpula e dos cílios imersos no início da rotação.

FUNÇÃO DO UTRÍCULO E DO SÁCULO NA MANUTENÇÃO DO EQUILÍBRIO ESTÁTICO

É especialmente importante que as células ciliadas estejam todas orientadas em direções diferentes nas máculas dos utrículos e dos sáculos para que, com diferentes posições da cabeça, células ciliadas distintas sejam estimuladas. Os "padrões" de estimulação das diferentes células ciliadas notificam o sistema nervoso central sobre a posição da cabeça em relação à tração da gravidade. Por sua vez, os sistemas nervosos vestibular, cerebelar e motor reticular excitam os músculos posturais, apropriados para manter o equilíbrio.

Este sistema de utrículo e sáculo funciona de modo extremamente eficaz para manter o equilíbrio, quando a cabeça está na posição quase vertical. Na verdade, a pessoa é capaz de detectar não apenas meio grau de desequilíbrio quando o corpo se inclina da posição ereta precisa.

Detecção de Aceleração Linear pelas Máculas do Utrículo e do Sáculo. Quando o corpo subitamente é empurrado para frente — isto é, quando o corpo se acelera — e as estatocônias com inércia de massa maior do que o líquido circunjacente se deslocam para trás, sobre os cílios das células ciliadas, é enviada informação de desequilíbrio para os centros nervosos, fazendo com que o indivíduo sinta como se estivesse caindo para trás. Essa sensação automaticamente faz com que o

indivíduo se incline para frente até que o desvio anterior resultante das estatocônias iguale exatamente a tendência de as estatocônias caírem para trás, devido à aceleração. Nesse ponto, o sistema nervoso detecta estado de equilíbrio apropriado e não mais inclina o corpo para frente. Desse modo, as máculas operam para manter o equilíbrio, durante a aceleração linear, exatamente do mesmo modo que operam durante o equilíbrio estático.

As máculas *não* operam para a detecção de *velocidade* linear. Quando corredores começam a correr, precisam se inclinar para frente para impedir a queda para trás, devido à *aceleração* inicial, mas, uma vez atingida a velocidade de corrida, se eles estivessem correndo no vácuo, não teriam de se inclinar para frente. Quando correm no ar, inclinam-se para frente para manter o equilíbrio, somente devido à resistência do ar contra seus corpos; nesse caso, não são as máculas que os fazem se inclinar, mas a pressão do ar atuando sobre os receptores de pressão na pele, o que inicia ajustes apropriados do equilíbrio para impedir quedas.

DETECÇÃO DA ROTAÇÃO DA CABEÇA PELOS DUCTOS SEMICIRCULARES

Quando a cabeça subitamente começa a girar em qualquer direção (a chamada *aceleração angular*), a endolinfa nos canais semicirculares, devido à sua inércia, tende a continuar estacionária, enquanto os canais semicirculares giram. Esse mecanismo causa fluxo relativo do líquido nos canais na direção oposta à rotação da cabeça.

A **Figura 56-12** mostra típico sinal de atividade de célula ciliada na crista ampular, quando o animal é girado por 40 segundos, demonstrando que (1) mesmo quando a cúpula está em sua posição de repouso, a célula ciliada emite descarga tônica de cerca de 100 impulsos por segundo; (2) quando o animal começa a girar, as células ciliadas se deformam para um lado, e a frequência de descarga aumenta muito; e (3) com rotação contínua, o excesso de descarga da célula ciliada gradualmente retorna de volta ao nível de repouso, durante os segundos seguintes.

A razão para essa adaptação do receptor é que, durante os primeiros segundos de rotação, vencida a resistência inercial ao fluxo de líquido no canal semicircular e, após a deformação da cúpula, a endolinfa começa a se deslocar tão rapidamente quanto o próprio canal semicircular; depois em mais 5 a 20 segundos, a cúpula retorna de modo lento à sua posição de repouso no meio da ampola, devido à sua própria retração elástica.

Quando a rotação de súbito para, ocorrem precisamente os efeitos opostos: a endolinfa continua a girar, enquanto o canal semicircular para. Nesse momento, a cúpula se deforma na direção oposta, fazendo com que a célula ciliada pare inteiramente de descarregar. Depois de alguns segundos, a endolinfa para de se movimentar e a cúpula gradualmente retorna à sua posição de repouso, permitindo assim que a descarga das células ciliadas retorne a seu nível tônico normal, como

mostrado à direita na **Figura 56-12**. Desse modo, o canal semicircular transmite sinal com uma polaridade quando a cabeça *começa* a girar e da polaridade oposta, quando ele *para* de girar.

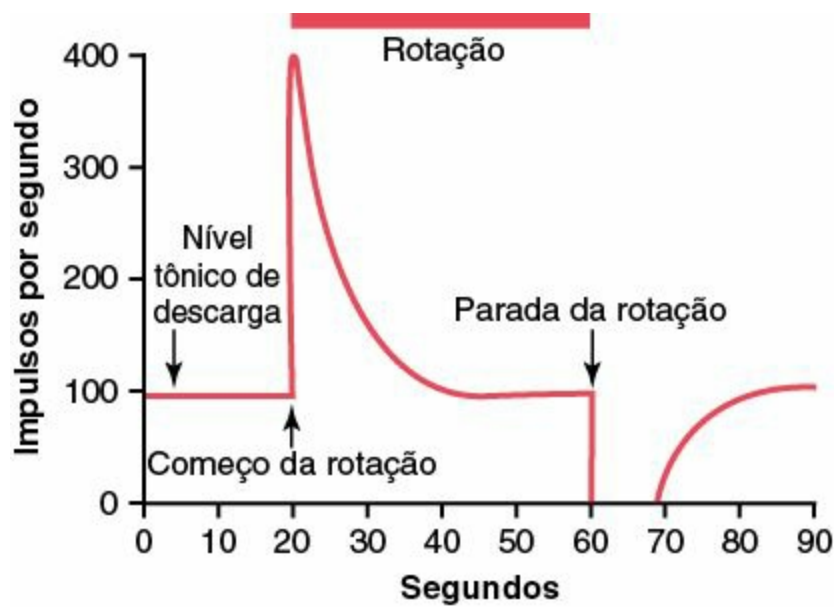



Figura 56-12. Resposta de célula ciliada quando o canal semicircular é estimulado, primeiro, pelo início da rotação da cabeça e, depois, pela parada da rotação.

Função "Preditiva" do Sistema de Canais Semicirculares na Manutenção do Equilíbrio. Como os canais semicirculares não detectam que o corpo está fora de equilíbrio, na direção para frente, na direção lateral ou na direção para trás, poder-se-ia perguntar: qual é a função dos canais semicirculares na manutenção do equilíbrio? Tudo o que eles detectam é que a cabeça do indivíduo está *começando* ou *parando* de girar em uma direção ou em outra. Portanto, a função dos canais semicirculares não é a de manter o equilíbrio estático ou manter o equilíbrio durante movimentos direcionais ou rotacionais constantes. Ainda assim, a perda da função dos canais semicirculares realmente faz com que a pessoa tenha pouco equilíbrio, quando tenta realizar movimentos corporais *com variações intrincadas rápidas*.

A função dos canais semicirculares pode ser explicada pela seguinte ilustração: se a pessoa está correndo rapidamente para frente e depois começa, de súbito, a virar para um lado, *ela sairá do equilíbrio uma fração de segundo mais tarde*, a menos que sejam feitas *antecipadamente* correções apropriadas. Entretanto, as máculas do utrículo e do sáculo não podem detectar se ela está fora de equilíbrio, até *depois* que isso tenha ocorrido. Contudo, os canais semicirculares já terão detectado que a pessoa está virando, e essa informação pode facilmente notificar o sistema nervoso central do fato de que a pessoa *sairá* do equilíbrio, na próxima fração de segundo, a menos que seja feita alguma *correção antecipatória*.

Em outras palavras, o mecanismo dos canais circulares *prediz* se o desequilíbrio vai ocorrer e, assim, faz com que os centros do equilíbrio realizem ajustes preventivos antecipatórios apropriados, o que ajuda a pessoa a manter o equilíbrio antes que a situação possa ser corrigida.

A remoção dos lobos floculonodulares do cerebelo impede a detecção normal de sinais do canal semicircular, mas tem pouco efeito na detecção dos sinais maculares. É especialmente interessante que o cerebelo sirva como órgão “preditivo” para os movimentos corporais mais rápidos, bem como para os relacionados ao equilíbrio. Essas outras funções do cerebelo são discutidas no Capítulo 57.

Mecanismos Vestibulares para Estabilizar os Olhos

Quando a pessoa muda sua direção de movimento rapidamente ou mesmo inclina a cabeça para o lado, para frente ou para trás, seria impossível manter imagem estável nas retinas, a menos que ele tivesse algum mecanismo de controle automático para estabilizar a direção do olhar. Ademais, os olhos seriam de pouco uso para detectar uma imagem, a menos que permanecessem “fixos” em cada objeto por tempo suficiente para conseguir imagem clara. Felizmente, a cada vez que a cabeça é rodada de súbito, sinais dos canais semicirculares fazem com que os olhos se desviem em direção igual e oposta à rotação da cabeça. Esse movimento resulta de reflexos, transmitidos pelos *núcleos vestibulares* e pelo *fascículo longitudinal medial* para os *núcleos oculomotores*. Esses reflexos são descritos no Capítulo 52.

Outros Fatores Relacionados ao Equilíbrio

Proprioceptores do Pescoço. O sistema vestibular detecta a orientação e o movimento *apenas da cabeça*. Portanto, é essencial que os centros nervosos também recebam informações apropriadas sobre a orientação da cabeça em relação ao corpo. Essa informação é transmitida dos proprioceptores do pescoço e do corpo diretamente para os núcleos vestibulares e reticulares no tronco cerebral e, por via indireta, pelo cerebelo.

Entre as informações proprioceptivas mais importantes, necessárias para manter o equilíbrio, está a transmitida por *receptores articulares do pescoço*. Quando a cabeça está inclinada em uma direção por curvatura do pescoço, impulsos dos proprioceptores cervicais impedem os sinais, originados no aparelho vestibular, de dar à pessoa senso de desequilíbrio. Realizam essa função transmitindo outros sinais que se opõem exatamente aos sinais transmitidos do sistema vestibular. No entanto, *quando o corpo inteiro* se inclina em uma direção, os impulsos do aparelho vestibular *não recebem oposição* dos sinais dos proprioceptores do pescoço; portanto, nesse caso, a pessoa realmente percebe alteração do estado de equilíbrio do corpo inteiro.

Informações Proprioceptivas e Exteroceptivas de Outras Partes do Corpo. As informações proprioceptivas de outras partes do corpo que não o pescoço também são importantes na manutenção do equilíbrio. Por exemplo, as sensações de pressão nas plantas dos pés dizem à pessoa (1) se o peso está distribuído igualmente entre os dois pés; e (2) se o peso nos pés é mais para frente ou para trás.

Informações exteroceptivas são, especialmente, necessárias para a manutenção do equilíbrio quando a pessoa está correndo. A pressão do ar contra a parte da frente do corpo sinaliza que a força está se opondo ao corpo em direção diferente da causada pela tração gravitacional; como resultado, a pessoa se inclina para frente, de maneira a se opor a essa força.

A Importância das Informações Visuais na Manutenção do Equilíbrio. Depois da destruição do aparelho vestibular e, até, após a perda da maior parte das informações proprioceptivas do corpo, a pessoa ainda pode usar os mecanismos visuais, de modo razoavelmente eficaz, para manter o equilíbrio. Até mesmo, movimento linear ou rotacional discreto do corpo muda, instantaneamente, as imagens visuais na retina, e essas informações são retransmitidas aos centros do equilíbrio. Algumas pessoas, com destruição bilateral do aparelho vestibular, têm equilíbrio quase normal enquanto seus olhos estão abertos e todos os movimentos são realizados lentamente. Entretanto, quando o movimento é rápido ou, quando os olhos estão fechados, o equilíbrio é imediatamente perdido.

Conexões Neuronais do Sistema Vestibular com o Sistema Nervoso Central

A **Figura 56-13** mostra a conexão do nervo vestibular no cérebro posterior. A maior parte das fibras nervosas vestibulares termina nos *núcleos vestibulares* do tronco cerebral, que estão localizados aproximadamente na junção do bulbo e da ponte. Algumas fibras passam diretamente para os núcleos reticulares do tronco cerebral sem fazer sinapse e, também, para os núcleos fastigiais e lobos uvular e floculonodular cerebelares. As fibras que terminam nos núcleos vestibulares do tronco cerebral fazem sinapse com neurônios de segunda ordem, que também enviam fibras para o cerebelo, para os tratos vestibuloespinais, para o fascículo longitudinal medial e para outras áreas do tronco cerebral, particularmente os núcleos reticulares.

A via primária para os reflexos do equilíbrio começa nos nervos vestibulares, onde os nervos são excitados pelo sistema vestibular. A via então passa para os núcleos vestibulares e para o cerebelo. A seguir, são enviados sinais para os núcleos reticulares do tronco cerebral, bem como para a medula espinal, por meio dos tratos vestibuloespinais e reticuloespinais. Os sinais para a medula controlam a inter-relação entre facilitação e inibição dos muitos músculos antigravitários, desse modo, controlando automaticamente o equilíbrio.

Os lobos *floculonodulares* do cerebelo estão, em particular, ligados a sinais do equilíbrio dinâmico dos canais semicirculares. De fato, a destruição desses lobos resulta quase exatamente nos mesmos sintomas clínicos que a destruição dos canais semicirculares. Isso significa que lesão grave de qualquer dos lobos ou dos canais causa perda do equilíbrio dinâmico durante *alterações rápidas da direção do movimento,* mas não perturba intensamente o equilíbrio sob condições estáticas. Acredita-se que a *úvula* do cerebelo desempenhe papel importante, semelhante no equilíbrio estático.

Sinais transmitidos cranialmente para o tronco cerebral e provenientes de ambos os núcleos vestibulares e do cerebelo, por meio do *fascículo longitudinal medial*, causam movimentos corretivos dos olhos cada vez que a cabeça gira, assim os olhos continuam fixados no objeto visual específico. Os sinais também ascendem (ou por esse mesmo trato ou por tratos reticulares) para o córtex cerebral, terminando no centro cortical primário para o equilíbrio, localizado no lobo parietal profundamente na fissura cerebral lateral, no lado oposto da fissura da área auditiva do giro temporal superior. Esses sinais informam à psique sobre as condições de equilíbrio do corpo.

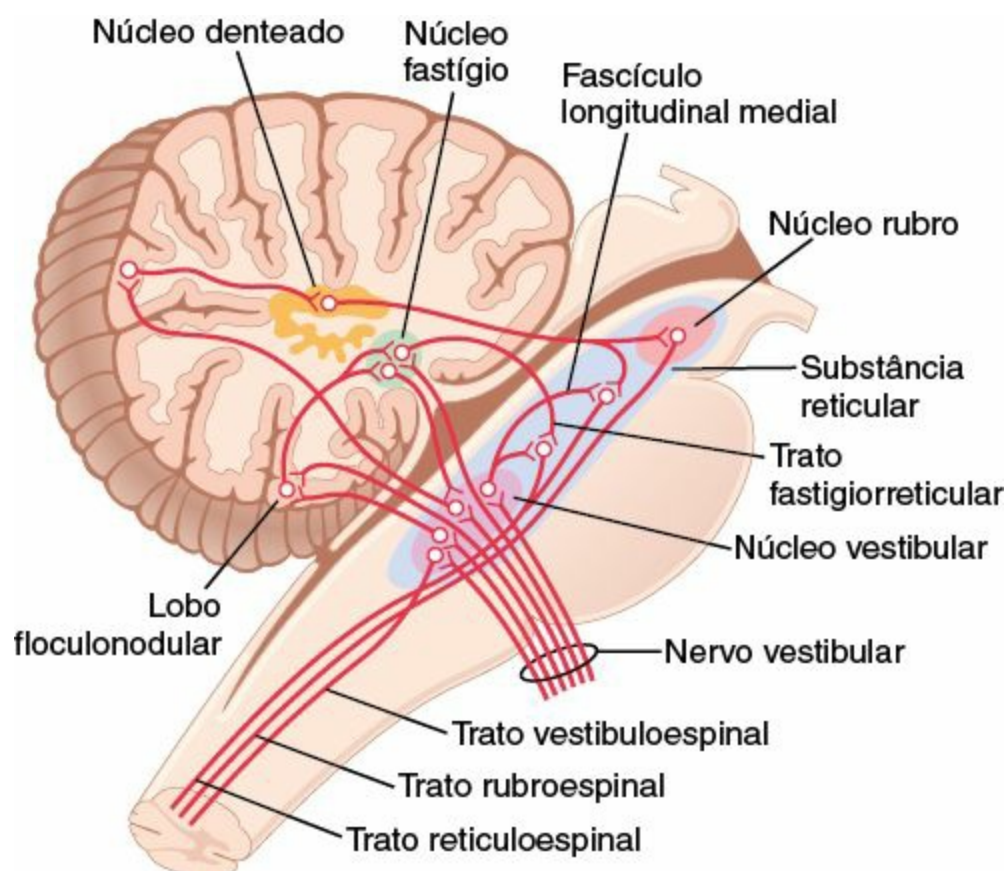



Figura 56-13. Conexões dos nervos vestibulares pelos núcleos vestibulares (*a grande área rosa oval*), com outras áreas do sistema nervoso central.

Funções dos Núcleos do Tronco Cerebral no Controle de Movimentos Subconscientes, Estereotipados

Raramente, nasce bebê sem estruturas cerebrais acima da região mesencefálica, patologia chamada *anencefalia*. Alguns desses bebês são mantidos vivos por muitos meses. Eles são capazes de realizar movimentos estereotipados para alimentar-se, como sugar, fazer a expulsão da boca de alimento desagradável ao paladar e levar as mãos à boca para sugar os dedos. Ademais, eles podem bocejar e se esticar. Podem chorar e seguir objetos com movimentos dos olhos e da cabeça. Igualmente, pressionar as partes anteriores e superiores de suas pernas faz com que eles realizem esforço para assumir a posição sentada. Está claro que muitas das funções motoras estereotipadas do ser humano são integradas no tronco cerebral.

Bibliografia

Angelaki DE, Gu Y, Deangelis GC: Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. J Physiol 589:825, 2011.

Cullen KE: The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. Front Integr Neurosci 7:108, 2014.

Deans MR: A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. Semin Cell Dev Biol 24:490, 2013.

Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. Physiology (Bethesda) 23:171, 2008.

Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. Nat Rev Neurosci 14:429, 2013.

Harrison TC, Murphy TH: Motor maps and the cortical control of movement. Curr Opin Neurobiol 24:88, 2014.

Hicks TP, Onodera S: The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. Prog Neurobiol 96:165, 2012.

Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. Nat Rev Neurosci 10:647, 2009.

Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL: Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. Curr Opin Neurobiol 22:812, 2012.

Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat Rev Neurosci 9:856, 2008.

Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? J Physiol 586:65, 2008.

Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R: Broca’s region: from action to language. Physiology (Bethesda) 20:60, 2005.

Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position. Ann N Y Acad Sci 1164:155, 2009.

Pleger B, Villringer A: The human somatosensory system: from perception to decision making. Prog Neurobiol 103:76, 2013.

Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. Physiol Rev 81:1305, 2001.

Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. J Physiol 586:1217, 2008.

Scott SK, McGettigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. Nat Rev Neurosci 10:295, 2009.

Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. Neuroscience 270C:123, 2014.

CAPÍTULO 57

Contribuições do Cerebelo e dos Gânglios da Base para o Controle Motor Global

À parte das áreas, no córtex cerebral, que estimulam a contração muscular, duas outras estruturas cerebrais também são essenciais para a função motora normal. Consistem no *cerebelo* e nos *núcleos (ou gânglios) da base*. Nenhuma das duas pode controlar a função muscular por si só. Em lugar disso, essas estruturas sempre funcionam em associação a outros sistemas de controle motor.

O cerebelo desempenha papéis importantes no ritmo das atividades motoras e na progressão homogênea rápida de um movimento muscular para o seguinte. Ele também ajuda a controlar a intensidade da contração muscular, quando a carga muscular varia, bem como controlar a necessária inter-relação instantânea, entre grupos musculares agonistas e antagonistas.

Os gânglios da base ajudam a planejar e a controlar padrões complexos dos movimentos musculares. Controlam as intensidades relativas dos movimentos distintos, as direções dos movimentos e o sequenciamento de múltiplos movimentos sucessivos e paralelos, com o objetivo de atingir metas motoras específicas e complexas. Este Capítulo explica as funções básicas do cerebelo e dos núcleos da base, além de discutir os mecanismos globais do sistema nervoso central, para conseguir a coordenação complexa da atividade motora total.

O CEREBELO E SUAS FUNÇÕES MOTORAS

O cerebelo, ilustrado nas **Figuras 57-1** e **57-2**, é, há muito, chamado *área silenciosa* do cérebro, principalmente porque a excitação elétrica do cerebelo não causa nenhuma sensação consciente e,

raramente, ocasiona qualquer movimento motor. A remoção do cerebelo, contudo, faz com que os movimentos corporais fiquem muito anormais. O cerebelo é, especialmente, vital durante atividades musculares rápidas, como correr, digitar, tocar piano e até conversar. A perda dessa área do sistema nervoso central pode causar o desaparecimento, quase total, da coordenação motora dessas atividades, embora sua perda não cause paralisia de qualquer músculo.

Contudo, como é que o cerebelo pode ser tão importante, quando não tem capacidade direta de causar contração muscular? A resposta é que ele auxilia na sequência das atividades motoras, assim como também é seu papel monitorar e fazer ajustes corretivos nas atividades motoras corporais, enquanto estão sendo executadas, de modo que elas fiquem de acordo com os programas motores elaborados pelo córtex motor cerebral e outras partes do sistema nervoso central.

O cerebelo recebe das áreas de controle motor cerebrais informações continuamente atualizadas sobre a sequência das contrações musculares desejada; recebe também, continuamente, informações sensoriais das partes periféricas do corpo, informando sobre as mudanças sequenciais da situação de cada parte do corpo — sua posição, velocidade de movimento, forças que atuam sobre ela, e assim por diante. O cerebelo, então, *compara* os movimentos reais, como retratados pelas informações sensoriais periféricas, com os movimentos originalmente programados pelo sistema motor. Se houver discrepância entre as duas informações, então sinais corretivos subconscientes instantâneos são transmitidos de volta para as estruturas envolvidas no controle motor, com o objetivo de aumentar ou diminuir os níveis de ativação de músculos específicos.

O cerebelo também auxilia o córtex cerebral no planejamento do próximo movimento sequencial, uma fração de segundo antes, enquanto o movimento do momento ainda está sendo executado, ajudando assim a pessoa a progredir homogeneamente, de um movimento para o próximo. De igual modo, ele aprende com seus erros — isto é, se um movimento não ocorre exatamente como planejado, o circuito cerebelar aprende a fazer movimento mais forte ou mais fraco, na próxima vez. Para fazer esse ajuste, ocorrem alterações da excitabilidade de neurônios cerebelares apropriados, trazendo, assim, contrações musculares subsequentes até melhor correspondência com os movimentos pretendidos.

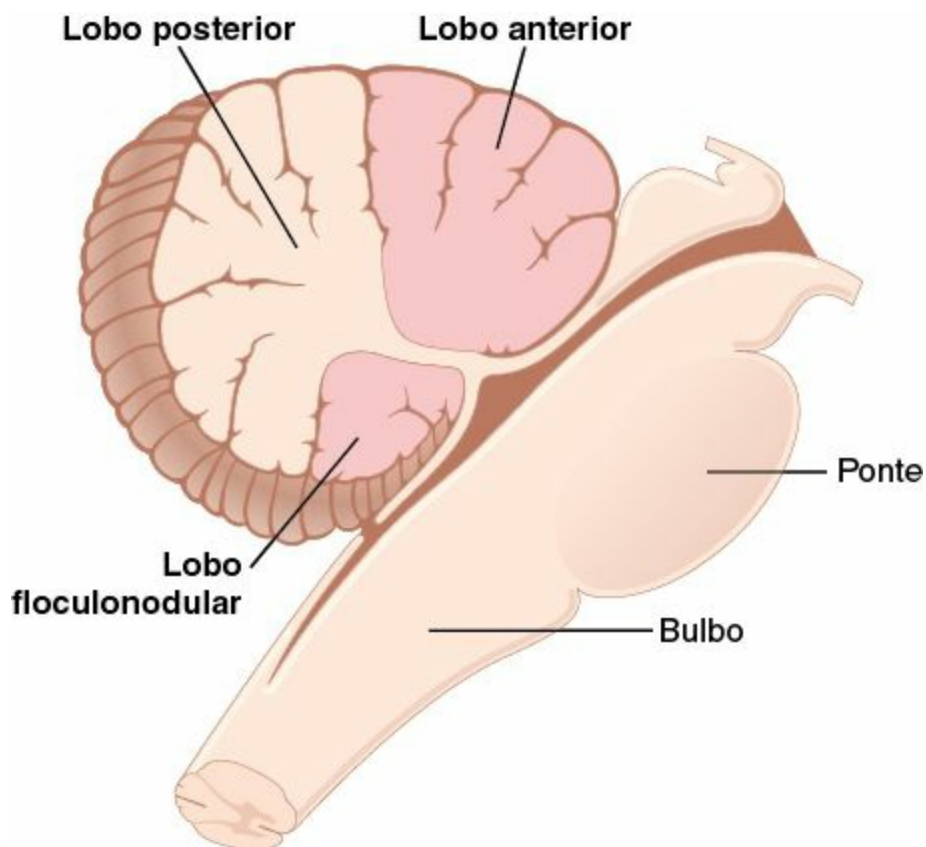



Figura 57-1. Lobos anatômicos do cerebelo vistos da parte lateral.

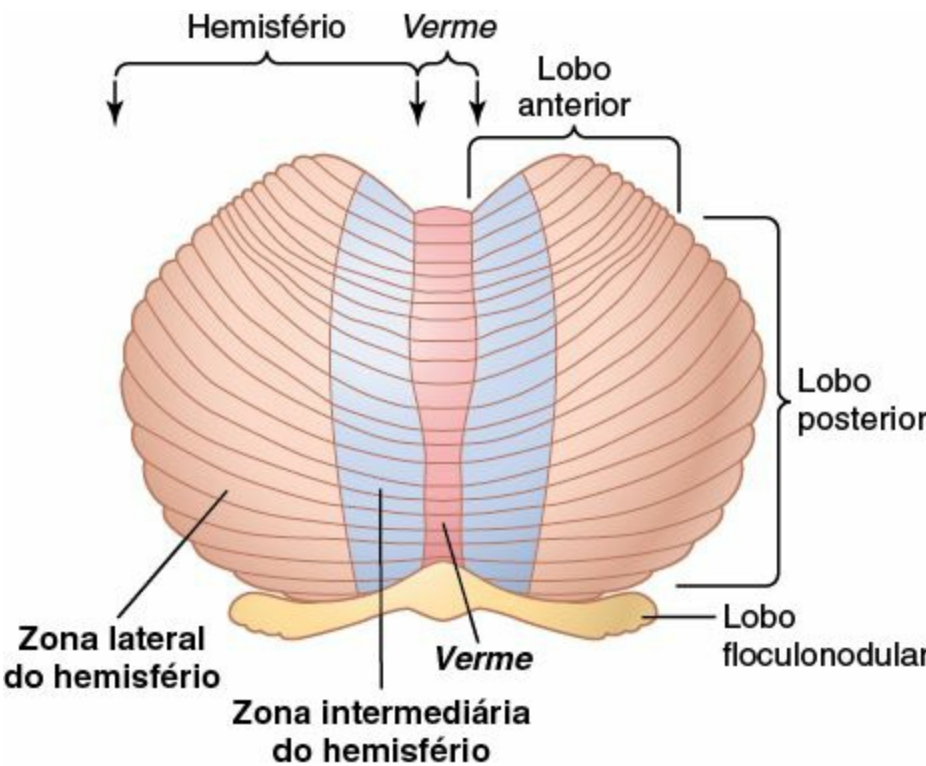



Figura 57-2. Partes funcionais do cerebelo vistas da projeção posteroinferior, com a parte mais inferior do cerebelo rebatida para fora.

Áreas Anatômicas e Funcionais do Cerebelo

Anatomicamente, o cerebelo se divide em três lobos por duas fissuras profundas, como mostrado nas **Figuras 57-1** e **57-2**: (1) o *lobo anterior*; (2) o *lobo posterior*; e (3) o *lobo floculonodular*. O lobo floculonodular é a mais antiga de todas as partes do cerebelo; desenvolveu-se junto com (e funciona com) o sistema vestibular, no

controle do equilíbrio do corpo, conforme discutido no Capítulo 56.

Divisões Funcionais Longitudinais dos Lobos Anterior e Posterior. Do ponto de vista funcional, os lobos anterior e posterior são organizados não por lobos, mas ao longo do eixo longitudinal, conforme demonstrado na **Figura 57-2**, que mostra corte posterior do cerebelo humano depois que a extremidade inferior do cerebelo posterior foi rebatida de sua posição, normalmente, escondida. Observe, abaixo do centro do cerebelo, a estreita faixa chamada verme, separada do restante do cerebelo por sulcos rasos. Nessa área, fica localizada a maior parte das funções de controle cerebelar, para os movimentos musculares do *corpo axial, pescoço, ombros e quadris*.

A cada lado do *verme*, existe grande *hemisfério cerebelar*, fazendo protrusão lateral, e cada um desses hemisférios se divide em *zona intermediária* e *zona lateral*. A zona intermediária do hemisfério relaciona-se ao controle das contrações musculares, nas partes distais das extremidades superiores e inferiores, especialmente as mãos e os dedos e os pés e artelhos. A zona lateral do hemisfério opera em nível muito mais remoto, porque essa área se une ao córtex cerebral, no planejamento global de movimentos motores sequenciais. Sem essa zona lateral, a maioria das atividades motoras individualizadas do corpo perde seu ritmo e sequenciamento apropriados e, portanto, fica sem coordenação, como discutiremos mais à frente neste Capítulo.

Representação Topográfica do Corpo no Verme e nas Zonas Intermediárias. Do mesmo modo como ocorre com o córtex sensorial cerebral, o córtex motor, os núcleos da base, os núcleos rubros e a formação reticular, as diferentes partes do corpo estão topograficamente representadas também no *verme* e nas zonas intermediárias do cerebelo. A **Figura 57-3** mostra essas duas representações. Observe que as partes axiais do corpo se situam na parte vermiana do cerebelo, enquanto as extremidades e as regiões faciais se situam nas zonas intermediárias. Essas representações topográficas recebem sinais neurais aferentes de todas as respectivas partes do corpo, bem como de áreas motoras topograficamente correspondentes do córtex cerebral e do tronco encefálico. Por sua vez, enviam sinais motores para as mesmas áreas topográficas respectivas do córtex motor cerebral, bem como para áreas topográficas do núcleo rubro e da formação reticular no tronco encefálico.

Observe que as grandes partes laterais dos hemisférios cerebelares *não* têm representações topográficas do corpo. Essas áreas do cerebelo recebem sinais aferentes, quase exclusivamente, do córtex cerebral, em particular das áreas pré-motoras do córtex frontal e da área somatossensorial, bem como de outras áreas de associação sensorial do córtex parietal. Acredita-se que essa associação neuroanatômica com o córtex cerebral permita às porções laterais dos hemisférios cerebelares desempenhar importantes papéis no planejamento e na coordenação das atividades musculares sequenciais *rápidas* do corpo, que ocorrem uma após outra, em frações de segundo.

O Circuito Neuronal do Cerebelo

O córtex cerebelar humano é, na realidade, grande lâmina dobrada com cerca de 17 centímetros de largura por 120 centímetros de comprimento, com as dobras ocorrendo transversalmente, como mostrado nas **Figuras 57-2** e **57-3**. Cada dobra é chamada folha. Situados, profundamente, sob o córtex cerebelar ficam os *núcleos cerebelares profundos*.

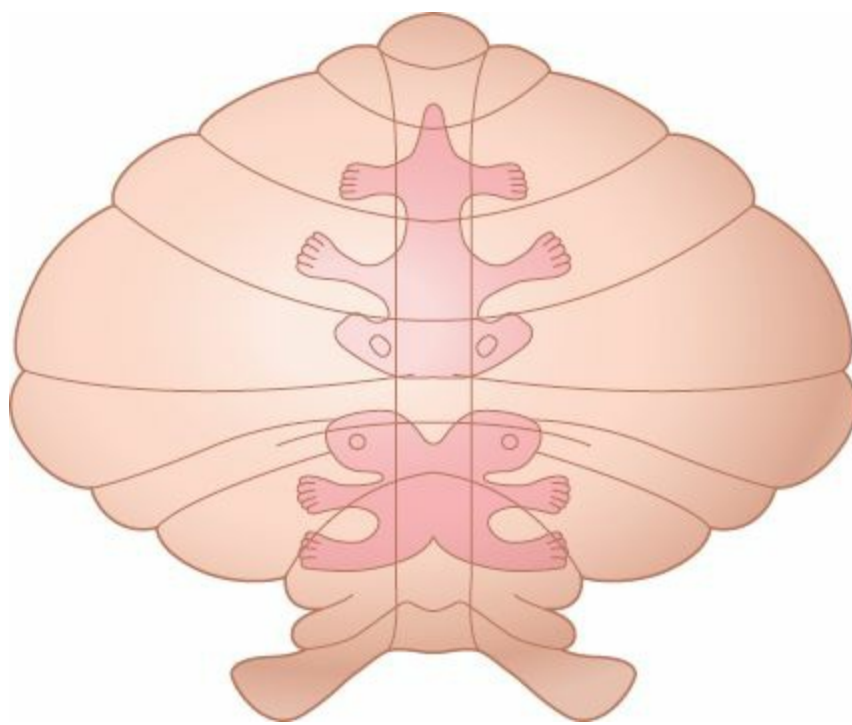



Figura 57-3. Áreas de projeção somatossensoriais no córtex cerebelar.

Vias Aferentes para o Cerebelo

Vias Aferentes de Outras Partes do Encéfalo. As vias básicas de aferência para o cerebelo são mostradas na **Figura 57-4**. Via aferente extensa e importante é a *via corticopontocerebelar* que se origina nos *córtices motor* e *pré-motor cerebrais* e também no *córtex somatossensorial cerebral*. Essa via passa, por meio dos *núcleos pontinos* e *tratos pontocerebelares*, em sua maior parte para as divisões laterais dos hemisférios cerebelares contralaterais, relativamente às áreas cerebrais.

Além disso, tratos aferentes importantes se originam a cada lado do tronco encefálico. Esses tratos incluem: (1) *trato olivocerebelar* importante que, originado na *oliva inferior,* dirige-se para todas as partes do cerebelo, que é ativado, em sua origem na oliva inferior, por fibras do *córtex motor cerebral,* dos *gânglios da base*, de várias regiões da *formação reticular* e da *medula espinal*; (2) *fibras vestibulocerebelares*, algumas das quais se originam, diretamente, no próprio aparelho vestibular e outras são originadas nos núcleos vestibulares do tronco encefálico — de modo que quase todas elas terminem no *lobo floculonodular* e no *núcleo fastígio* do cerebelo; (3) *fibras reticulocerebelares* que se originam em diferentes porções da formação reticular do tronco encefálico e terminam nas áreas medianas cerebelares (principalmente, no verme).

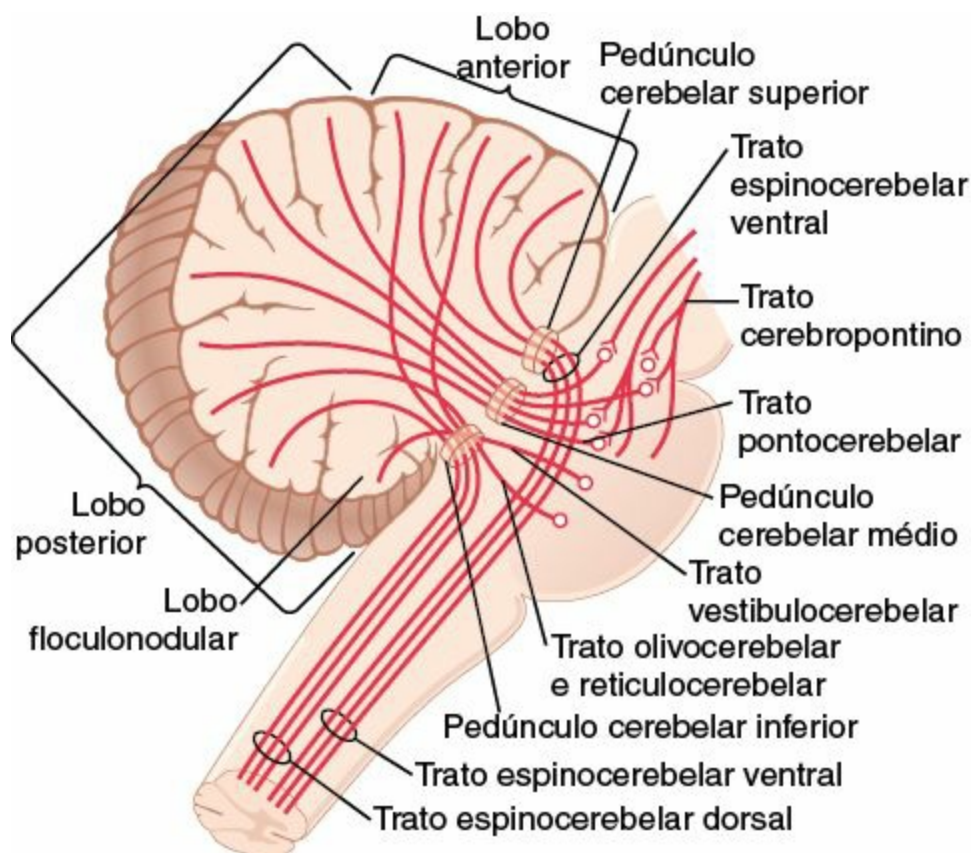



Figura 57-4. Tratos *aferentes* principais para o cerebelo.

Vias Aferentes da Periferia. O cerebelo também recebe importantes sinais sensoriais, diretamente, das partes periféricas do corpo, em grande parte, por meio de quatro tratos de cada lado da medula espinal, dois dos quais têm localização dorsal e dois ventrais. Os dois tratos mais importantes são mostrados na **Figura 57-5**: o *trato espinocerebelar dorsal* e o *trato espinocerebelar ventral*. O trato dorsal chega ao cerebelo pelo pedúnculo cerebelar inferior e termina no verme e na zona intermediária do cerebelo, no mesmo lado de sua origem. O trato ventral entra no cerebelo pelo pedúnculo cerebelar superior, mas termina em ambos os lados do cerebelo.

Os sinais transmitidos pelos tratos espinocerebelares dorsais vêm principalmente dos fusos musculares e, em menor grau, de outros receptores somáticos, em todo o corpo, como os órgãos tendinosos de Golgi, grandes receptores táteis da pele e receptores articulares. Todos esses sinais notificam o cerebelo sobre as condições momentâneas: (1) da contração muscular; (2) do grau de tensão sobre os tendões musculares; (3) das posições e velocidades de movimento das diferentes partes do corpo; e (4) das forças que agem sobre a superfície do corpo.

Os tratos espinocerebelares ventrais recebem muito menos informações dos receptores periféricos. Em vez disso, eles são excitados, principalmente, por sinais motores que chegam aos cornos anteriores da medula espinal vindos (1) do encéfalo pelos tratos corticoespinal e rubroespinal; e (2) dos geradores de padrão motor interno, na própria medula. Desse modo, essa via ventral de fibras diz ao cerebelo quais sinais motores chegaram aos cornos anteriores; essa informação, levada ao cerebelo, é chamada *cópia de eferência*, ou seja, de todo o comando exercido, sobre o corno anterior da medula espinal.

As vias espinocerebelares podem transmitir impulsos com velocidades de até 120 m/s, que é a condução mais rápida em qualquer via no sistema nervoso central. Essa velocidade é importante para a notificação instantânea do cerebelo, sobre alterações das ações musculares periféricas.

Além dos sinais dos tratos espinocerebelares, os sinais são transmitidos para o cerebelo da periferia do corpo, pelo sistema da coluna dorsal para os núcleos da coluna dorsal do bulbo e, depois, retransmitidos ao cerebelo. Da mesma forma, sinais são transmitidos pela medula espinal, pela *via espinorreticular*, para a formação reticular do tronco encefálico e também pela *via espinolivar* para o núcleo olivar inferior. Então, os sinais são retransmitidos de

ambas essas áreas para o cerebelo. Desse modo, o cerebelo, continuamente, colhe informações sobre os movimentos e as posições de todas as partes do corpo, embora esteja operando em nível subconsciente.

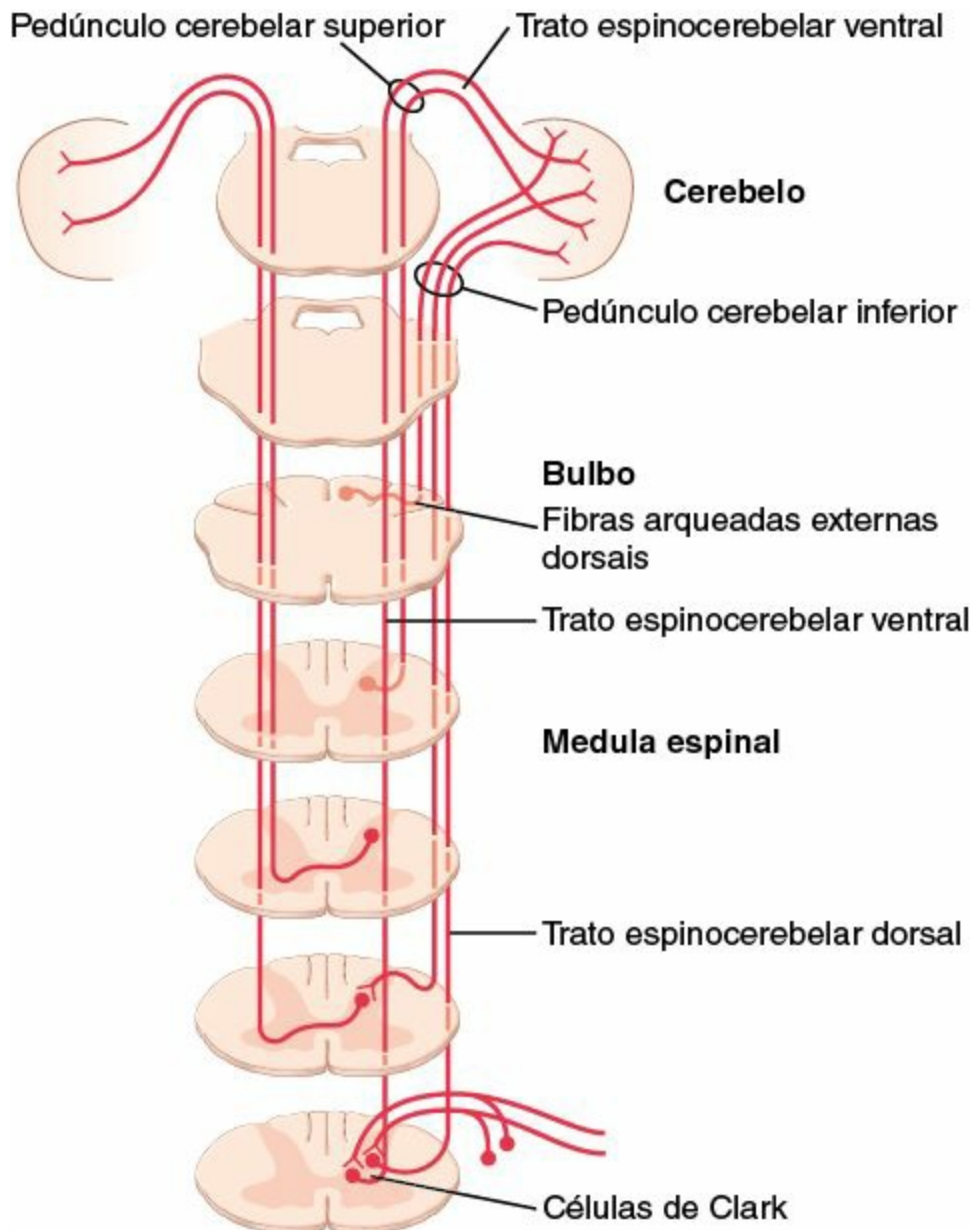



Figura 57-5. Tratos espinocerebelares.

Sinais Eferentes Cerebelares

Núcleos Cerebelares Profundos e Vias Eferentes. Localizados profundamente na massa cerebelar, a cada lado, estão três *núcleos cerebelares profundos* — o *denteado, o interpósito* e *o fastígio*. (Os *núcleos vestibulares* no bulbo também funcionam, em alguns aspectos, como se fossem núcleos cerebelares profundos, devido às suas conexões diretas com o córtex do lobo floculonodular.) Todos os núcleos cerebelares profundos recebem sinais de duas fontes: (1) do córtex cerebelar; e (2) dos tratos sensoriais profundos aferentes para o cerebelo.

Cada vez em que o sinal chega ao cerebelo, ele se divide e segue em duas direções: (1) diretamente, para um dos núcleos profundos cerebelares; e (2) para a área correspondente do córtex cerebelar, que recobre o núcleo profundo. Depois, na fração de segundo mais tarde, o córtex cerebelar retransmite sinal de saída *inibitório*, para o núcleo profundo. Desse modo, todos os sinais de entrada para o cerebelo, finalmente, terminam nos núcleos profundos, sob a forma de sinais excitatórios iniciais seguidos, a fração de segundo mais tarde, por sinais inibitórios. Dos núcleos profundos, os sinais de saída partem do cerebelo e são distribuídos para outras partes do sistema nervoso central.

O plano geral das grandes vias eferentes que levam os sinais efetores do cerebelo é mostrado na **Figura 57-6** e consiste no seguinte:

1. A via que se origina nas *estruturas medianas do cerebelo* (o verme) e, depois, passa pelos *núcleos fastígios* dirige-se para as regiões *bulbares* e *pontinas do tronco encefálico*. Esse circuito funciona em íntima associação às estruturas envolvidas com o equilíbrio e com os núcleos vestibulares do tronco encefálico, para controlar o equilíbrio, e, também, em associação à formação reticular do tronco encefálico, para controlar as atitudes posturais do corpo. Isso foi discutido com detalhes no Capítulo 56, em relação ao equilíbrio.
2. A via que se origina em: (1) a zona intermediária do hemisfério cerebelar e depois passa pelo (2) núcleo interpósito para (3) os núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e, então, para (4) o córtex cerebral, para (5) várias estruturas da linha média do tálamo e em seguida para (6) os núcleos da base e (7) o núcleo rubro e a formação reticular da parte alta do tronco encefálico. Esse circuito complexo ajuda principalmente a coordenar, em especial, as contrações recíprocas de músculos agonistas e antagonistas nas partes periféricas das extremidades particularmente nas mãos, dedos e polegares.
3. A via começa no córtex cerebelar, da zona lateral do hemisfério cerebelar e, então, passa para o núcleo denteado, a seguir para os núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo e, finalmente, para o córtex cerebral. Essa via desempenha papel importante de ajudar a coordenar atividades motoras sequenciais, iniciadas pelo córtex cerebral.

Figura 57-6. Principais tratos *eferentes* do cerebelo.

Unidade Funcional do Córtex Cerebelar — As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas

O cerebelo tem cerca de 30 milhões de unidades funcionais quase idênticas, uma das quais é mostrada à esquerda na **Figura 57-7**. Essa unidade funcional é centralizada em *célula única de Purkinje*, muito grande, e em *célula nuclear profunda*, correspondente.

Na parte superior e à direita na **Figura 57-7**, são mostradas as três grandes camadas do córtex cerebelar: a *camada molecular,* a *camada de células de Purkinje* e a *camada de células granulosas*. Abaixo dessas camadas corticais, no centro da massa cerebelar, estão os núcleos cerebelares profundos que enviam sinais de saída para outras partes do sistema nervoso.

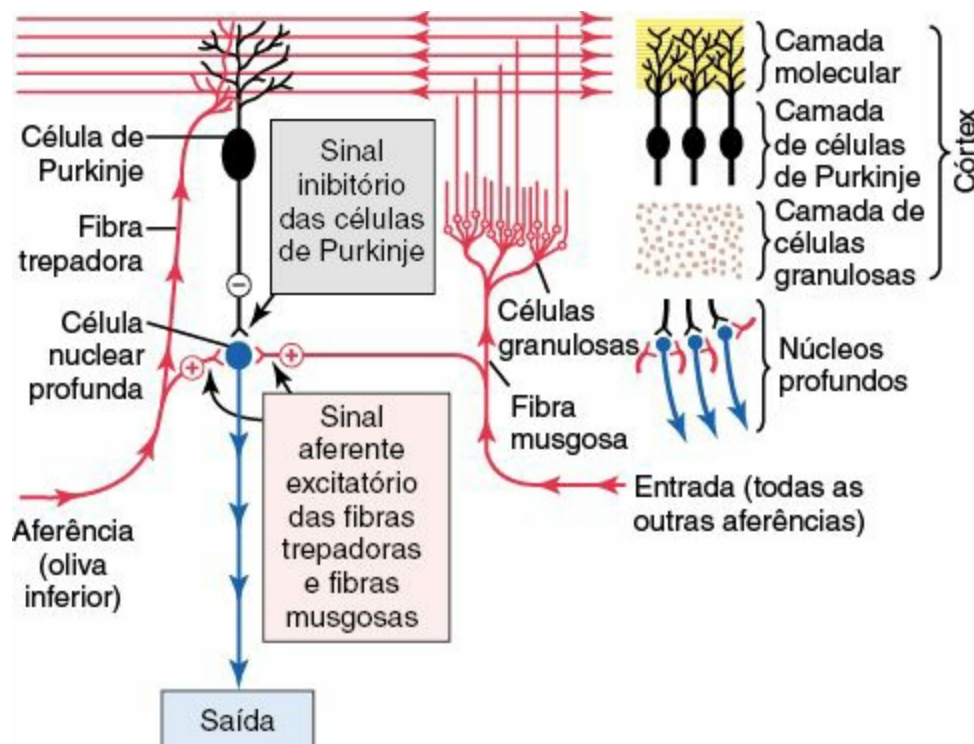



Figura 57-7. As células nucleares profundas recebem aferências excitatórias e inibitórias. O lado esquerdo dessa figura mostra o circuito neuronal básico do cerebelo, com neurônios excitatórios mostrados em *vermelho*, e a célula de Purkinje (um neurônio inibitório) mostrada em *preto*. À direita, evidencia-se a relação física dos núcleos cerebelares profundos com o córtex cerebelar e suas três camadas.

Circuito Neuronal da Unidade Funcional. Também é mostrado, na metade esquerda da **Figura 57-7**, o circuito neuronal da unidade funcional, que é repetido, com pouca variação, 30 milhões de vezes no cerebelo. A saída da unidade funcional se dá por *célula nuclear profunda*. Essa célula está continuamente sob influências excitatórias e inibitórias. As influências excitatórias se originam de conexões diretas com fibras aferentes que entram no cerebelo vindas do sistema nervoso central ou da periferia. A influência inibitória se origina, inteiramente, da célula de Purkinje, no córtex cerebelar.

As aferências para o cerebelo são, em grande parte, de dois tipos de fibras, as *fibras trepadoras* e as *fibras musgosas*.

As fibras trepadoras *se originam, todas, das olivas inferiores do bulbo*. Existe uma fibra trepadora para cerca de 5 a 10 células de Purkinje. Depois de enviar ramos, para várias células nucleares profundas, a fibra trepadora continua por todo o trajeto, até as camadas externas do córtex cerebelar, onde faz cerca de 300 sinapses com o corpo celular e os dendritos de cada célula de Purkinje. Essa fibra trepadora se distingue pelo fato de que um só impulso nela sempre causará, em cada célula de

Purkinje, um único potencial de ação peculiar, característico e prolongado (até 1 segundo), começando por grande potencial de ação seguido por série de potenciais em ponta secundários, mais fracos. Esse potencial de ação característico é chamado *espícula complexa*.

As fibras musgosas são todas as outras fibras que entram no cerebelo, originadas, todavia, de múltiplas fontes: de porções prosencefálicas, do tronco cerebral e da medula espinal. Essas fibras também enviam colaterais para excitar as células nucleares profundas. Depois, prosseguem para a camada das células granulosas do córtex, onde fazem sinapses com centenas a milhares de *células granulosas*. Por sua vez, as células granulosas enviam axônios muito delgados, com menos de 1 micrômetro de diâmetro, até a camada molecular, na superfície externa do córtex cerebelar. Aí, os axônios se dividem em dois ramos que se estendem por 1 a 2 milímetros em cada direção paralelamente às folhas. Há muitos milhões dessas *fibras nervosas paralelas* por existirem em torno de 500 a 1.000 células granulosas, para cada célula de Purkinje. É para essa camada molecular que os dendritos das células de Purkinje se projetam, e 80.000 a 200.000 fibras paralelas fazem sinapse com cada célula de Purkinje.

A aferência da fibra musgosa para a célula de Purkinje é bem diferente da aferência de fibra trepadora, porque as conexões sinápticas são fracas; por isso, grande número de fibras musgosas precisa ser estimulado, simultaneamente, para excitar a célula de Purkinje. Além disso, a ativação, em geral, assume a forma de potencial de ação da célula de Purkinje, com curta duração e muito mais fraco, a chamada *espícula simples*, diferente do potencial de ação complexo e prolongado, causado pela aferência da fibra trepadora.

As Células de Purkinje e as Células Nucleares Profundas Disparam, Continuamente, nas Condições Normais de Repouso. Característica das células de Purkinje e das células nucleares profundas é que, normalmente, ambas disparam de maneira contínua; a célula de Purkinje dispara cerca de 50 a 100 potenciais de ação por segundo, e as células nucleares profundas em frequências muito mais altas. Além disso, a atividade eferente de ambas as células pode ser modulada, tanto positiva, como negativamente.

Equilíbrio Entre Excitação e Inibição nos Núcleos Cerebelares Profundos. Com referência, novamente, ao circuito da **Figura 57-7**, observe que a estimulação direta das células nucleares profundas, pelas fibras trepadoras e musgosas provoca sua excitação. Ao contrário, sinais que chegam das células de Purkinje as inibem. Em geral, o equilíbrio entre esses dois efeitos é levemente favorável à excitação, de modo que, sob condições de repouso, a eferência da célula nuclear profunda continua relativamente constante em nível moderado de excitação contínua.

Na execução de movimento motor rápido, o sinal iniciador do córtex motor cerebral ou do tronco encefálico, a princípio, aumenta muito a excitação das células nucleares profundas. Depois, alguns

milissegundos mais tarde, chegam sinais inibitórios de *feedback*, provenientes do circuito das células de Purkinje. Desse modo, ocorre primeiro um sinal de excitação rápida, enviado pelas células nucleares profundas, para a via eferente motora de modo a aumentar o movimento, seguido por sinal inibitório em pequena fração de segundo. Esse sinal inibitório se assemelha ao sinal de *feedback* negativo de "circuito de retardo", do tipo que é eficaz para produzir *amortecimento*. Isso significa que, quando o sistema motor está excitado, ocorre sinal de *feedback* negativo, após curto retardo, para impedir que o movimento muscular ultrapasse a dimensão programada. Se assim não fosse, ocorreria oscilação do movimento.

Outras Células Inibitórias no Cerebelo. Além das células nucleares profundas, das células granulosas e das células de Purkinje, dois outros tipos de neurônios são encontrados no cerebelo: as *células em cesto* e as *células estreladas*, que são células inibitórias com axônios curtos. As células em cesto e as células estreladas estão localizadas na camada molecular do córtex cerebelar, situando-se entre pequenas fibras paralelas e estimuladas por elas. Essas células, por sua vez, enviam seus axônios em ângulo reto com as fibras paralelas e causam *inibição lateral* das células de Purkinje adjacentes, focalizando, assim, o sinal, da mesma maneira que a inibição lateral aumenta o contraste entre sinais, em muitos outros circuitos neuronais do sistema nervoso.

Sinais Eferentes do Tipo Liga/Desliga e Desliga/Liga do Cerebelo

A função típica do cerebelo é ajudar a emitir sinais rápidos de ligar para os músculos agonistas e sinais de desligar recíprocos, simultâneos, para os músculos antagonistas, no início de um movimento. Depois, quando se aproxima o término do movimento, o cerebelo é responsável, principalmente, por dar o ritmo e executar sinais de desligar para os agonistas e de ligar para os antagonistas. Embora não sejam inteiramente conhecidos os detalhes exatos, pode-se especular, pelo circuito cerebelar básico da **Figura 57-7**, como esse processo poderia funcionar.

Suponhamos que o padrão de liga/desliga de contração de agonistas/antagonistas, no início do movimento, comece com sinais do córtex cerebral. Esses sinais passam por vias não cerebelares do tronco cerebral e da medula espinal indo diretamente para o músculo agonista, a fim de começar a contração.

Ao mesmo tempo, sinais paralelos são enviados, por meio das fibras musgosas da ponte, para o cerebelo. Um ramo de cada fibra musgosa vai diretamente para células nucleares profundas, no núcleo denteado ou em outros núcleos cerebelares profundos, que, instantaneamente, enviam um sinal excitatório de volta para o sistema motor corticoespinal cerebral, seja por meio de sinais de retorno pelo tálamo para o córtex cerebral ou por meio de circuito neuronal, no tronco encefálico, para sustentar o sinal de contração muscular que já tinha sido começado pelo córtex cerebral. Como

consequência, o sinal de ligar, depois de alguns milissegundos, fica ainda mais potente do que era no início, pois passa a ser de soma de sinais corticais e cerebelares. Esse é o efeito normal quando o cerebelo está intacto, mas na ausência do cerebelo falta o sinal de suporte secundário extra. Esse suporte cerebelar faz a contração do músculo de ligação ficar muito mais forte do que ficaria se o cerebelo não existisse.

Agora, o que causa o sinal de desligar para os músculos agonistas, ao término do movimento? Lembre-se de que todas as fibras musgosas têm um segundo ramo que transmite sinais, por meio das células granulosas, para o córtex cerebelar e, por fim, por meio de fibras "paralelas" para as células de Purkinje. As células de Purkinje, por sua vez, *inibem* as células nucleares profundas. Essa via é constituída por algumas das menores fibras nervosas de condução mais lenta no sistema nervoso, isto é, as fibras paralelas da camada molecular cortical cerebelar, com diâmetros de apenas fração de milímetro. Igualmente, os sinais dessas fibras são fracos e, assim, exigem período finito para acumular excitação suficiente nos dendritos da célula de Purkinje para estimulá-la. Entretanto, uma vez estimulada a célula de Purkinje, ela envia um forte *sinal inibitório* para a mesma célula nuclear profunda que originalmente havia ajudado a iniciar o movimento. Portanto, esse sinal ajuda a *desligar* o movimento após curto intervalo de tempo.

Desse modo, pode-se ver como o circuito cerebelar completo poderia causar o rápido ligar da contração do músculo agonista no começo do movimento e, ainda assim, causar também o desligar *no tempo preciso* da contração do mesmo agonista, depois de dado período.

Agora, vamos especular sobre o circuito para os músculos antagonistas. O mais importante é lembrar que existe inervação recíproca entre agonistas e antagonistas em toda a medula espinal para, praticamente, todos os movimentos que a medula pode iniciar. Portanto, esses circuitos fazem parte da base para o desligar dos antagonistas, no início do movimento, e depois para o seu ligar ao término do movimento, refletindo o que quer que ocorra nos músculos agonistas. Mas é preciso lembrar também que o cerebelo contém vários outros tipos de células inibitórias além das células de Purkinje. As funções de algumas delas ainda precisam ser determinadas; elas poderiam também desempenhar papéis na inibição inicial dos músculos antagonistas, no início de um movimento, e sua subsequente excitação, ao final do movimento.

Esses mecanismos ainda são, em parte, especulativos. São apresentados aqui especialmente para ilustrar modos pelos quais o cerebelo poderia causar sinais intensificados de ligar e desligar, controlando assim os músculos agonistas e antagonistas e regulando, também, a temporização entre eles.

As Células de Purkinje "Aprendem" a Corrigir Erros Motores — O Papel das Fibras Trepadoras

O grau em que o cerebelo sustenta o início e o término das contrações musculares, bem como a temporização das contrações, precisam ser aprendidos pelo cerebelo. Tipicamente, quando a pessoa realiza pela primeira vez novo ato motor, o grau de realce motor pelo cerebelo, no início da contração, e a temporização das contrações são quase sempre incorretos para o desempenho preciso do movimento. Entretanto, depois do ato ter sido realizado muitas vezes, os eventos individuais se tornam cada vez mais precisos, algumas vezes, exigindo apenas alguns movimentos, antes de ser obtido o resultado desejado mas, em outras vezes, exigindo centenas de movimentos.

Como ocorrem esses ajustes? A resposta exata não é conhecida, embora se saiba que níveis de sensibilidade dos circuitos cerebelares se adaptem progressivamente durante o processo de treinamento, em particular na sensibilidade das células de Purkinje em responder à excitação das células granulosas. Além disso, essa alteração da sensibilidade é ocasionada por sinais das fibras trepadoras que entram no cerebelo, vindas do complexo olivar inferior.

Nas condições de repouso, as fibras trepadoras disparam cerca de uma vez por segundo. Mas, a cada vez que disparam, causam despolarização extrema de toda a árvore dendrítica da célula de Purkinje, durando por um segundo até. No decurso esse tempo, a célula de Purkinje dispara com forte potencial em ponta eferente, seguida por série de potenciais em ponta decrescentes. Quando a pessoa realiza novo movimento, pela primeira vez, os sinais de *feedback* do músculo e dos proprioceptores articulares, em geral, sinalizaram para o cerebelo quanto o movimento real deixou de ser correspondente ao movimento pretendido. E os sinais das fibras trepadoras de algum modo alteram a sensibilidade a longo prazo das células de Purkinje. Acredita-se que durante certo período essa alteração da sensibilidade, junto com outras possíveis funções de "aprendizagem" do cerebelo, faz com que a temporização e outros aspectos do controle cerebelar dos movimentos se aproximem da perfeição. Quando esse estado tiver sido atingido, as fibras trepadoras já não precisam enviar sinais de "erro" para o cerebelo, para causar alterações adicionais.

FUNÇÃO DO CEREBELO NO CONTROLE MOTOR GLOBAL

O sistema nervoso usa o cerebelo para coordenar as funções de controle motor em três níveis, que são os seguintes:

1. O *vestibulocerebelo*. Este nível consiste principalmente nos pequenos lobos floculonodulares, que se situam sob o cerebelo posterior e nas porções adjacentes do verme. Proporciona circuitos neurais para a maioria dos movimentos associados ao equilíbrio do corpo.
2. O *espinocerebelo*. Este nível consiste na maior parte do verme do cerebelo posterior e anterior mais as zonas intermediárias adjacentes em ambos os lados do verme. Fornece os circuitos responsáveis principalmente pela coordenação dos movimentos das partes distais das extremidades, em especial as mãos e os dedos.

3. O *cerebrocerebelo*. Este nível é formado pelas grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, situadas laterais às zonas intermediárias. Recebe, praticamente, toda a sua aferência dos córtices motor cerebral e pré-motores adjacentes e do córtex somatossensorial. Transmite suas informações de saída para cima de volta ao prosencéfalo, funcionando em modo de *feedback* com o sistema sensoriomotor cortical, para planejar movimentos voluntários sequenciais do corpo e das extremidades. Esses movimentos são planejados em décimos de segundo antes dos movimentos reais. Esse processo é chamado desenvolvimento de "imagens motoras" dos movimentos a serem realizados.

Funções do Vestibulocerebelo em Associação com o Tronco Cerebral e Medula Espinal para Controlar o Equilíbrio e os Movimentos Posturais

O vestibulocerebelo se origina, filogeneticamente, mais ou menos ao mesmo tempo em que se desenvolve o aparelho vestibular do ouvido interno. Além disso, como discutido no Capítulo 56, a perda dos lobos floculonodulares e de partes adjacentes do verme do cerebelo, que constituem o vestibulocerebelo, causa distúrbio extremo do equilíbrio e dos movimentos posturais.

Nas pessoas com disfunção vestibulocerebelar, o equilíbrio é muito mais perturbado, *durante o desempenho de movimentos rápidos*, do que durante a estase, especialmente quando esses movimentos envolvem *alterações da direção* do movimento e estimulam os canais semicirculares. Esse fenômeno sugere que o vestibulocerebelo seja importante para controlar o equilíbrio, entre contrações musculares de agonistas e antagonistas de coluna, quadris e ombros, durante *alterações rápidas* das posições corporais como exigido pelo sistema vestibular.

Um dos maiores problemas para controlar esse equilíbrio comsiste em quanto tempo é necessário para transmitir sinais de posição e sinais de velocidade do movimento das diferentes partes do corpo para o cérebro. Mesmo quando são usadas as vias de condução mais rápida, até 120 m/s, nos tratos aferentes espinocerebelares, o retardo da transmissão dos pés ao cérebro ainda é de 15 a 20 milissegundos. Os pés de pessoa que corre rapidamente podem se movimentar por até 25 centímetros durante esse tempo. Portanto, nunca é possível que os sinais de retorno, das partes periféricas do corpo, cheguem ao cérebro ao mesmo tempo em que os movimentos realmente ocorrem. Como então é possível que o cérebro saiba quando parar um movimento e realizar o ato sequencial a seguir, quando os movimentos são executados rapidamente? A resposta é que os sinais da periferia dizem ao cérebro com que rapidez e em que direções as partes do corpo estão se movimentando. É, então, função do vestibulocerebelo *calcular antecipadamente*, a partir dessas velocidades e direções, onde as diferentes partes estarão durante os próximos milissegundos. Os resultados desses cálculos são a chave para a progressão do cérebro para o próximo movimento sequencial.

Desse modo, durante o controle do equilíbrio, supõe-se que a informação da periferia do corpo e

do sistema vestibular seja usada por circuito de controle por *feedback* típico, a fim de fornecer *correção antecipatória* dos sinais motores posturais, necessários para manter o equilíbrio, mesmo durante a movimentação extremamente rápida, incluindo alterar rapidamente as direções do movimento.

Espinocerebelo — Controle por Feedback dos Movimentos Distais das Extremidades, por Meio do Córtex Cerebelar Intermediário e do Núcleo Interpósito

Como mostrado na **Figura 57-8**, a zona intermediária de cada hemisfério cerebelar recebe dois tipos de informações quando um movimento é realizado: (1) informação do córtex motor cerebral e do núcleo rubro do mesencéfalo, dizendo ao cerebelo o *plano sequencial de movimento pretendido*, para as próximas frações de segundo; e (2) informações de *feedback*, das partes periféricas do corpo, especialmente dos proprioceptores distais das extremidades, dizendo ao cerebelo quais *movimentos reais* resultam.

Depois da zona intermediária do cerebelo ter comparado os movimentos pretendidos aos movimentos reais, as células nucleares profundas do núcleo interpósito enviam sinais de saída *corretivos* (1) de volta ao *córtex motor cerebral*, pelos núcleos de retransmissão no *tálamo*; e (2) para a *porção magnocelular* (a parte inferior) *do núcleo rubro*, o que dá origem ao *trato rubroespinal*. O trato rubroespinal, por sua vez, se une ao trato corticoespinal, para inervar os neurônios motores mais laterais nos cornos anteriores da substância cinzenta da medula espinal, os neurônios que controlam as partes distais das extremidades, particularmente, as mãos e os dedos.

Essa parte do sistema de controle motor cerebelar proporciona movimentos coordenados e homogêneos dos músculos agonistas e antagonistas das extremidades distais para realizar movimentos padronizados agudos com finalidade. O cerebelo parece comparar as “intenções” dos níveis mais altos do sistema de controle motor, transmitidas à zona cerebelar intermediária pelo trato corticopontocerebelar, com o “desempenho” pelas partes respectivas do corpo, comforme transmitido de volta ao cerebelo da periferia. De fato, o trato espinocerebelar ventral até transmite de volta ao cerebelo uma cópia de “eferência” dos sinais de controle motor reais, que chegam aos neurônios motoresm e essa informação também é integrada aos sinais que chegam dos fusos musculares e outros órgãos sensitivos proprioceptores, transmitidos, sobretudo, no trato espinocerebelar dorsal. Sinais comparativos semelhantes também vão ao complexo olivar inferior; se os sinais não se compararem favoravelmente, o sistema de células olivares de Purkinje junto, possivelmente, com outros mecanismos de aprendizagem cerebelar, corrigem, por fim, os movimentos até que eles desempenhem a função desejada.

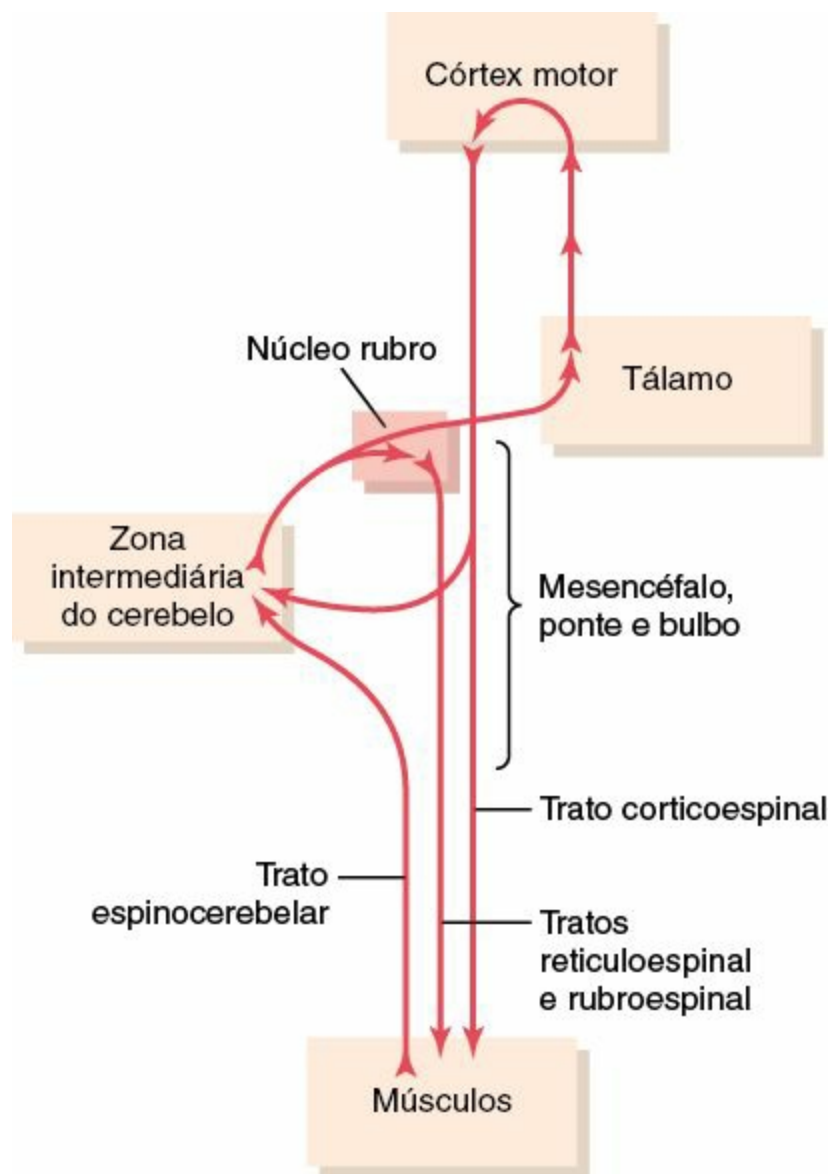



Figura 57-8. Controle cerebral e cerebelar dos movimentos voluntários, envolvendo especialmente a zona intermediária do cerebelo.

Função do Cerebelo para Impedir Movimentos com Ultrapassagem do Alvo e para “Amortecer” Movimentos. Quase todos os movimentos do corpo são “pendulares”. Por exemplo, quando o braço é movido, desenvolve-se um momento que precisa ser superado, antes que o movimento possa ser interrompido. Devido ao momento, todos os movimentos pendulares apresentam tendência a *passar do alvo*. Se isto ocorrer em pessoa cujo cerebelo tenha sido destruído, os centros conscientes do telencéfalo, eventualmente, reconhecerão essa situação e iniciarão movimento na direção oposta com a intenção de trazer o braço para a posição pretendida. Entretanto o braço, em virtude de seu momento, ultrapassa o alvo, uma vez mais, na direção oposta e, de novo, precisam ser instituídos sinais corretivos apropriados. Desse modo, o braço oscila para a frente e para trás, ultrapassando o ponto pretendido por vários ciclos, antes de finalmente se fixar em sua marca. Esse efeito é chamado *tremor de ação* ou *tremor intencional*.

Se o cerebelo estiver intacto e tiver aprendizado apropriado, se já houver aprendido, sinais subconscientes aprendidos param o movimento, precisamente, no ponto pretendido, assim, impedindo

a ultrapassagem do alvo e o tremor. *Essa atividade é a característica básica de sistema de amortecimento*. Todos os sistemas de controle, que regulam elementos pendulares, que têm inércia, precisam ter circuitos de amortecimento embutidos nos mecanismos. Para o controle motor pelo sistema nervoso, o cerebelo fornece a maior parte dessa função amortecedora.

Controle Cerebelar dos Movimentos Balísticos. A maioria dos movimentos rápidos do corpo, tais como os movimentos dos dedos ao digitar, ocorre tão rapidamente que não é possível receber informações originadas do *feedback*, seja da periferia para o cerebelo ou do cerebelo de volta ao córtex motor, antes que os movimentos terminem. Esses movimentos são chamados *movimentos balísticos*, significando que todo movimento é pré-planejado e colocado em execução, para percorrer uma distância específica e depois parar. Outro exemplo importante é o dos movimentos sacádicos dos olhos, nos quais os olhos pulam de uma posição para a seguinte, ao ler ou quando miram pontos sucessivos ao longo de uma estrada, à medida que a pessoa se move num carro.

Pode-se entender muito sobre a função do cerebelo ao estudar as alterações que ocorrem nesses movimentos balísticos, quando o cerebelo é removido. Acontecem três alterações principais: (1) os movimentos têm desenvolvimento lento e não têm o surto de início extra que o cerebelo geralmente produz; (2) a força desenvolvida é fraca; e (3) ocorre demora para interromper os movimentos, permitindo em geral que eles passem bem além do alvo pretendido. Portanto, na ausência do circuito cerebelar, o córtex motor tem de trabalhar mais, para iniciar os movimentos balísticos e novamente trabalhar muito e levar tempo extra de função para cessar o movimento. Desse modo, perde-se o automatismo dos movimentos balísticos.

Considerando, mais uma vez, o circuito do cerebelo, é possível ver que esse é organizado, de bela maneira, para realizar essa função bifásica, primeiro excitatória e depois inibitória, exigida para movimentos balísticos rápidos pré-planejados. Adicionalmente, verifica-se que os circuitos de temporização do córtex cerebelar são fundamentais para essa capacidade particular do cerebelo.

Cerebrocerebelo — Função da Grande Zona Lateral do Hemisfério Cerebelar para Planejar, Sequenciar e Temporizar os Movimentos Complexos

Nos seres humanos, as zonas laterais dos dois hemisférios cerebelares são muito desenvolvidas, com volume bastante aumentado. Essa característica se dá, junto com as capacidades humanas de planejar e realizar padrões sequenciais intrincados de movimento, especialmente com as mãos e dedos, e de falar. Ainda assim, grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares não recebem aferências diretas que trazem informação das partes periféricas do corpo. De igual modo, quase toda a comunicação entre essas áreas cerebelares laterais e o córtex cerebral não é com o córtex motor primário, mas, em lugar disso, com a *área pré-motora* e *áreas somatossensorial primária* e *de*

associação.

Mesmo assim, a destruição das zonas laterais dos hemisférios cerebelares, junto com seus núcleos profundos, os núcleos denteados, pode levar à falha extrema de coordenação dos movimentos complexos intencionais das mãos, dedos e pés e do aparelho fonador. Esse distúrbio tem sido difícil de compreender, devido à falta de comunicação direta entre essa parte do cerebelo e o córtex motor primário. No entanto, estudos experimentais sugerem que essas partes do cerebelo se relacionem a dois outros aspectos importantes, mas indiretos do controle motor: (1) o planejamento dos movimentos sequenciais; e (2) a "temporização" dos movimentos sequenciais.

Planejamento dos Movimentos Sequenciais. O planejamento dos movimentos sequenciais exige que as zonas laterais dos hemisférios se comuniquem com as partes pré-motora e sensorial do córtex cerebral e a via de mão dupla de comunicação entre essas áreas do córtex cerebral e as áreas correspondentes dos núcleos da base. Parece que o "plano" dos movimentos sequenciais realmente começa nas áreas sensorial e pré-motora do córtex cerebral e, daí, é transmitido para as zonas laterais dos hemisférios cerebelares. Depois, em meio à grande parte do tráfego bilateral, entre o cerebelo e o córtex cerebral, sinais motores apropriados fazem a transição de uma sequência de movimentos para a seguinte.

Observação interessante que apoia esse ponto de vista é que muitos neurônios, nos núcleos denteados cerebelares exibem o padrão de atividade para o movimento sequencial que ainda está por acontecer, enquanto o movimento presente ainda está ocorrendo. Desse modo, as zonas cerebelares laterais parecem estar envolvidas, não com qual movimento está acontecendo, em dado momento, mas com *o que acontecerá durante o próximo movimento sequencial*, em fração de segundo ou talvez até segundos mais tarde.

Resumindo, uma das características mais importantes da função motora normal é a capacidade de a pessoa progredir, homogeneamente, do movimento para o seguinte em sucessão organizada. Na ausência das grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares, essa capacidade é seriamente perturbada para os movimentos rápidos.

Função Temporizadora para Movimentos em Sequência. Outra função importante das zonas laterais dos hemisférios cerebelares é temporizar adequadamente cada sucessão de movimentos. Na ausência dessas zonas cerebelares, perde-se a capacidade subconsciente de predizer quais serão as distâncias que as diferentes partes do corpo se movimentarão em dado intervalo de tempo. Sem essa capacidade de programar, a pessoa fica incapaz de determinar quando precisa começar a próxima fase do movimento sequencial. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou, mais provavelmente, tarde demais. Portanto, lesões nas zonas laterais do cerebelo fazem com que movimentos complexos (como os necessários para escrever, correr ou até

conversar) fiquem sem coordenação e não tenham capacidade para progredir na sequência organizada do movimento para o próximo. Diz-se que tais lesões cerebelares causam *falha na progressão suave dos movimentos*.

Funções Preditivas Extramotoras do Cerebrocerebelo. O cerebrocerebelo (os grandes lobos laterais) também ajuda a "temporizar" eventos que não os movimentos do corpo. Por exemplo, as velocidades de progressão dos fenômenos auditivos e visuais podem ser preditas pelo cérebro, mas ambas exigem participação cerebelar. Como exemplo, a pessoa pode predizer, pela alteração da cena visual, com que rapidez pode se aproximar de um objeto. Um experimento impressionante, que demonstra a importância do cerebelo nessa capacidade, são os efeitos da remoção das grandes partes laterais do cerebelo em macacos. Esses animais, por vezes, arremetem contra a parede de um corredor e, literalmente, isto afeta seus cérebros, porque não são capazes de predizer quando chegarão à parede.

É bem possível que o cerebelo forneça a "base temporal", talvez usando circuitos de retardo, com que os sinais de outras partes do sistema nervoso central possam ser comparados; costuma-se afirmar que o cerebelo é, particularmente, útil para interpretar *relações temporoespaciais que mudam rapidamente* nas informações sensoriais.

Anormalidades Clínicas do Cerebelo

A destruição de pequenas partes do *córtex* cerebelar lateral quase nunca causa anormalidades detectáveis da função motora. De fato, vários meses depois, de até metade do córtex cerebelar lateral de um dos lados ter sido removida, mantidos os núcleos cerebelares profundos intactos, as funções motoras do animal parecerão quase normais *desde que o animal realize todos os movimentos lentamente*. Desse modo, as partes restantes do sistema de controle motor são capazes de compensar, em grande medida, a perda de algumas partes do cerebelo.

Para causar disfunção grave e contínua do cerebelo, a lesão cerebelar, em geral, precisará envolver um ou mais dos núcleos cerebelares profundos — o *denteado, o interpósito* ou o *fastígio*.

Dismetria e Ataxia

Dois dos mais importantes sintomas de doença cerebelar são a *dismetria* e a *ataxia*. Na ausência do cerebelo, o sistema de controle motor subconsciente não consegue predizer até onde os movimentos irão. Portanto, os movimentos usualmente passam da marca pretendida; depois, a parte consciente do cérebro compensa, de modo excessivo na direção oposta para o movimento compensatório que se sucede. Esse efeito é chamado *dismetria*, e resulta em movimentos sem coordenação, chamados *ataxia*. A dismetria e a ataxia também podem resultar de *lesões nos tratos espinocerebelares*, pois as informações de *feedback* das partes do corpo que se movimentam para o cerebelo são essenciais para a programação do término de movimento do cerebelo.

Passar do Ponto

Passar do ponto significa que, na ausência do cerebelo, a pessoa comumente movimenta a mão ou outra parte móvel do corpo, de modo considerável, além do ponto intencionado. Esse movimento resulta do fato de que, normalmente, o cerebelo inicia a maior parte dos sinais motores que interrompem o movimento depois que é começado; se o cerebelo não estiver à disposição para iniciar esse sinal motor, o movimento usualmente irá além da marca pretendida. Portanto, passar do ponto é, de fato, uma manifestação de dismetria.

Deficiências de Progressão

Disdiadococinesia — Incapacidade de Realizar Movimentos Rápidos Alternados. Quando o sistema de controle motor deixa de predizer onde as diferentes partes do corpo estarão em dado momento, "perde-se" a percepção das partes durante os movimentos rápidos. Como resultado, o movimento que se sucede pode começar cedo demais ou tarde demais, assim não ocorre a "progressão do movimento" de forma organizada. É possível demonstrar esse efeito, com facilidade, pedindo ao paciente com lesão cerebelar para virar a mão espalmada para cima e para baixo, rapidamente. O paciente, em muito pouco tempo, "perde" toda a percepção da posição instantânea da mão, em qualquer parte do movimento. Como resultado, ocorre série de movimentos fracionados e atrapalhados, em lugar dos movimentos coordenados normais de pronação e supinação. Esse distúrbio é chamado *disdiadococinesia*.

Disartria — Falha de Progressão ao Falar. Outro exemplo em que ocorre falha de progressão é ao falar, porque a formação de palavras depende da sucessão rápida e organizada de movimentos musculares individuais na laringe, na boca e no sistema respiratório. A falha de coordenação entre essas estruturas e a incapacidade de ajustar, antecipadamente, a intensidade do som ou a duração de cada som sucessivo causa vocalização confusa, com algumas sílabas com grande intensidade, algumas fracas, algumas mantidas por longos intervalos, algumas mantidas por curtos intervalos e com uma fala resultante ininteligível. Esse distúrbio é chamado *disartria*.

Tremor Intencional. Quando a pessoa que tenha perdido o cerebelo realiza ato voluntário, os movimentos tendem a oscilar, especialmente quando se aproximam da marca pretendida, primeiro ultrapassando-a e depois vibrando para trás e para a frente várias vezes, antes de se estabelecer na marca. Essa reação é chamada *tremor intencional* ou *tremor de ação* e resulta de ultrapassagem cerebelar do alvo e falha do sistema cerebelar de "amortecer" os movimentos.

Nistagmo Cerebelar — Tremor do Globo Ocular. O *nistagmo cerebelar* é o tremor do globo ocular que ocorre geralmente quando se tenta fixar os olhos numa cena em um dos lados do campo visual. Esse tipo de fixação visual excêntrica resulta em movimentos rápidos e trêmulos dos olhos, sem fixação duradoura dos olhos, sendo outra manifestação de falha do amortecimento pelo cerebelo. Ocorre, especialmente, quando os lobos floculonodulares do cerebelo estão lesados; nesse caso, também se associa à perda de equilíbrio, devido à disfunção das vias provenientes dos ductos semicirculares, que passam pelo cerebelo floculonodular.

Hipotonia — Diminuição do Tônus da Musculatura

A perda dos núcleos cerebelares profundos, particularmente dos núcleos denteado e interpósito, causa diminuição do tônus da musculatura corporal periférica no mesmo lado da lesão cerebelar. A hipotonia resulta de perda da facilitação cerebelar do córtex motor e dos núcleos motores do tronco cerebral, por sinais tônicos provenientes de núcleos cerebelares profundos.

GÂNGLIOS DA BASE E SUAS FUNÇÕES MOTORAS

Os núcleos da base, como o cerebelo, constituem outro *sistema motor acessório* que funciona, em geral, não por si mesmo, mas em estreita associação ao córtex cerebral e com o sistema de controle motor corticoespinal. De fato, os núcleos da base recebem a maior parte de seus sinais aferentes do córtex cerebral e também retornam quase todos os seus sinais eferentes para o córtex.

A **Figura 57-9** mostra as relações anatômicas dos núcleos da base com outras estruturas do sistema nervoso central. A cada lado do encéfalo, esses núcleos consistem no *núcleo caudado*, no *putâmen*, no *globo pálido*, na *substância negra* e no *núcleo subtalâmico*. Estão situados, em sua maior parte, laterais ao tálamo e à sua volta, ocupando grande parte das regiões interiores de ambos os

hemisférios cerebrais. Quase todas as fibras nervosas motoras e sensoriais que ligam o córtex cerebral e a medula espinal atravessam o espaço situado entre as principais massas dos gânglios da base, o *núcleo caudado* e o *putâmen*. Esse espaço é chamado *cápsula interna*. Ela é importante, para nossa presente discussão, devido à íntima associação entre os gânglios da base e o sistema corticoespinal em relação ao controle motor.

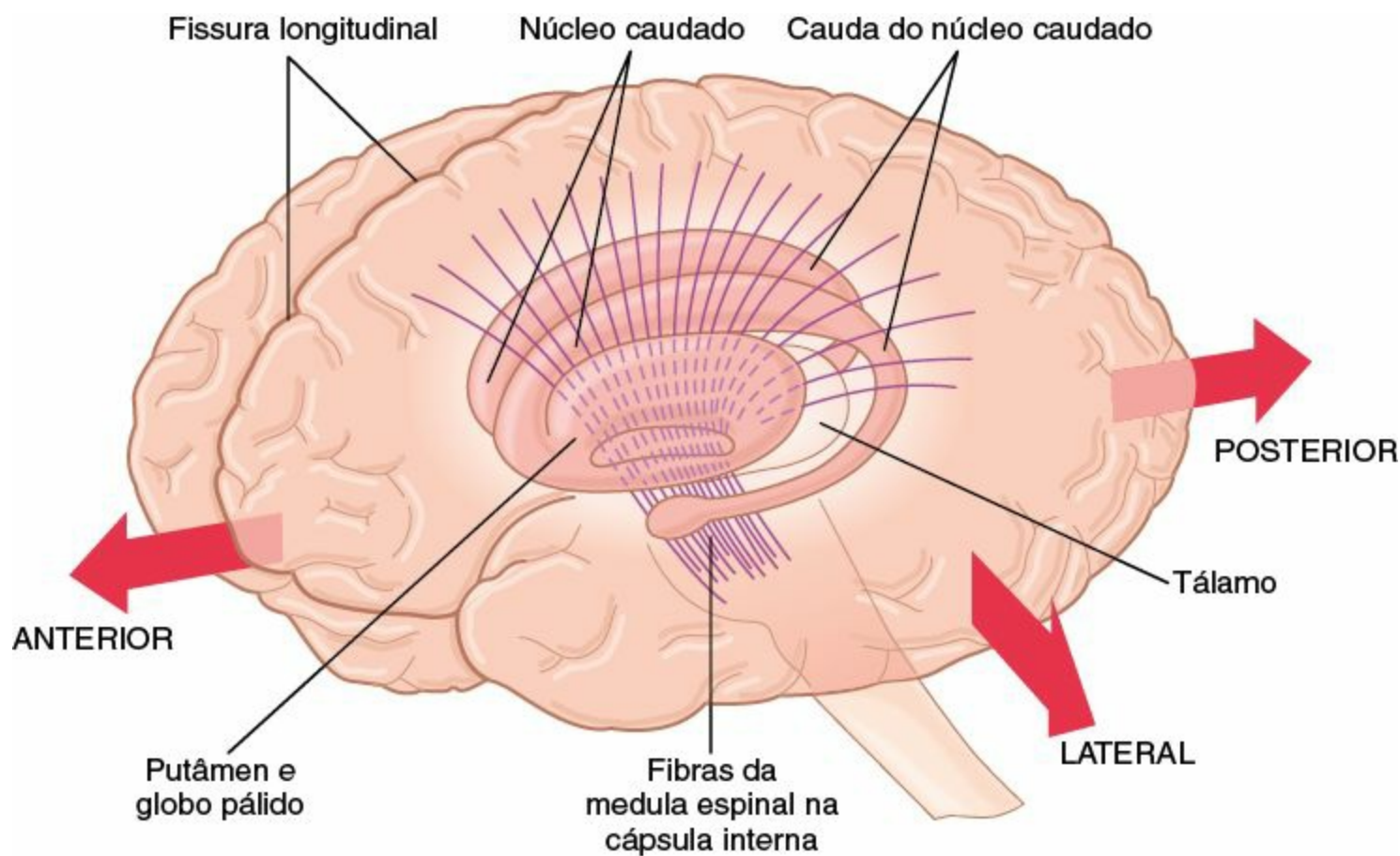



Figura 57-9. Relações anatômicas dos gânglios da base com o córtex cerebral e o tálamo, mostradas em corte tridimensional. *(Modificado de Guyton AC: Basic Neuroscience: Anatomy and Physiology. Philadelphia: WB Saunders, 1992.)*

Circuito NEURONAL DOS GÂNGLIOS DA BASE

As conexões anatômicas entre os gânglios da base e os outros elementos do sistema nervoso central, envolvidas no controle motor, são complexas, como mostrado na **Figura 57-10**. À esquerda, vê-se o córtex motor, o tálamo e os circuitos associados do tronco cerebral e cerebelar. À direita, estão os principais circuitos do sistema dos gânglios da base, mostrando as tremendas interconexões entre os núcleos, pertencentes aos gânglios da base, além das numerosas vias de conexão, entre as outras regiões motoras do cérebro e os gânglios da base.

Nas duas seções a seguir, estaremos concentrados especialmente em dois circuitos principais, o *circuito do putâmen* e o *circuito do caudado*.

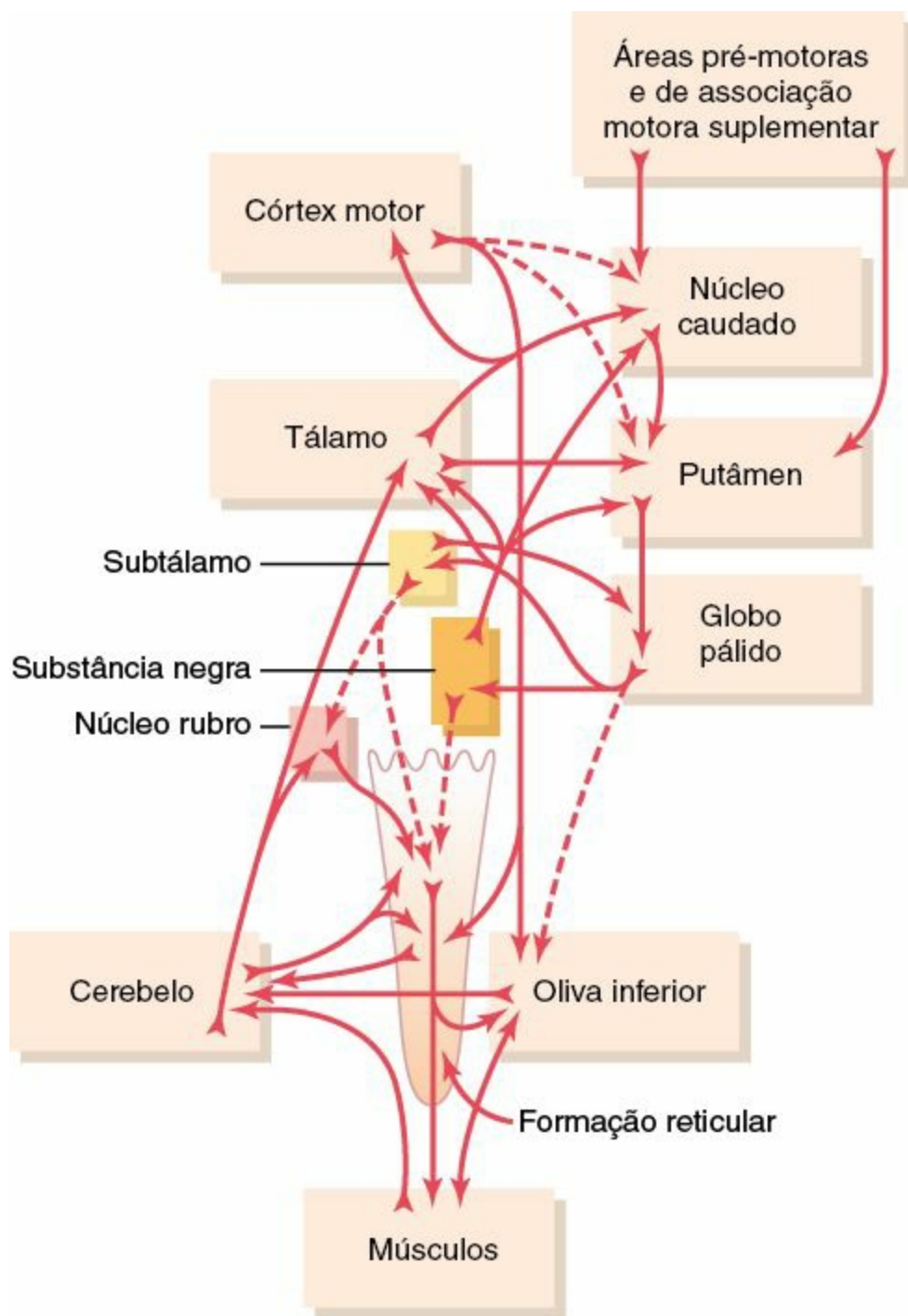



Figura 57-10. Relação dos circuitos dos gânglios da base com o sistema corticoespinocerebelar para o controle dos movimentos.

FUNÇÃO DOS GÂNGLIOS DA BASE NA EXECUÇÃO DE PADRÕES DE ATIVIDADE MOTORA — OS CIRCUITOS DO PUTÂMEN

Um dos principais papéis dos gânglios da base no controle motor é o de funcionar associados ao sistema corticoespinal, para controlar *padrões complexos de atividade motora*. Exemplo é escrever as letras do alfabeto. Quando os gânglios da base sofrem dano continuado e importante, o sistema cortical do controle motor já não pode executar esses padrões. Em lugar disso, a escrita se torna grosseira, como se a pessoa estivesse aprendendo a escrever.

Outros padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base são cortar papel com

tesoura, bater pregos, arremessar uma bola de basquete através de um aro, passar uma bola de futebol, arremessar uma bola de beisebol, os movimentos de tirar lixo com uma pá, a maioria dos aspectos da vocalização, movimentos controlados dos olhos e quase qualquer outro dos nossos movimentos que mostram destreza, a maioria deles realizada de modo subconsciente.

Vias Neurais dos Circuitos do Putâmen. A **Figura 57-11** mostra as principais vias pelos gânglios da base para executar padrões aprendidos de movimento. Elas começam, em sua maioria, nas áreas pré-motora e suplementar do córtex motor e nas áreas somatossensoriais do córtex sensorial. Passam, a seguir, para o putâmen (evitando, em sua maioria, o núcleo caudado) e, depois, para a parte interna do globo pálido, seguindo para os núcleos de retransmissão ventral-anterior e ventrolateral do tálamo e, por fim, retornam ao córtex motor primário e às partes das áreas pré-motora e suplementares estreitamente associadas ao córtex motor primário. Desse modo, os circuitos do putâmen têm seus aferentes, principalmente, das partes do cérebro adjacentes ao córtex motor primário, mas não muito provenientes do próprio córtex motor primário. Depois, suas eferências realmente voltam em especial para o córtex motor primário, ou para os córtices pré-motor e suplementar estreitamente associados. Funcionando em estreita associação desse circuito primário do putâmen, existem circuitos subsidiários que passam do putâmen, pelo globo pálido externo, ao subtálamo e à substância negra — finalmente retornando ao córtex motor por meio do tálamo.

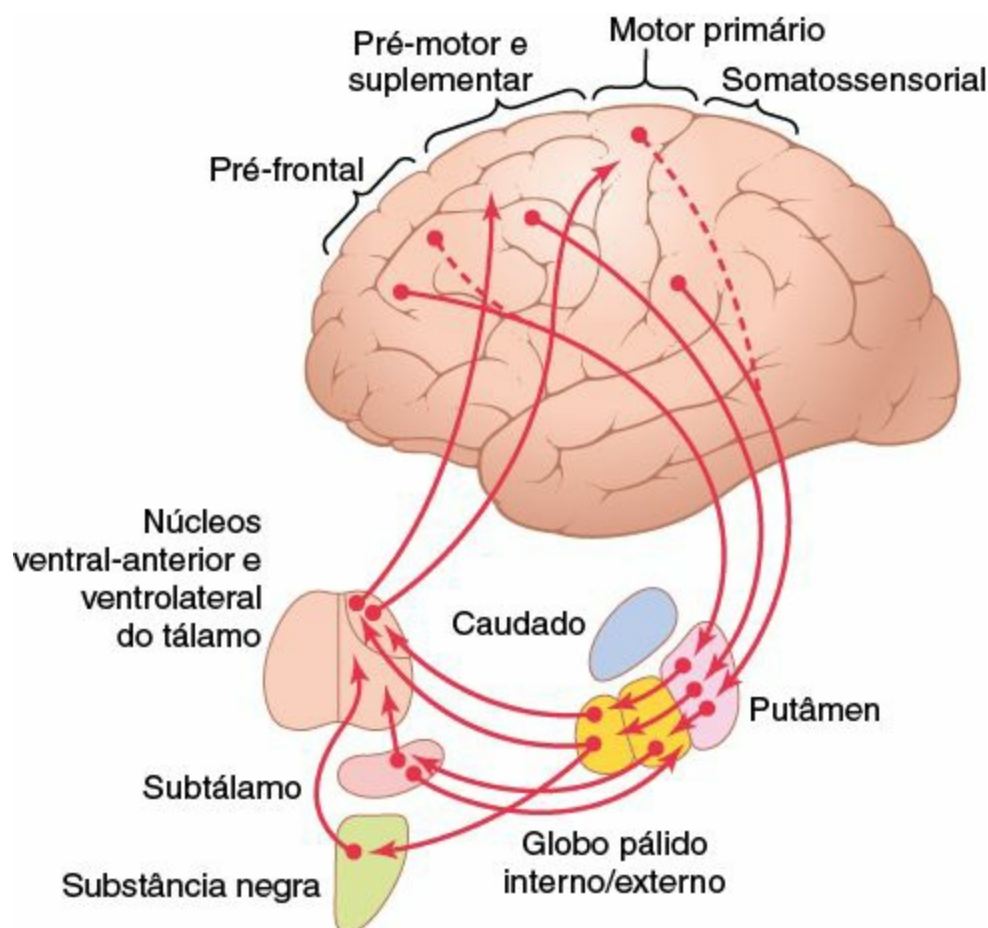



Figura 57-11. Circuito do putâmen através dos gânglios da base para a execução subconsciente dos padrões aprendidos

de movimento.

Função Anormal no Circuito do Putâmen: Atetose, Hemibalismo e Coreia. Como o circuito do putâmen funciona para ajudar a executar os padrões de movimento? Pouco se sabe sobre essa função. No entanto, quando parte do circuito é lesada ou bloqueada, certos padrões de movimento ficam intensamente anormais. Por exemplo, lesões no *globo pálido* frequentemente levam a *movimentos de contorção* espontâneos e, muitas vezes, contínuos de uma das mãos, um braço, do pescoço ou da face. Esses movimentos são chamados *atetose*.

Uma lesão no *subtálamo* costuma causar *movimentos súbitos e em bloco* de toda uma extremidade, patologia chamada *hemibalismo*.

Múltiplas pequenas lesões no *putâmen* levam a *movimentos rápidos e abruptos* de curta extensão em mãos, face e outras partes do corpo, chamados *coreia*.

Lesões na *substância negra* levam à doença comum e extremamente grave de *rigidez, acinesia* e *tremores,* conhecida como *doença de Parkinson*, que discutiremos com mais detalhes neste Capítulo.

PAPEL DOS GÂNGLIOS DA BASE PARA O CONTROLE COGNITIVO DE SEQUÊNCIAS DE PADRÕES MOTORES — O CIRCUITO DO CAUDADO

O termo *cognição* significa os processos cerebrais envolvidos no processo ao pensamento, os eferentes sensoriais mais informações já armazenadas na memória. A maior parte de nossas ações motoras ocorre como consequência de pensamentos gerados na mente, processo chamado *controle cognitivo da atividade motora*. O núcleo caudado desempenha papel importante nesse controle cognitivo da atividade motora.

As conexões neurais entre o núcleo caudado e o sistema de controle motor corticoespinal, mostradas na **Figura 57-12**, diferem das do circuito do putâmen. Parte da razão para essa diferença é que o núcleo caudado, mostrado na **Figura 57-9**, estende-se por baixo de todos os lobos do telencéfalo, começando anteriormente nos lobos frontais, depois, atravessando na direção posterior os lobos parietal e occipital e, por fim, curvando-se novamente para a frente como a letra "C" nos lobos temporais. Além disso, o núcleo caudado recebe grandes quantidades de aferentes das *áreas de associação* do córtex cerebral que estão anatomicamente sobre ele, principalmente as áreas que também integram os diferentes tipos de informações sensoriais e motoras em padrões utilizáveis de pensamento.

Depois que os sinais passam do córtex cerebral para o núcleo caudado, eles são transmitidos para o globo pálido interno e depois para os núcleos de retransmissão do tálamo ventral-anterior e ventrolateral, para finalmente voltarem às áreas motoras pré-frontais, pré-motoras e suplementares do córtex cerebral, mas com quase nenhum dos sinais que retornam, passando diretamente para o córtex motor primário. Em lugar disso, os sinais que retornam vão para as regiões motoras

acessórias pré-motoras e suplementares, responsáveis pela organização de padrões sequenciais de movimento, durando 5 segundos ou mais, em vez de promover movimentos musculares individuais.

Bom exemplo desse fenômeno seria a pessoa que vê um leão se aproximando e, então, respondendo instantânea e automaticamente: (1) afasta-se do leão; (2) começando a correr; e (3) até tentando subir numa árvore. Sem as funções cognitivas, a pessoa pode não ter os conhecimentos instintivos, sem pensar por muito tempo, mas responde rápida e apropriadamente. Desse modo, o controle cognitivo da atividade motora determina subconscientemente e em segundos quais padrões de movimento serão usados juntos para atingir objetivo complexo que poderia, ele mesmo, durar muitos segundos.

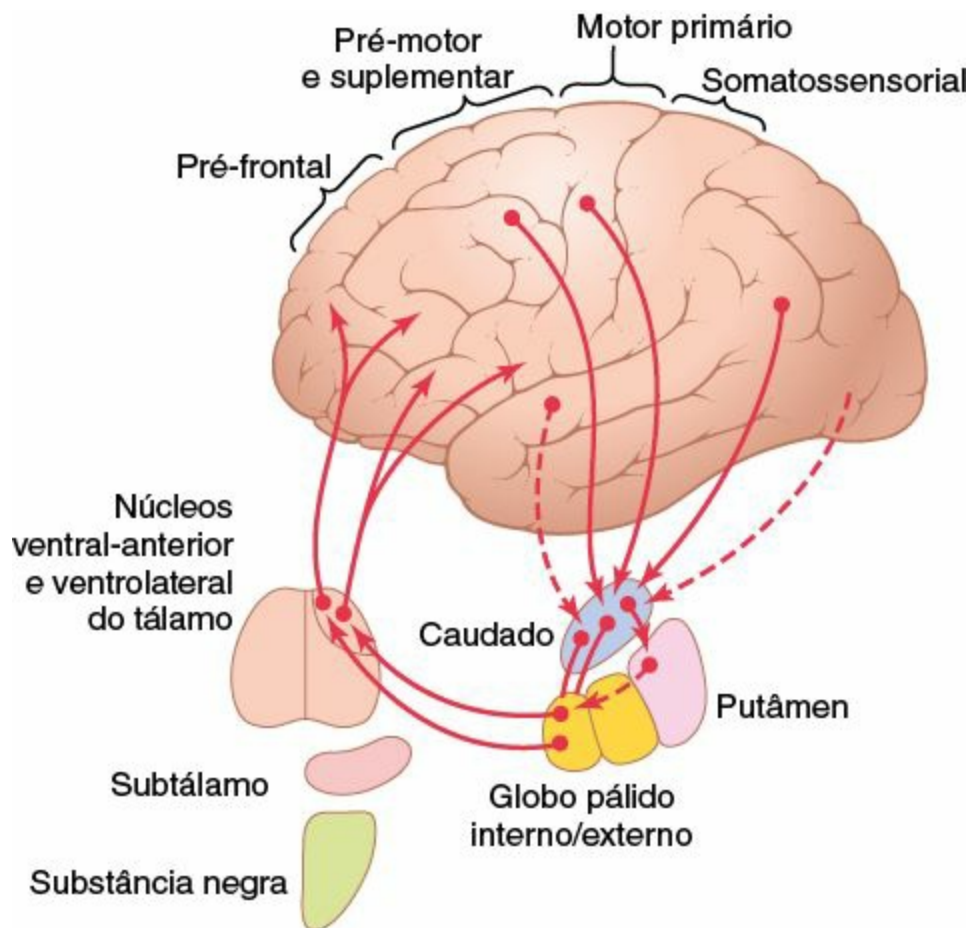



Figura 57-12. Circuito do caudado, através dos gânglios da base, para planejamento cognitivo de padrões motores sequenciais e paralelos de modo a atingir objetivos conscientes específicos.

FUNÇÃO DOS GÂNGLIOS DA BASE PARA MUDAR A TEMPORIZAÇÃO E PARA ESCALONAR A INTENSIDADE DOS MOVIMENTOS

Duas importantes capacidades do cérebro, para controlar o movimento, são (1) determinar com que rapidez o movimento deve ser realizado; e (2) controlar qual a dimensão do movimento. Por exemplo, a pessoa pode escrever a letra "a" lenta ou rapidamente. De igual modo, ela pode escrever um "a" minúsculo em pedaço de papel ou um "A" maiúsculo em lousa. Independentemente da escolha, as características proporcionais da letra continuam quase as mesmas.

Nos pacientes com lesões graves dos gânglios da base, essas funções de temporização e de graduação são precárias; de fato, algumas vezes, sequer existem. Aqui, novamente, os gânglios da base não funcionam isoladamente; funcionam em estreita associação ao córtex cerebral. Área cortical especialmente importante é o córtex parietal posterior que é o local das coordenadas espaciais para o controle motor de todas as partes do corpo, bem como para a relação do corpo e de suas partes com tudo o que está em torno. Danos a essa área não produzem simples déficits da percepção sensorial, como perda da sensação tátil, cegueira ou surdez. Em vez disso, lesões do córtex parietal posterior parietal produz a incapacidade de perceber, de modo acurado, os objetos pelos mecanismos sensoriais que funcionam normalmente, condição denominada *agnosia*. A **Figura 57-13** mostra o modo pelo qual uma pessoa com uma lesão no córtex parietal posterior direito tenta copiar desenhos. Nesses casos, a capacidade do paciente em copiar o lado esquerdo dos desenhos está gravemente prejudicada. De igual modo, essa pessoa sempre tentará evitar usar o braço esquerdo, a mão esquerda ou outras partes de seu hemicorpo esquerdo para o desempenho de tarefas ou, mesmo, lavar esse lado do corpo (*síndrome da negligência pessoal*), quase desconhecendo que essas partes de seu corpo existem.

Como o circuito do caudado do sistema dos gânglios da base funciona, principalmente, com áreas de associação do córtex cerebral, tais como o córtex parietal posterior, presumivelmente, a temporização e a graduação dos movimentos são funções desse circuito de controle motor cognitivo do caudado. No entanto, nossos conhecimentos sobre a função nos gânglios da base ainda são tão imprecisos que grande parte do que é conjecturado nas últimas seções é dedução analítica, e não fato comprovado.

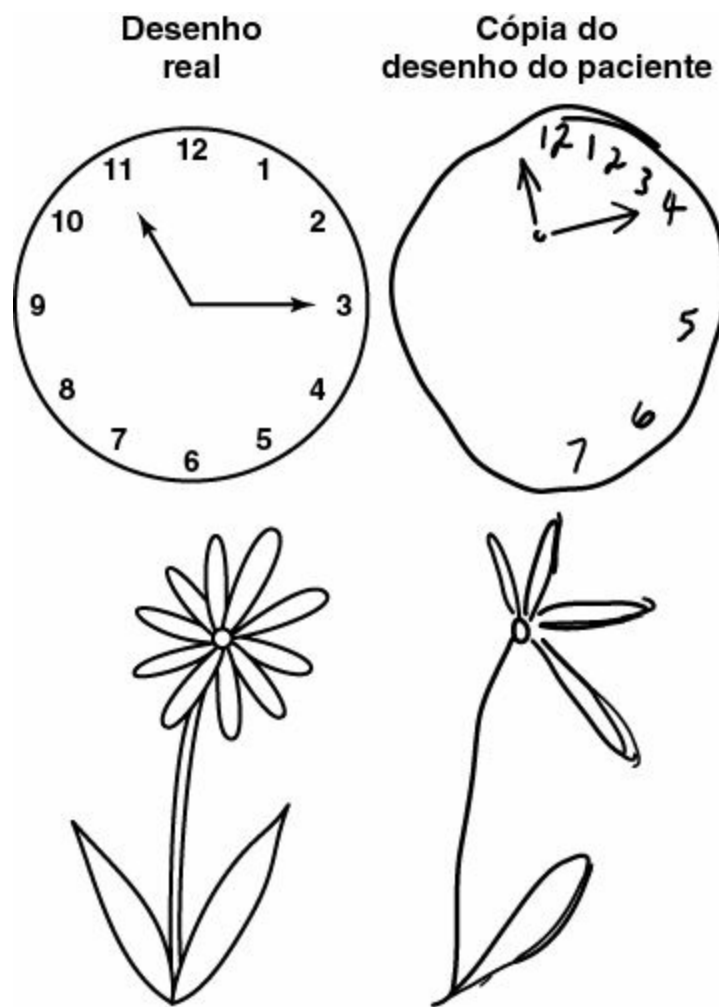



Figura 57-13. Ilustração de desenhos que poderiam ser feitos por pessoa que tenha *síndrome da negligência*, causada por lesão grave do córtex parietal posterior direito, comparada ao desenho real que o paciente foi solicitado a copiar. Observe que a capacidade da pessoa de copiar o lado esquerdo dos desenhos está gravemente prejudicada.

FUNÇÕES DE SUBSTÂNCIAS NEUROTRANSMISSORAS ESPECÍFICAS NO SISTEMA DE GÂNGLIOS DA BASE

A **Figura 57-14** demonstra a inter-relação de vários neurotransmissores específicos que, sabidamente, funcionam nos gânglios da base, mostrando (1) vias que contêm *dopamina*, da substância negra para o núcleo caudado e o putâmen; (2) vias que contêm o *ácido gama-aminobutírico (GABA)*, do núcleo caudado e putâmen para o globo pálido e substância negra; (3) vias que contêm *acetilcolina* do córtex para o núcleo caudado e putâmen; e (4) múltiplas vias gerais do tronco cerebral que secretam *norepinefrina, serotonina, encefalina* e vários outros neurotransmissores, nos diversos núcleos dos gânglios da base, bem como em outras partes do telencéfalo. Além de tudo que já foi mencionado, existem *múltiplas vias que usam glutamato como neurotransmissor*, responsáveis pela maioria dos sinais excitatórios (não mostrados na figura) que contrabalançam o grande número de sinais inibitórios transmitidos, especialmente pelos transmissores inibitórios dopamina, GABA e serotonina. Teremos mais a dizer sobre alguns desses neurotransmissores e sistemas hormonais em seções subsequentes, quando discutiremos doenças associadas aos gânglios da base, bem como em Capítulos subsequentes, quando discutirmos

comportamento, sono, vigília e funções do sistema nervoso autônomo.

Para o presente, deve ser lembrado que o neurotransmissor GABA funciona como agente inibitório. Portanto, os neurônios gabaérgicos, nas alças de *feedback* do córtex pelos gânglios da base e de volta ao córtex, fazem com que na prática todas essas *alças de feedback sejam negativas*, ao invés de alças de *feedback* positivas, emprestando, assim, estabilidade aos sistemas de controle motor. A dopamina também funciona como neurotransmissor inibitório, na maior parte do encéfalo; logo, ela também funciona, indubitavelmente, como estabilizador sob algumas condições.

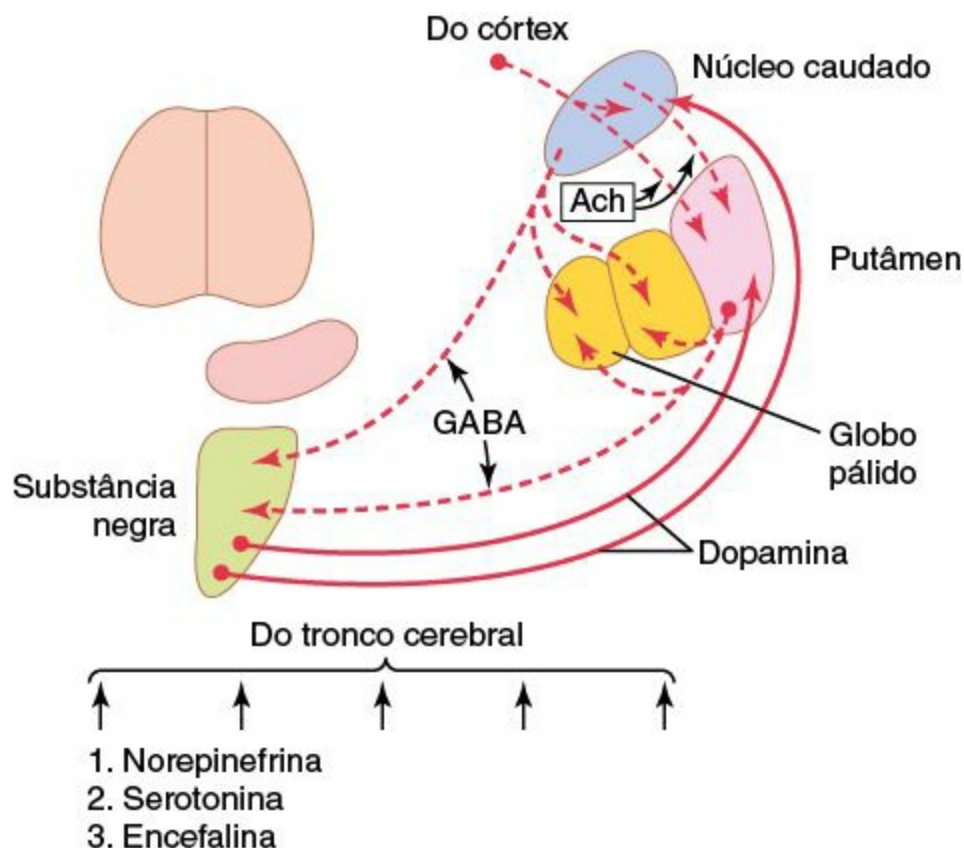



Figura 57-14. Vias neuronais que secretam diferentes tipos de substâncias neurotransmissoras nos gânglios da base. Ach, acetilcolina; GABA, ácido gama-aminobutírico.

Síndromes Clínicas Decorrentes de Lesão dos Gânglios da Base

À parte da *atetose* e do *hemibalismo*, já mencionados em relação às lesões do globo pálido e do núcleo subtalâmico, duas outras doenças importantes resultam de lesões em estruturas dos gânglios da base. São a doença de Parkinson e a doença de Huntington.

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson, que também é conhecida como *paralisia agitante*, decorre da destruição generalizada da parte da substância negra (a *pars compacta*) que envia fibras nervosas secretoras de dopamina para o núcleo caudado e para o putâmen. A doença se caracteriza por (1) rigidez de grande parte da musculatura do corpo; (2) tremor involuntário das áreas envolvidas, mesmo quando a pessoa está em repouso, na frequência fixa de três a seis ciclos por segundo; (3) dificuldade intensa de iniciar movimentos, chamada *acinesia*; (4) instabilidade postural, causada por reflexos posturais prejudicados, levando ao frágil equilíbrio e quedas; e (5) outros sintomas motores que incluem disfagia (capacidade prejudicada de engolir), distúrbios da fala, distúrbios da marcha e fadiga.

As causas desses efeitos motores anormais são desconhecidas. No entanto, a dopamina liberada no núcleo caudado e no putâmen é transmissor inibitório; assim, a destruição dos neurônios dopaminérgicos, na substância negra do paciente parkinsoniano, teoricamente permitiria que o núcleo caudado e o putâmen ficassem, de modo intenso, ativos e, possivelmente, causaria saída contínua de sinais excitatórios para o sistema de controle motor corticoespinal. Esses sinais poderiam excitar, de forma intensa, muitos ou todos os músculos do corpo, levando assim à *rigidez*.

Alguns dos circuitos de *feedback* poderiam facilmente *oscilar* devido ao aumento considerável do ganho da alça de *feedback*, após a perda de sua inibição, levando ao *tremor* da doença de Parkinson. Esse tremor é bem diferente do da doença cerebelar, porque ocorre durante todas as horas de vigília e, portanto, é *tremor involuntário*, distinguindo-se do tremor cerebelar, que ocorre apenas quando a pessoa realiza intencionalmente movimentos iniciados e, por conseguinte, é chamado *tremor intencional*.

A *acinesia* que ocorre na doença de Parkinson costuma ser mais perturbadora para o paciente do que os sintomas de rigidez muscular e tremor, uma vez que uma pessoa afetada por parkinsonismo grave, precisa exercer o mais alto grau de concentração para realizar até o mais simples movimento. O esforço mental, até mesmo, a angústia mental, que é necessário para fazer os movimentos desejados, costuma estar no limite da força de vontade do paciente. Depois, quando os movimentos ocorrem, em geral são rígidos e em *staccato* e não contínuos. A causa dessa acinesia ainda é especulativa. No entanto, a secreção de dopamina, no sistema límbico, especialmente no *núcleo* accumbens, com frequência está diminuída, junto com seu decréscimo nos núcleos da base. Foi sugerido que isso pode reduzir o impulso psíquico para a atividade motora, com tal intensidade que pode levar à acinesia.

Tratamento com I-Dopa. A administração do fármaco *I-dopa* a pacientes com doença de Parkinson, em geral, abranda muitos dos sintomas, especialmente, a rigidez e a acinesia. Acredita-se que a razão para isto seja porque a I-dopa é convertida, no cérebro, em dopamina, e a dopamina, então, restaura o equilíbrio normal entre a inibição e a excitação, no núcleo caudado e putâmen. A própria administração de dopamina não tem o mesmo efeito, porque a dopamina tem estrutura química que não permite que ela atravesse a barreira hematoencefálica, embora a estrutura discretamente diferente da I-dopa permita ultrapassar essa barreira.

Tratamento com I-Deprenil. Outro tratamento para doença de Parkinson é o fármaco I-deprenil. Ele inibe a monoamina oxidase, que é responsável pela destruição da maior parte da dopamina, depois de secretada. Portanto, qualquer dopamina que seja liberada permanece nos tecidos dos gânglios da base por período mais longo. Ademais, por questões não compreendidas, esse tratamento ajuda a tornar mais lenta a destruição dos neurônios secretores de dopamina, na substância negra. Portanto, combinações apropriadas de I-dopa, juntamente com terapia com I-deprenil, em geral, propiciam tratamento muito melhor do que o uso exclusivo de um desses fármacos.

Tratamento com Células Dopaminérgicas Fetais Transplantadas. O transplante de células cerebrais secretoras de dopamina (células obtidas de fetos abortados), feito diretamente nos núcleos caudados e putâmens, tem sido usado com certo sucesso por curto prazo para tratar a doença de Parkinson. Contudo, as células não vivem por mais que alguns meses. Se pudesse ser conseguida a persistência, talvez esse se tornasse o tratamento do futuro.

Tratamento por Destruição de Parte do Circuito de Feedback nos Gânglios da Base. Como os sinais anormais dos gânglios da base para o córtex motor causam a maioria das anormalidades da doença de Parkinson, têm sido feitas muitas tentativas para tratar os pacientes com essa doença, pelo bloqueio cirúrgico destes sinais. Durante anos, foram feitas lesões cirúrgicas nos núcleos ventrolateral e ventroanterior do tálamo, o que bloqueava parte do circuito de *feedback* dos gânglios da base para o córtex; foram obtidos graus variáveis de sucesso, bem como algumas vezes dano neurológico grave. Em macacos com doença de Parkinson, têm sido feitas lesões no núcleo subtalâmico, algumas vezes com resultados surpreendentemente bons.

Doença de Huntington (Coreia de Huntington)

A doença de Huntington é distúrbio hereditário autossômico dominante que, em geral começa a causar sintomas nos 30 a 40 anos de idade. Caracteriza-se, a princípio, por movimentos rápidos em músculos individuais e, depois, movimentos graves progressivos de distorção do corpo inteiro. Ademais, desenvolve-se demência grave junto com as disfunções motoras.

Acredita-se que os movimentos anormais da doença de Huntington sejam causados pela perda da maior parte dos corpos celulares dos neurônios secretores de GABA, no núcleo caudado e no putâmen, e pela perda de neurônios secretores de acetilcolina em muitas partes do cérebro. Os terminais axônicos dos neurônios gabaérgicos normalmente inibem partes do globo pálido e da substância negra. Acredita-se que essa perda de inibição permita períodos espontâneos de atividade do globo pálido e da substância negra, que provocam os movimentos coreicos.

A demência nas pessoas com doença de Huntington provavelmente não resulta da perda de neurônios gabaérgicos, mas da perda de neurônios colinérgicos talvez especialmente, em áreas do córtex cerebral.

Foi encontrado o gene anormal que causa a doença de Huntington; ele tem códon de repetição de muitas vezes, CAG, que codifica para múltiplos aminoácidos *glutamina* extras na estrutura molecular de proteína celular neuronal anormal chamada *huntingtina*, que causa os sintomas. Agora, como essa proteína causa os efeitos da doença é, no momento, motivo para pesquisa mais intensa.

INTEGRAÇÃO ENTRE AS MUITAS PARTES DO SISTEMA TOTAL DE CONTROLE MOTOR

Finalmente, precisamos resumir, o melhor que pudermos, sobre o que se sabe a respeito do controle global dos movimentos. Para isto, vamos primeiro fazer a sinopse dos diferentes níveis de controle.

NÍVEL ESPINAL

São programados na medula espinal padrões locais de movimento para todas as áreas musculares do corpo — por exemplo, reflexos de retirada programados que afastam qualquer parte do corpo de uma fonte de dor. A medula também é o local de padrões complexos de movimentos rítmicos, como os movimentos alternados das extremidades para andar, mais movimentos recíprocos nos lados opostos do corpo ou das patas traseiras contra as dianteiras em animais de quatro patas.

Todos esses programas da medula podem ser postos em ação pelos níveis mais altos do controle motor ou podem ser inibidos, enquanto níveis mais altos assumem o controle.

NÍVEL ROMBENCEFÁLICO

A ponte e o bulbo são responsáveis por duas funções importantes para o controle motor geral do corpo: (1) manutenção do tônus axial do corpo, tendo por finalidade a postura em pé; e (2) modificação contínua dos graus de tônus nos diferentes músculos, em resposta às informações do sistema vestibular, com a finalidade de manter o equilíbrio corporal.

NÍVEL DO CÓRTEX MOTOR

O sistema do córtex motor fornece a maior parte dos sinais motores ativadores para a medula espinal. Funciona, em parte, exercendo comandos sequenciais e paralelos que colocam em movimento vários padrões medulares de ação motora. Também pode mudar as intensidades dos diferentes padrões ou modificar sua programação ou outras características. Quando necessário, o sistema corticoespinal pode passar por cima dos padrões medulares, substituindo-os por padrões de níveis mais altos do tronco cerebral ou do córtex cerebral. Os padrões corticais, em geral, são complexos; igualmente, eles podem ser “aprendidos”, enquanto os padrões medulares são determinados principalmente pela herança genética e se diz que são “rígidos”.

Funções Associadas ao Cerebelo. O cerebelo funciona em todos os níveis de controle muscular. Funciona com a medula espinal, especialmente para aumentar o reflexo de estiramento; assim, quando um músculo ao se contrair encontra carga inesperadamente pesada, longo sinal de reflexo de estiramento transmitido pelo cerebelo e de volta novamente à medula, aumenta de forma muito intensa o efeito de resistir a cargas do reflexo básico de estiramento.

No nível do tronco cerebral, o cerebelo contribui com os movimentos posturais do corpo, em especial os movimentos rápidos necessários pelo sistema de equilíbrio, não fragmentados e contínuos e sem oscilações anormais.

No nível do córtex cerebral, o cerebelo opera associado às estruturas corticais, contribuindo com muitas funções motoras acessórias, especialmente, fornecendo força motora extra para iniciar de forma rápida a contração muscular no início de um movimento. Perto do final de cada movimento, o *cerebelo* ativa os músculos antagonistas, exatamente no mesmo momento e com a força apropriada para fazer cessar o movimento quando sua meta é atingida. Além disso, existe boa evidência fisiológica de que todos os aspectos desse padrão de liga/desliga, pelo cerebelo, possam ser aprendidos com a experiência.

O cerebelo funciona junto com o córtex cerebral em ainda outro nível de controle motor: ajuda a programar, antecipadamente, as contrações musculares necessárias para a progressão suave de movimento rápido presente na direção para o movimento rápido seguinte, em outra direção, tudo isto ocorrendo em fração de segundo. O circuito neural para isto passa do córtex cerebral para as grandes zonas laterais dos hemisférios cerebelares e, depois, volta ao córtex cerebral.

O cerebelo funciona, sobretudo, quando são necessários movimentos musculares rápidos. Sem o cerebelo, ainda podem ocorrer movimentos lentos e calculados, mas é difícil que o sistema corticoespinal realize plenamente movimentos intencionais rápidos e mutáveis dirigidos a alvo particular ou ainda progrida suavemente de um movimento rápido para o seguinte.

Funções Associadas aos Gânglios da Base. Os núcleos da base são essenciais para o

controle motor, de modo inteiramente diferente do cerebelo. Suas funções mais importantes são: (1) ajudar o córtex a executar *padrões de movimento aprendidos*, mas subconscientes; e (2) ajudar a planejar múltiplos padrões paralelos e sequenciais de movimento que a mente precisa reunir para efetuar a tarefa pretendida.

Os tipos de padrões motores que exigem a integridade dos gânglios da base incluem aqueles para escrever todas as diferentes letras do alfabeto, para atirar uma bola e para digitar. De igual modo, os gânglios da base são necessários para modificar esses padrões, para escrever de forma pequena ou muito grande, desse modo, controlando as dimensões dos padrões.

Ainda em nível de controle mais alto, existe circuito combinado cerebral e dos gânglios da base, começando nos processos de pensamento do telencéfalo, para fornecer etapas sequenciais globais que respondam a cada situação nova, como, por exemplo, planejar a resposta motora imediata da pessoa a um atacante ou uma resposta sequencial de alguém a um abraço carinhoso inesperado.

O QUE NOS IMPULSIONA PARA A AÇÃO?

O que é que nos desperta da inatividade e nos coloca em movimento? Estamos começando a aprender sobre sistemas de motivação do sistema nervoso central. Basicamente, o encéfalo tem centro mais antigo localizado abaixo, anterior e lateralmente ao tálamo — incluindo o hipotálamo, a amígdala, o hipocampo, a região septal anterior ao hipotálamo e ao tálamo e, até mesmo, regiões mais antigas do tálamo e do córtex cerebral — todas funcionando em conjunto para iniciar a maioria das atividades motoras e outras atividades funcionais do sistema nervoso central. Essas áreas são chamadas coletivamente de *sistema límbico*. Discutiremos esse sistema com detalhes no Capítulo 59.

Bibliografia

Bastian AJ: Moving, sensing and learning with cerebellar damage. Curr Opin Neurobiol 21:596, 2011.

Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, et al: The pathophysiological basis of dystonias. Nat Rev Neurosci 9:222, 2008.

Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. Nat Rev Neurosci 15:71, 2014.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

De Zeeuw CI, Hoebeek FE, Bosman LW, et al: Spatiotemporal firing patterns in the cerebellum. Nat Rev Neurosci 12:327, 2011.

Eidelberg D, Surmeier DJ: Brain networks in Huntington disease. J Clin Invest 121:484, 2011.

Gao Z, van Beugen BJ, De Zeeuw CI: Distributed synergistic plasticity and cerebellar learning. Nat Rev Neurosci 13:619, 2012.

Gittis AH, Kreitzer AC: Striatal microcircuitry and movement disorders. Trends Neurosci 35:557, 2012.

Heck DH, De Zeeuw CI, Jaeger D, et al: The neuronal code(s) of the cerebellum. J Neurosci 33:17603, 2013.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Okun MS: Deep-brain stimulation for Parkinson’s disease. N Engl J Med 367:1529, 2012.

Patel N, Jankovic J, Hallett M: Sensory aspects of movement disorders. Lancet Neurol 13:100, 2014.

Pugh JR, Raman IM: Nothing can be coincidence: synaptic inhibition and plasticity in the cerebellar nuclei. Trends Neurosci 32:170, 2009.

Ramnani N: The primate cortico-cerebellar system: anatomy and function. Nat Rev Neurosci 7:511, 2006.

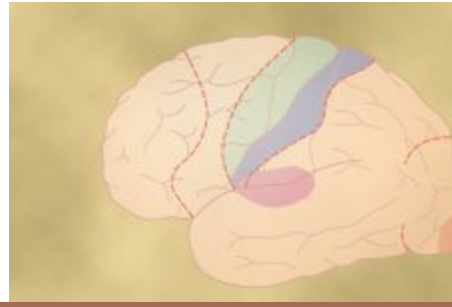
Rosas HD, Salat DH, Lee SY, et al: Complexity and heterogeneity: what drives the ever-changing brain in Huntington’s disease? Ann N Y Acad Sci 1147:196, 2008.

Shepherd GM: Corticostriatal connectivity and its role in disease. Nat Rev Neurosci 14:278, 2013.

Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. Nat Rev Neurosci 9:206, 2008.

Ullsperger M, Danielmeier C, Jocham G: Neurophysiology of performance monitoring and adaptive behavior. Physiol Rev 94:35, 2014.

Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E: Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington’s disease. Physiol Rev 90:905, 2010.

CAPÍTULO 58

Córtex Cerebral, Funções Intelectuais do Cérebro, Aprendizado e Memória

É irônico que de todas as partes que conhecemos do cérebro sabemos menos sobre as funções do córtex cerebral, apesar de este ser, de longe, a maior porção do sistema nervoso. Entretanto, sabemos os efeitos da lesão ou da estimulação específica em diversas porções do córtex. Na primeira parte deste Capítulo, são discutidos os fatos conhecidos sobre as funções corticais; em seguida, serão apresentadas, resumidamente, as teorias básicas dos mecanismos neuronais envolvidos nos processos da memória, da análise das informações sensoriais, entre outros.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DO CÓRTEX CEREBRAL

A parte funcional do córtex cerebral é a delgada camada de neurônios que cobre a superfície de todas as circunvoluções do cérebro. Essa camada tem apenas de 2 a 5 milímetros de espessura, com área total de, aproximadamente, um quarto de metro quadrado. O córtex cerebral total contém cerca de 100 *bilhões* de neurônios.

A **Figura 58-1** mostra a estrutura histológica típica da superfície neuronal do córtex cerebral, com suas camadas sucessivas de diferentes tipos de neurônios. A maioria dos neurônios é de três tipos: (1) *granulares* (também chamados *estrelados*); (2) *fusiformes*; e (3) *piramidais*, estes, assim - chamados, devido a seu formato piramidal característico.

Os neurônios *granulares*, em geral, têm axônios curtos e, consequentemente, funcionam, sobretudo, como interneurônios que transmitem sinais neurais apenas por curtas distâncias, no córtex. Alguns

são excitatórios, liberando, de modo especial, o neurotransmissor excitatório *glutamato*; enquanto que outros são inibitórios e liberam de igual modo o neurotransmissor inibitório ácido *gama-aminobutírico* (GABA). As áreas sensoriais do córtex, bem como as áreas associativas entre as áreas sensoriais e motoras, há grandes concentrações dessas células granulares, sugerindo alto grau de processamento intracortical de sinais sensoriais que chegam às áreas sensoriais e associativas.

As *células piramidais* e *fusiformes* dão origem a quase todas as fibras que saem do córtex. As células piramidais, que são maiores e mais numerosas do que as células fusiformes, constituem a fonte das fibras nervosas grossas e longas que se projetam para a medula espinal. As células piramidais dão origem também à maioria dos grandes feixes de fibras de associação subcorticais, que interligam as grandes partes do cérebro.

No lado direito da **Figura 58-1** é mostrada a organização típica das fibras nervosas nas diferentes camadas do córtex cerebral. Note, particularmente, o grande número de *fibras horizontais,* que se estendem entre áreas adjacentes do córtex, mas observe também as *fibras verticais* que se estendem do córtex e para ele às estruturas subcorticais; algumas se projetam para a medula espinal ou para regiões distantes do córtex cerebral, por meio de longos feixes de associação.

As funções das camadas específicas do córtex cerebral são discutidas nos Capítulos 48 e 52. Para efeito de revisão, vamos recapitular que a maioria dos aferentes sensoriais específicos termina na camada cortical IV. A maioria dos sinais eferentes sai do córtex por meio de neurônios localizados nas camadas V e VI; as fibras bem grossas que se dirigem para o tronco cerebral e a medula espinal originam-se na camada V e o grande número de fibras para o tálamo se origina na camada VI. As camadas I, II e III realizam a maioria das funções de associação intracorticais, especialmente, com o grande número de neurônios nas camadas II e III, fazendo curtas conexões horizontais com áreas corticais adjacentes.

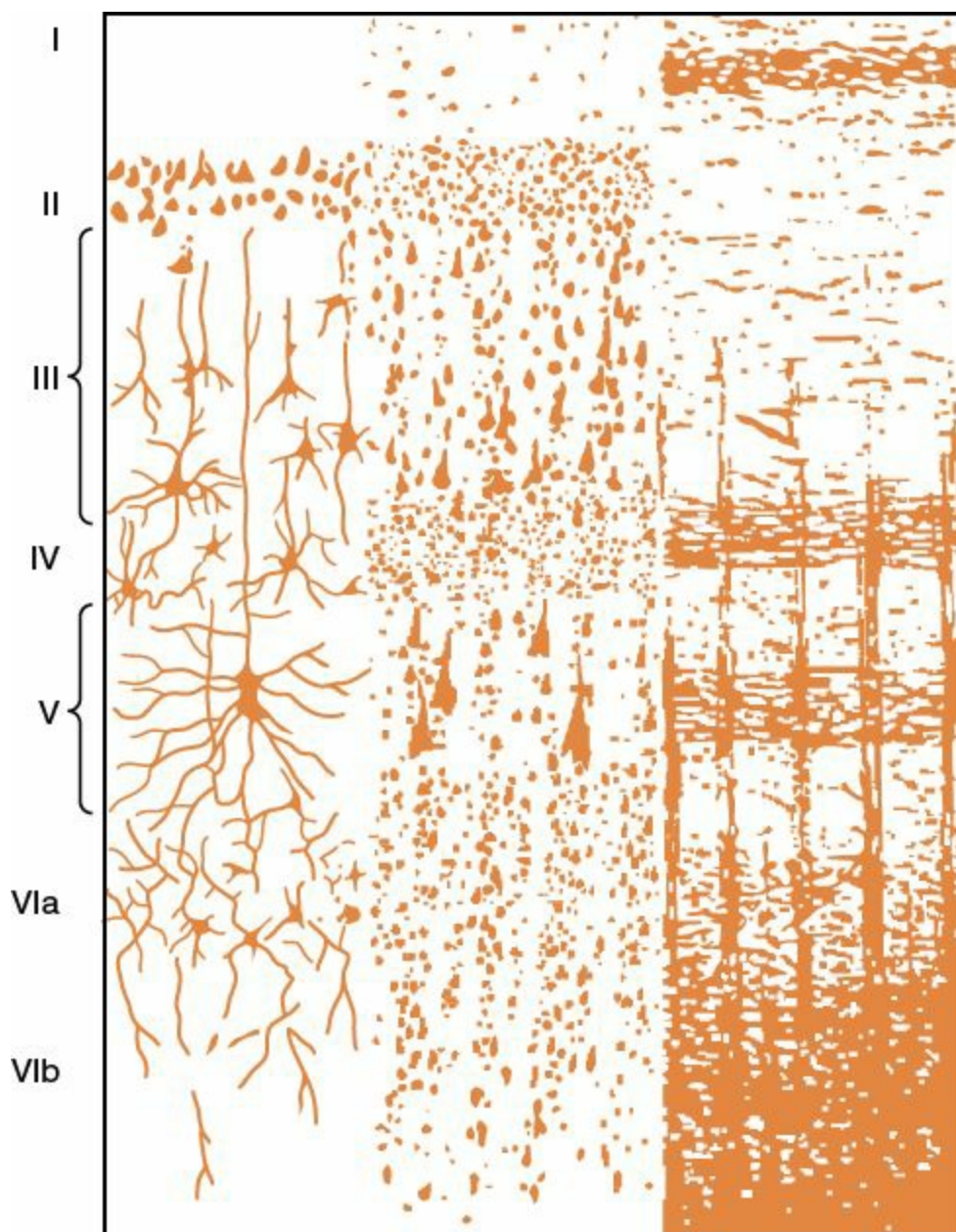



Figura 58-1. Estrutura do córtex cerebral, mostrando: *I*, camada molecular; *II*, camada granulosa externa; *III*, camada de células piramidais; *IV*, camada granulosa interna; *V*, camada de células piramidais gigantes; e *VI*, camada de células fusiformes ou polimórficas. *(Modificado de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

RELAÇÕES ANATÔMICAS E FUNCIONAIS DO CÓRTEX CEREBRAL COM O TÁLAMO E OUTROS CENTROS INFERIORES

Todas as áreas do córtex cerebral têm extensas conexões eferentes e aferentes com as estruturas mais profundas do cérebro. É importante enfatizar a relação entre o córtex cerebral e o tálamo. Quando o tálamo é lesado, junto com o córtex, a perda de função cerebral é de longe maior do que quando apenas o córtex é danificado, pois a excitação talâmica do córtex é necessária para quase toda atividade cortical.

A **Figura 58-2** mostra as áreas do córtex cerebral que se conectam com partes específicas do tálamo. Essas conexões atuam nas *duas* direções, tanto do tálamo para o córtex, e depois do córtex para a mesma região do tálamo. Além disso, quando as conexões talâmicas são interrompidas, as

funções da área cortical correspondente ficam quase completamente perdidas. Consequentemente, o córtex opera em íntima associação ao tálamo e pode ser, quase considerado anatômica e funcionalmente, como formando uma unidade com o tálamo: por essa razão, o tálamo e o córtex juntos são, algumas vezes, chamados *sistema talamocortical*. Quase todas as vias dos receptores sensoriais e dos órgãos sensoriais para o córtex passam pelo tálamo, sendo exceção algumas vias sensoriais do olfato.

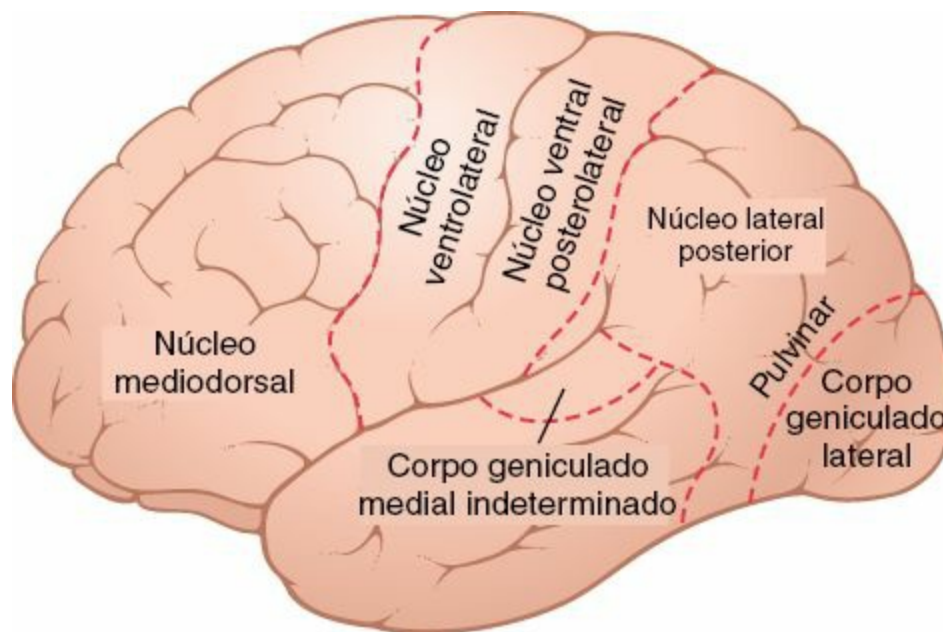



Figura 58-2. Áreas do córtex cerebral que se conectam com porções específicas do tálamo.

FUNÇÕES DE ÁREAS CORTICAIS ESPECÍFICAS

Estudos em seres humanos mostraram que áreas corticais cerebrais distintas têm funções diferenciadas. A **Figura 58-3** mapeia algumas dessas funções como determinadas pela estimulação elétrica do córtex, em pacientes acordados ou durante exame neurológico dos pacientes após a remoção de partes do córtex. Os pacientes, que foram eletricamente estimulados, relataram seus pensamentos evocados pela estimulação e, algumas vezes, eles apresentaram movimentos. Por vezes, eles espontaneamente emitiram sons ou mesmo uma palavra ou apresentaram algum sinal associado à estimulação.

O uso das várias informações combinadas às encontradas em diversas fontes da literatura, permite-nos construir mapa mais geral, como mostrado na **Figura 58-4**. Essa figura exibe as principais áreas primária e secundária pré-motoras e áreas motoras suplementares do córtex, bem como as principais áreas primárias e secundárias sensoriais para a sensação somática, a visão e a audição, todas discutidas em Capítulos anteriores. As áreas motoras primárias mantêm conexões diretas com grupamentos musculares específicos, com o objetivo de causar movimentos musculares isolados. As áreas sensoriais primárias detectam sensações específicas — visual, auditiva ou somática —

transmitidas dos órgãos sensoriais periféricos diretamente para o cérebro.

As áreas secundárias integram e dão significado aos sinais recebidos das áreas primárias. Por exemplo, as áreas motora suplementar e pré-motora funcionam juntas com o córtex motor primário e os gânglios da base para fornecer “padrões” de atividade motora. Do lado sensorial, as áreas sensoriais secundárias, localizadas a poucos centímetros das áreas primárias, começam a analisar os significados dos sinais sensoriais específicos, como (1) interpretação do formato ou textura de um objeto em uma das mãos; (2) interpretação de cor, intensidade da luz, direção das linhas e ângulos e outros aspectos da visão; e (3) interpretações dos significados dos tons sonoros e sequência de sons nos sinais auditivos.

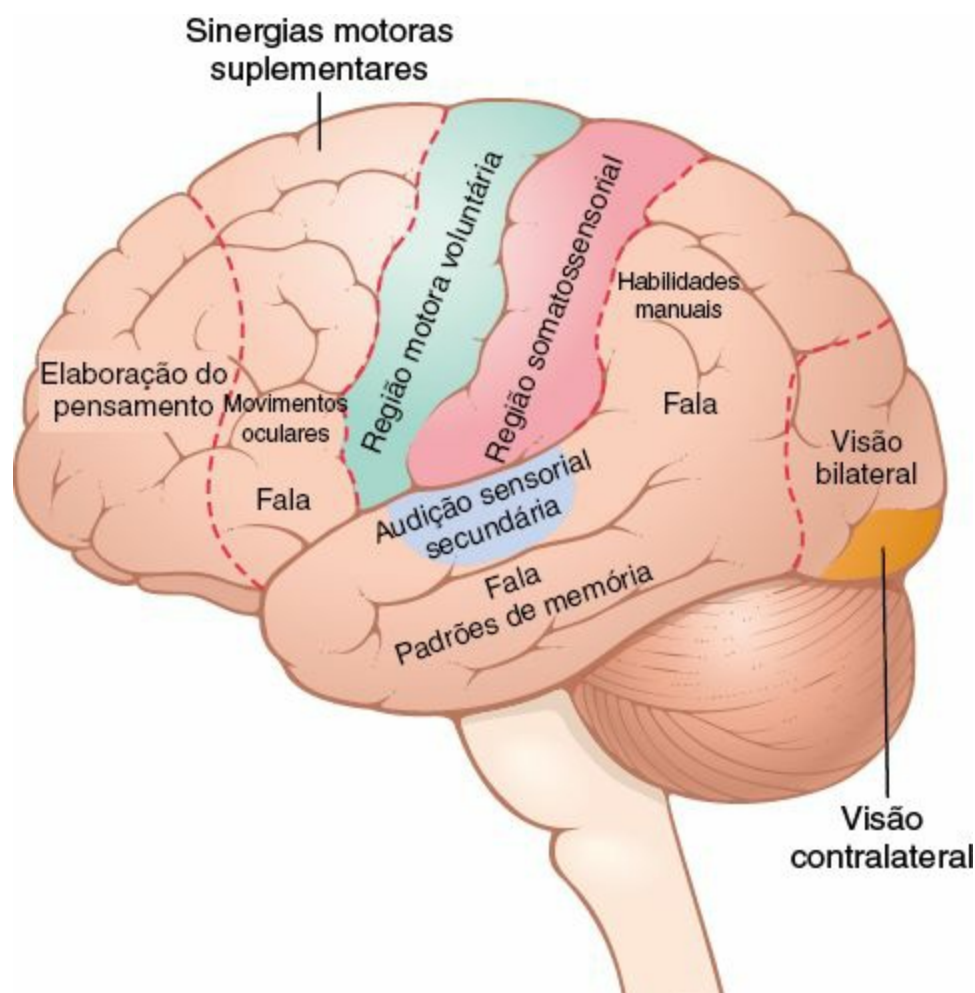



Figura 58-3. Áreas funcionais do córtex cerebral humano, como determinadas pela estimulação elétrica do córtex, durante operações neurocirúrgicas e por exames neurológicos de pacientes com regiões corticais lesadas. *(Modificada de Penfield W, Rasmussen T: The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)*

ÁREAS ASSOCIATIVAS

A **Figura 58-4** também mostra grandes áreas do córtex cerebral, que não se encaixam nas rígidas categorias de áreas motoras e sensoriais primárias ou secundárias. Essas áreas são chamadas *áreas associativas*, por receberem e analisarem sinais simultâneos de múltiplas regiões, tanto dos córtices motores e sensoriais, quanto das estruturas subcorticais. No entanto, até mesmo as áreas associativas

têm suas especializações. As áreas associativas importantes incluem (1) a *área associativa parieto-occipitotemporal*; (2) a *área associativa pré-frontal*; e (3) a *área associativa límbica*.

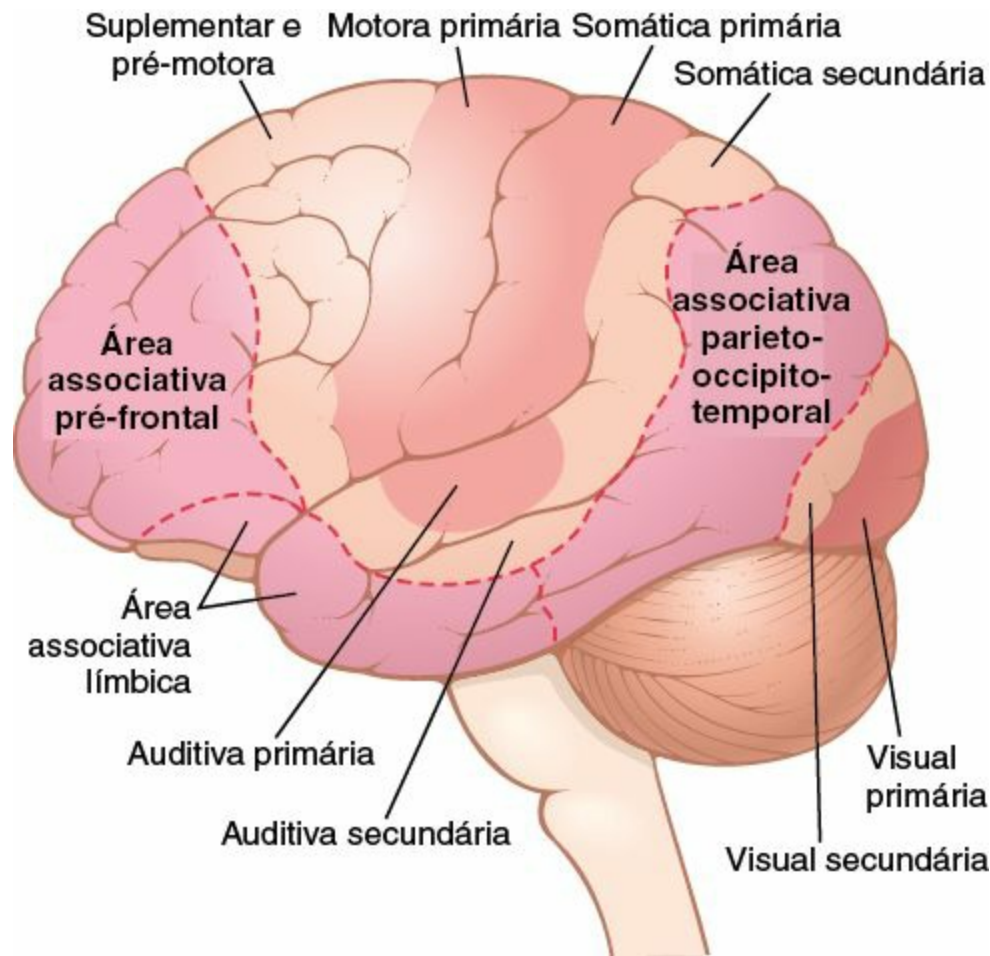



Figura 58-4. Localizações das principais áreas associativas do córtex cerebral, bem como as áreas motoras e sensoriais primárias e secundárias.

Área Associativa Parieto-occipitotemporal

A área associativa parieto-occipitotemporal fica no grande espaço parieto-occipital, limitado à frente, pelo córtex somatossensorial, abaixo pelo córtex visual e ao lado pelo córtex auditivo. Como seria de se esperar, ela fornece alto nível de interpretação para os sinais de todas as áreas sensoriais adjacentes. Entretanto, mesmo a área associativa parieto-occipitotemporal tem suas próprias subáreas funcionais, mostradas na **Figura 58-5**.

Análise das Coordenadas Espaciais do Corpo. A área que se inicia no córtex parietal posterior e se estende até o córtex occipital é capaz de realizar análise contínua das coordenadas espaciais de todas as partes do corpo, bem como do seu entorno. Essa área recebe informação sensorial visual do córtex occipital, situado posterior e, simultaneamente, informação somatossensorial do córtex parietal situado à sua frente. Com todas estas informações, essa região é capaz de calcular as coordenadas visuais, auditivas e da que circunda o corpo.

A Área de Wernicke é Importante para Compreensão da Linguagem. A principal área envolvida, na compreensão da linguagem, chamada *área de Wernicke*, se localiza atrás *do córtex auditivo primário, na parte posterior do giro superior do lobo temporal*. Discutiremos, adiante, essa área com muito mais detalhes; ela é a região mais importante de todo o cérebro que está envolvida com a função intelectual superior, uma vez que quase todas as funções intelectuais são baseadas na linguagem.

A Área do Giro Angular É Necessária para o Processamento Inicial da Linguagem Visual (Leitura). Atrás da área de compreensão da linguagem, localizada principalmente na região anterolateral do lobo occipital, fica a área associativa visual que supre informação visual, na forma de palavras lidas em livro, à área de Wernicke, a área de compreensão da linguagem. Essa área, chamada *giro angular*, é necessária para dar significado às palavras percebidas visualmente. Em sua ausência, a pessoa pode ainda ter excelente compreensão da linguagem pela audição, mas não pela leitura.

A Área para a Nomeação de Objetos. *Na parte mais lateral da região anterior do lobo occipital e da região posterior do lobo temporal fica a área responsável pela nomeação dos objetos*. Esses nomes são aprendidos, principalmente, pela audição, enquanto a natureza física dos objetos é aprendida em sua maior parte pela visão. Por sua vez, os nomes são essenciais para a compreensão das linguagens visual e auditiva (*funções realizadas pela área de Wernicke*, localizada imediatamente superior à região auditiva de "nomeação" e anterior à área de processamento visual da palavra).

Área Associativa Pré-frontal

Como discutido no Capítulo 57, a área associativa pré-frontal funciona em íntima associação ao córtex motor, para planejar padrões complexos e sequências de movimentos. Para ajudar nesta função, ele recebe muitas informações por meio de feixe subcortical maciço de fibras nervosas, que conectam a área associativa parieto-occipitotemporal com a área associativa pré-frontal. Por esse feixe, o córtex pré-frontal recebe muitas informações sensoriais pré-analisadas, especialmente informações sobre as coordenadas espaciais do corpo que são necessárias para o planejamento dos movimentos efetivos. A maior parte da eferência da área pré-frontal, para o sistema de controle motor, passa pela porção do caudado, envolvida com o circuito de *feedback* de gânglios da base-tálamo, responsável por muitos dos componentes paralelos e sequenciais do movimento.

A *área associativa pré-frontal* é, também, *essencial para executar os processos "mentais"*. Essa característica, presumivelmente, resulta de algumas das mesmas capacidades do córtex pré-frontal que o permitem planejar as atividades motoras. Ele parece ser capaz de processar tanto informação

não motora quanto motora, de áreas disseminadas do cérebro e, consequentemente, realizar tipos de pensamentos não motores, bem como tipos motores. De fato, a área associativa pré-frontal é, com frequência, descrita simplesmente como sendo importante para a *elaboração dos pensamentos* e é dita armazenar, a curto prazo, as "memórias de trabalho" que são usadas para combinar novos pensamentos, enquanto eles estão sendo processados no cérebro.

A Área de Broca Fornece a Circuitaria Neural Necessária para a Formação das Palavras. A *área de Broca*, mostrada na **Figura 58-5**, fica localizada, em parte, no córtex pré-frontal posterolateral e em parte na área pré-motora. É aí, onde ocorre o planejamento dos padrões motores, para a expressão de palavras individuais ou, até mesmo, onde frases curtas são iniciadas e executadas. Essa área também atua em associação íntima ao centro de compreensão da linguagem de Wernicke, no córtex associativo temporal, como discutiremos adiante neste Capítulo.

Descoberta especialmente interessante é a seguinte: quando a pessoa já aprendeu uma língua e, então, aprende nova língua, a área do cérebro onde a nova língua é armazenada é ligeiramente removida do local onde foi armazenada a primeira língua. Se ambas as línguas forem aprendidas simultaneamente, elas são armazenadas juntas, na mesma área do cérebro.

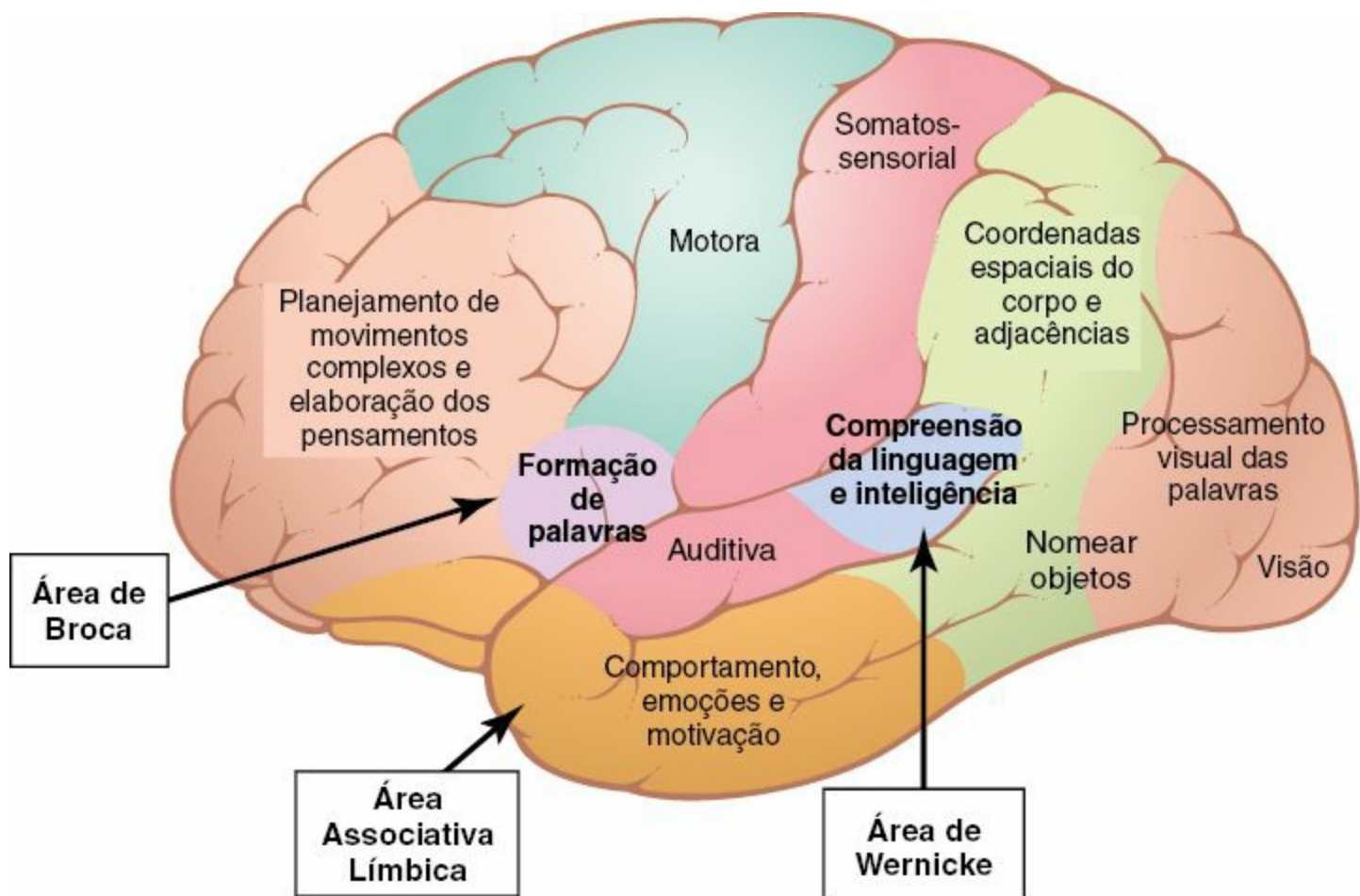



Figura 58-5. Mapa das áreas funcionais específicas no córtex cerebral, mostrando especialmente as áreas de Wernicke e de Broca para compreensão da linguagem e produção da fala, que em 95% de todas as pessoas ficam localizadas no hemisfério esquerdo.

Área Associativa Límbica

As **Figuras 58-4** e **58-5** mostram, ainda, outra área associativa chamada *área associativa límbica*. Essa área está no polo anterior do lobo temporal, na porção ventral do lobo frontal, e no giro cingulado, na profundidade da fissura longitudinal, na superfície medial de cada hemisfério cerebral. Ela se ocupa primariamente com *comportamento*, *emoções* e *motivação*. Vamos discutir, no Capítulo 59, que o córtex límbico é parte de sistema muito mais extenso, *o sistema límbico*, que inclui a rede complexa de estruturas neuronais, nas regiões mediobasais do cérebro. Esse sistema límbico é responsável pela maioria dos impulsos emocionais que ativam outras áreas do encéfalo, fornecendo comando motivacional para o próprio processo de aprendizado.

Área para Reconhecimento de Faces

Tipo interessante de anormalidade cerebral, chamada *prosofenosia*, é a incapacidade de reconhecer faces. Esse distúrbio ocorre em pessoas que têm lesão extensa nas superfícies inferiores mediais de ambos os lobos occipitais, juntamente com as superfícies medioventrais dos lobos temporais, como mostrado na **Figura 58-6**. A perda dessas áreas de reconhecimento facial, muito estranhamente, resulta em outras pequenas anormalidades das funções cerebrais.

Pode-se perguntar por que parte tão grande do córtex cerebral deve ser reservada para a simples tarefa de reconhecimento facial. Entretanto, a maioria de nossas tarefas diárias envolve associações com outras pessoas e, assim, pode-se perceber a importância dessa função intelectual.

A porção occipital dessa área de função de reconhecimento facial é contígua com a do córtex visual, e a porção temporal está em íntima associação ao sistema límbico, que está envolvido com as emoções, a ativação cerebral, e controla a resposta comportamental ao ambiente, como descrito no Capítulo 59.

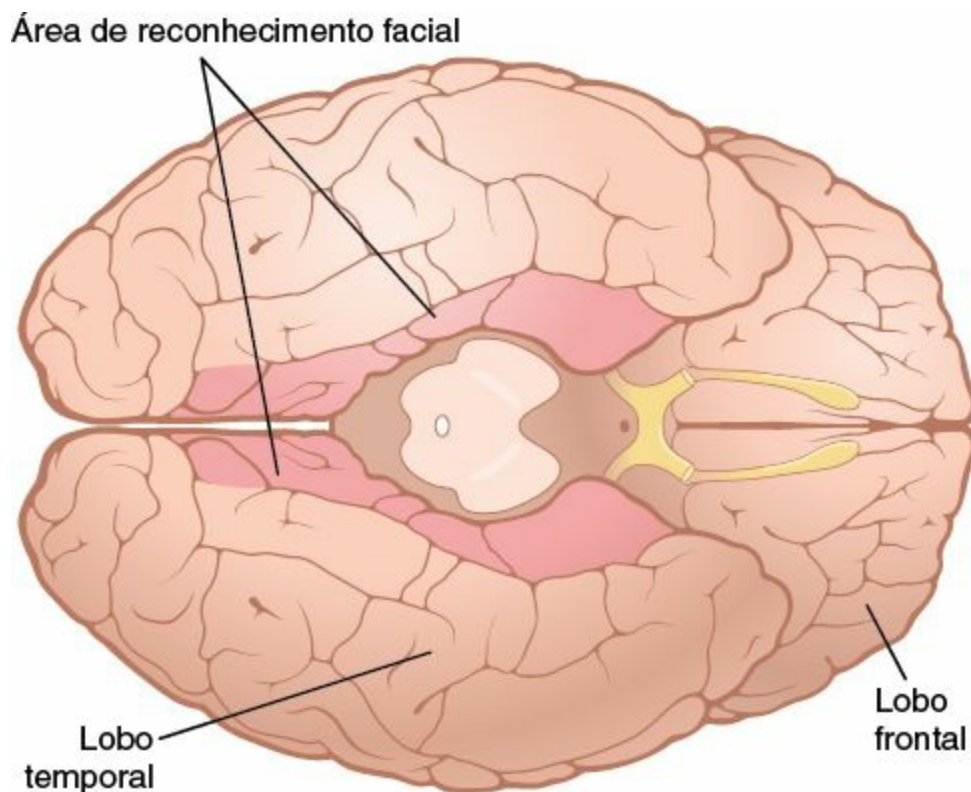



Figura 58-6. Áreas de reconhecimento facial, localizadas na face inferior do cérebro na região medial dos lobos occipital e temporal. *(Modificada de Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)*

FUNÇÃO COMPREENSIVA/INTERPRETATIVA DO LOBO TEMPORAL POSTERIOR SUPERIOR — “ÁREA DE WERNICKE” (ÁREA INTERPRETATIVA GERAL)

As áreas associativas somática, visual e auditiva se juntam, todas, na parte mais posterior do lobo temporal superior, como mostrado na **Figura 58-7**, região em que os lobos temporal, parietal e occipital se unem. Esse local de confluência das diferentes áreas interpretativas sensoriais é muito desenvolvido, particularmente no lado *dominante* do cérebro — o *lado esquerdo* em quase todas as pessoas destras — e tem o papel mais importante do que qualquer outra parte do córtex cerebral, em participar das mais abrangentes funções superiores, que chamamos *inteligência*. Em função disso, essa região tem sido chamada por diferentes nomes, sugestivos de área que tem importância quase global: *área interpretativa geral*, *área gnóstica*, *área do conhecimento*, *área associativa terciária*, e assim por diante. Ela é mais bem conhecida como *área de Wernicke* em homenagem ao neurologista que primeiro descreveu seu significado especial nos processos intelectuais.

Após graves danos na área de Wernicke, a pessoa pode ouvir perfeitamente bem e até mesmo reconhecer diferentes palavras, mas, ainda assim, será incapaz de agrupar essas palavras em pensamento coerente. De forma análoga, a pessoa pode ser capaz de ler palavras de páginas impressas, todavia ser incapaz de reconhecer o pensamento nelas contido.

A estimulação elétrica na área de Wernicke de pessoa consciente ocasionalmente promove a formação de pensamentos muito complexos, sobretudo quando o eletródio estimulatório é inserido na

profundidade do cérebro o suficiente para se aproximar das áreas correspondentes de conexão com o tálamo. Os tipos de pensamentos que podem ser experienciados incluem cenas visuais complicadas da infância, alucinações auditivas, na forma de peça musical específica, ou até mesmo frase dita por outra pessoa. Por essa razão, acredita-se que a ativação da área de Wernicke pode reativar padrões complicados de memória que envolvem mais de uma modalidade sensorial, mesmo que a maioria das memórias individuais seja guardada em outros lugares. Essa crença está de acordo com a importância da área de Wernicke de interpretar os significados complicados dos diferentes padrões das experiências sensoriais.

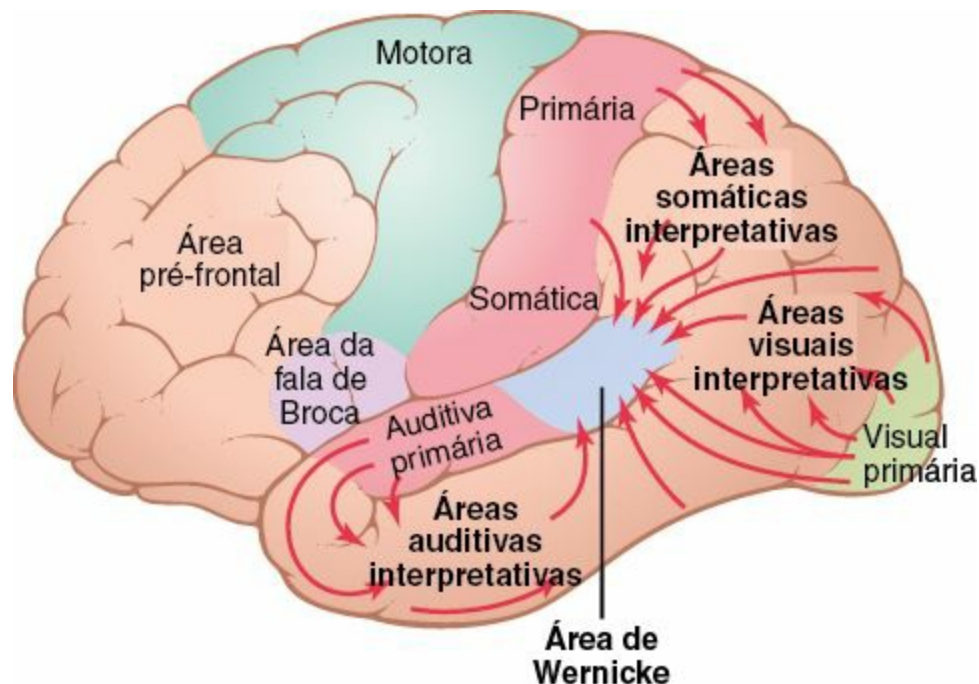



Figura 58-7. Organização das áreas associativas somática, auditiva e visual de acordo com seu mecanismo geral de interpretação das experiências sensoriais. Todas essas vias chegam à *área de Wernicke*, localizada na porção posterossuperior do lobo temporal. Note também a área pré-frontal e a *área da fala de Broca* no lobo frontal.

Giro Angular — Interpretação da Informação Visual. O *giro angular* é a porção mais inferior do lobo parietal posterior localizada imediatamente atrás da área de Wernicke, fundindo-se, em sua parte posterior, às áreas visuais do lobo occipital. Se essa região for destruída enquanto a área de Wernicke permanecer intacta no lobo temporal, o indivíduo pode ainda interpretar experiências auditivas, mas o fluxo de experiências visuais que passam pela área de Wernicke, vindas do córtex visual, fica na maioria das vezes bloqueado. Consequentemente, a pessoa pode ser capaz de ver as palavras e até mesmo saber que são palavras, mas não será capaz de interpretar seu significado. Essa condição é chamada *dislexia* ou *cegueira de palavras*.

Vamos enfatizar novamente a importância global da área de Wernicke para o processamento da maioria das funções intelectuais do cérebro. A perda dessa área no adulto em geral leva, daí para diante, a vida em estado de quase demência.

Conceito de Hemisfério Dominante

As funções interpretativas gerais da área de Wernicke e do giro angular, bem como as funções das áreas de fala e do controle motor, são em geral muito mais desenvolvidas em um hemisfério cerebral do que no outro. Em função disso, esse hemisfério é chamado *hemisfério dominante*. Em aproximadamente 95% das pessoas, o hemisfério esquerdo é o dominante.

Mesmo ao nascimento, a área do córtex que constituirá, no futuro, a área de Wernicke, já é cerca de 50% maior no hemisfério esquerdo do que no direito, em mais da metade dos neonatos. Consequentemente, é fácil entender, porque o lado esquerdo do cérebro pode se tornar dominante sobre o direito. Entretanto, se por alguma razão esse lado esquerdo for lesado ou removido em idade precoce, o lado oposto do cérebro será, em geral, capaz de desenvolver características dominantes.

Em seguida, expõe-se uma teoria que pode explicar a capacidade de um hemisfério dominar o outro. Aparentemente, a atenção "mental" parece ser direcionada a um pensamento principal por vez. Presumivelmente, devido ao fato de o lobo temporal posterior esquerdo, ao nascimento, ser ligeiramente maior que o direito, o lado esquerdo, nas condições normais começa a ser usado, em maior grau, que o direito. Daí em diante, devido à tendência de se direcionar a atenção para a região mais desenvolvida, a intensidade do aprendizado no hemisfério cerebral que foi usado primeiro aumenta rapidamente, enquanto no lado oposto, menos usado, o aprendizado permanece em um estado menos desenvolvido. Por conseguinte, o lado esquerdo se torna dominante sobre o direito.

Em aproximadamente 95% das pessoas, o lobo temporal esquerdo e o giro angular se tornam dominantes, e nos outros 5%, ambos os lados se desenvolvem simultaneamente tendo função dupla, ou mais raramente o lado direito sozinho se torna mais desenvolvido, com dominância completa.

Como discutido adiante neste Capítulo, a área pré-motora da fala (área de Broca) localizada bem lateralmente na região intermediária do lobo frontal é também, em geral, dominante no lado esquerdo do cérebro. Essa área da fala é responsável pela formação das palavras, por excitar ao mesmo tempo os músculos laríngeos, músculos respiratórios e músculos da boca.

As áreas motoras para o controle das mãos são também dominantes no lado esquerdo do cérebro em, aproximadamente, 9 entre 10 pessoas, tornando-as assim destras.

Embora as áreas interpretativas do lobo temporal e do giro angular, bem como muitas áreas motoras, sejam, em geral, muito desenvolvidas apenas no hemisfério esquerdo, essas áreas recebem informações sensoriais de ambos os hemisférios e são capazes também de controlar atividades motoras em ambos os hemisférios. Para essa finalidade, elas usam principalmente vias no *corpo caloso*, para comunicação entre os dois hemisférios. Essa organização unitária com alimentação cruzada evita interferência entre os dois lados do cérebro; essa interferência poderia criar conflitos entre processos mentais e respostas motoras.

Papel da Linguagem na Função da Área de Wernicke e nas Funções Intelectuais

A maior parte de nossas experiências sensoriais é convertida, em seu equivalente linguístico, antes de ser armazenada nas áreas de memória do cérebro e antes de ser processada para outros propósitos intelectuais. Por exemplo, quando lemos um livro não guardamos as imagens das palavras impressas, mas, em vez disso, armazenamos as próprias palavras ou os pensamentos transmitidos por elas, muitas vezes em forma de linguagem.

A área sensorial do hemisfério dominante para a interpretação da linguagem é a área de Wernicke, e está em íntima associação com as áreas auditivas primária e secundária do lobo temporal. Essa relação muito íntima provavelmente resulta do fato de que a primeira introdução da linguagem é pela audição. Tardiamente na vida, quando a percepção visual da linguagem pela leitura se desenvolve, a informação visual transmitida pelas palavras escritas é, então, presumivelmente canalizada pelo giro angular, a área associativa visual, para a já desenvolvida área de interpretação da linguagem de Wernicke, no lobo temporal dominante.

FUNÇÕES DO CÓRTEX PARIETO-OCCIPITOTEMPORAL NO HEMISFÉRIO NÃO DOMINANTE

Quando a área de Wernicke no hemisfério dominante de pessoa adulta é destruída, a pessoa usualmente perde quase todas as funções intelectuais, associadas à linguagem ou ao simbolismo visual, como a capacidade de ler, a capacidade de realizar operações matemáticas e, até mesmo, a capacidade de decifrar problemas lógicos. No entanto, muitos outros tipos de capacidades interpretativas, algumas das quais usam o lobo temporal e o giro angular do hemisfério oposto, são mantidos.

Estudos psicológicos em pacientes com danos no hemisfério não dominante sugeriram que esse hemisfério pode ser especialmente importante para entender e interpretar música, experiências visuais não verbais (especialmente padrões visuais), relações espaciais entre a pessoa e seus arredores, o significado da "linguagem corporal" e entonações da voz e, provavelmente, muitas experiências somáticas relacionadas ao uso dos membros e mãos. Então, mesmo embora falemos do hemisfério "dominante", essa dominância se refere primariamente às funções intelectuais baseadas na linguagem; o hemisfério chamado não dominante pode realmente ser dominante para outros tipos de inteligência.

FUNÇÕES INTELECTUAIS SUPERIORES DAS ÁREAS ASSOCIATIVAS PRÉ-FRONTAIS

Por muitos anos, acreditou-se que o córtex pré-frontal era o local da “inteligência superior” do ser humano, sobretudo, porque a maior diferença entre os cérebros de macacos e dos seres humanos é a proeminente área pré-frontal nos humanos. Entretanto, os esforços para mostrar que o córtex pré-frontal é mais importante para as funções intelectuais superiores do que outras porções do cérebro ainda não obtiveram sucesso. Certamente, a destruição da área de compreensão da linguagem, na parte superior do lobo temporal (área de Wernicke) e o giro angular adjacente, no hemisfério dominante, causa muito mais dano ao intelecto do que a destruição das áreas pré-frontais. As áreas pré-frontais têm, entretanto, funções intelectuais próprias, menos definidas, mas nem por isso menos importantes. Essas funções podem ser mais bem explicadas pela descrição do que ocorre com os pacientes nos quais as áreas pré-frontais foram lesadas, como se segue.

Décadas atrás, antes do advento de fármacos modernos para tratar condições psiquiátricas, foi descoberto que alguns pacientes poderiam receber alívio significativo de depressão psicótica grave, pelo dano das conexões neuronais entre as áreas pré-frontais e o restante do cérebro, o procedimento chamado *lobotomia pré-frontal*. Esse procedimento era realizado pela introdução de lâmina fina, sem corte, por pequena abertura, na região laterofrontal do crânio, em cada lado da cabeça, para seccionar o tecido cerebral de cima a baixo na parte posterior do lobo pré-frontal. Estudos subsequentes nesses pacientes mostraram as seguintes alterações mentais:

1. Os pacientes perderam sua capacidade de resolver problemas complexos.
2. Ficaram incapazes de encadear tarefas sequenciais, para atingir objetivos complexos.
3. Ficaram incapazes de aprender a fazer diversas tarefas paralelas, ao mesmo tempo.
4. Seu nível de agressividade estava geralmente reduzido, algumas vezes, de forma pronunciada, e, frequentemente, perderam suas ambições.
5. Suas respostas sociais eram, em geral, inapropriadas para a ocasião, com frequência incluindo perda da moral e das restrições à atividade sexual e às excreções.
6. Os pacientes ainda podiam conversar e compreender a linguagem, mas eram incapazes de acompanhar longas linhas de raciocínio e seu humor variava rapidamente da doçura para a raiva, de estar de bem com a vida a atitudes de loucura.
7. Os pacientes ainda podiam realizar a maioria dos padrões usuais de função motora que já realizavam antes, mas geralmente sem propósito.

Com base nessas informações, vamos tentar agregar, de forma coerente, as funções da área associativa pré-frontal.

Diminuição da Agressividade e Respostas Sociais Inadequadas. A diminuição da agressividade e as respostas sociais inadequadas provavelmente resultam de perda das partes ventrais dos lobos frontais, na face inferior do cérebro. Como explicado anteriormente e mostrado nas **Figuras 58-4** e **58-5**, essa área é parte do córtex associativo límbico, mais do que do córtex pré-

frontal associativo. Essa área límbica ajuda a controlar o comportamento, o que será discutido em detalhes no Capítulo 59.

Incapacidade de Progredir em Direção a uma Meta ou de Elaborar Pensamentos Sequenciais. Aprendemos anteriormente, neste Capítulo, que a área associativa pré-frontal tem a habilidade de reunir informações das mais variadas regiões neurais e usá-las para conseguir alcançar padrões de raciocínios mais profundos para atingir certos objetivos.

Embora pessoas sem córtices pré-frontais ainda possam pensar, elas não são capazes de elaborar pensamentos coerentes organizados, em sequência lógica por mais do que poucos segundos ou 1 minuto, no máximo. Assim, as pessoas sem os córtices pré-frontais *se distraem facilmente de seu tema central de pensamento*, enquanto pessoas com córtices pré-frontais funcionantes conseguem dirigir a si mesmas, no sentido de completar seus pensamentos, apesar das distrações.

Elaboração do Pensamento, Prognósticos e Desempenho das Funções Intelectuais Superiores pelas Áreas Pré-frontais — O Conceito de "Memória de Trabalho". Outra função que tem sido associada às áreas pré-frontais é a *elaboração de pensamentos*, o qual significa simplesmente o aumento da profundidade e de abstração dos diferentes pensamentos organizados de múltiplas fontes de informação. Testes psicológicos já mostraram que animais lobectomizados, quando em contato com diversos fragmentos sucessivos de informações sensoriais, não são capazes de seguir a sequência, mesmo como memória temporária, provavelmente por serem tão facilmente distraídos que não podem manter as informações por tempo suficiente, para que ocorra o armazenamento da memória.

Essa capacidade da área pré-frontal de manter presentes, de modo simultâneo, diversos fragmentos de informação sequencialmente apresentados e levar ao resgate dessa informação instantaneamente, assim que ela for necessária para pensamentos subsequentes, é chamada "memória de trabalho" do cérebro, o que pode explicar muitas funções cerebrais que habitualmente associamos à inteligência superior. De fato, estudos mostraram que as áreas pré-frontais são divididas em segmentos separados para armazenar tipos diferentes de memória temporária, por exemplo, a área para armazenar a forma de um objeto ou uma parte do corpo e outra para armazenar movimento.

Combinando todos esses fragmentos temporários de memória de trabalho, temos as capacidades de (1) fazer prognósticos; (2) planejar o futuro; (3) retardar a ação em resposta a sinais sensoriais que chegam de tal forma que a informação sensorial possa ser avaliada até se decidir a melhor forma de resposta; (4) considerar as consequências de ações motoras, antes que sejam executadas; (5) resolver problemas complicados, matemáticos, legais ou filosóficos; (6) correlacionar todas as vias de informações, no diagnóstico de doenças raras; (7) controlar nossas atividades, de acordo com leis morais.

Função do Cérebro na Comunicação — Aferência de Linguagem e Eferência de Linguagem

Uma das diferenças mais importantes entre seres humanos e outros animais é a facilidade com que os seres humanos se comunicam entre si. Além disso, como testes neurológicos podem facilmente avaliar a capacidade de a pessoa se comunicar com outras, sabemos mais sobre os sistemas sensoriais e motores relacionados à comunicação do que sobre qualquer outro segmento funcional do córtex cerebral. Por isso, revisaremos, com a ajuda dos mapas anatômicos neurais na **Figura 58-8**, a função do córtex na comunicação. Partindo dessa análise, poder-se-á ver imediatamente como os princípios da análise sensorial e do controle motor se aplicam a essa arte.

Existem dois aspectos da comunicação: *sensorial* (aspecto aferente da linguagem), envolvendo os ouvidos e olhos, e *motor* (aspecto eferente da linguagem), envolvendo a vocalização e seu controle.

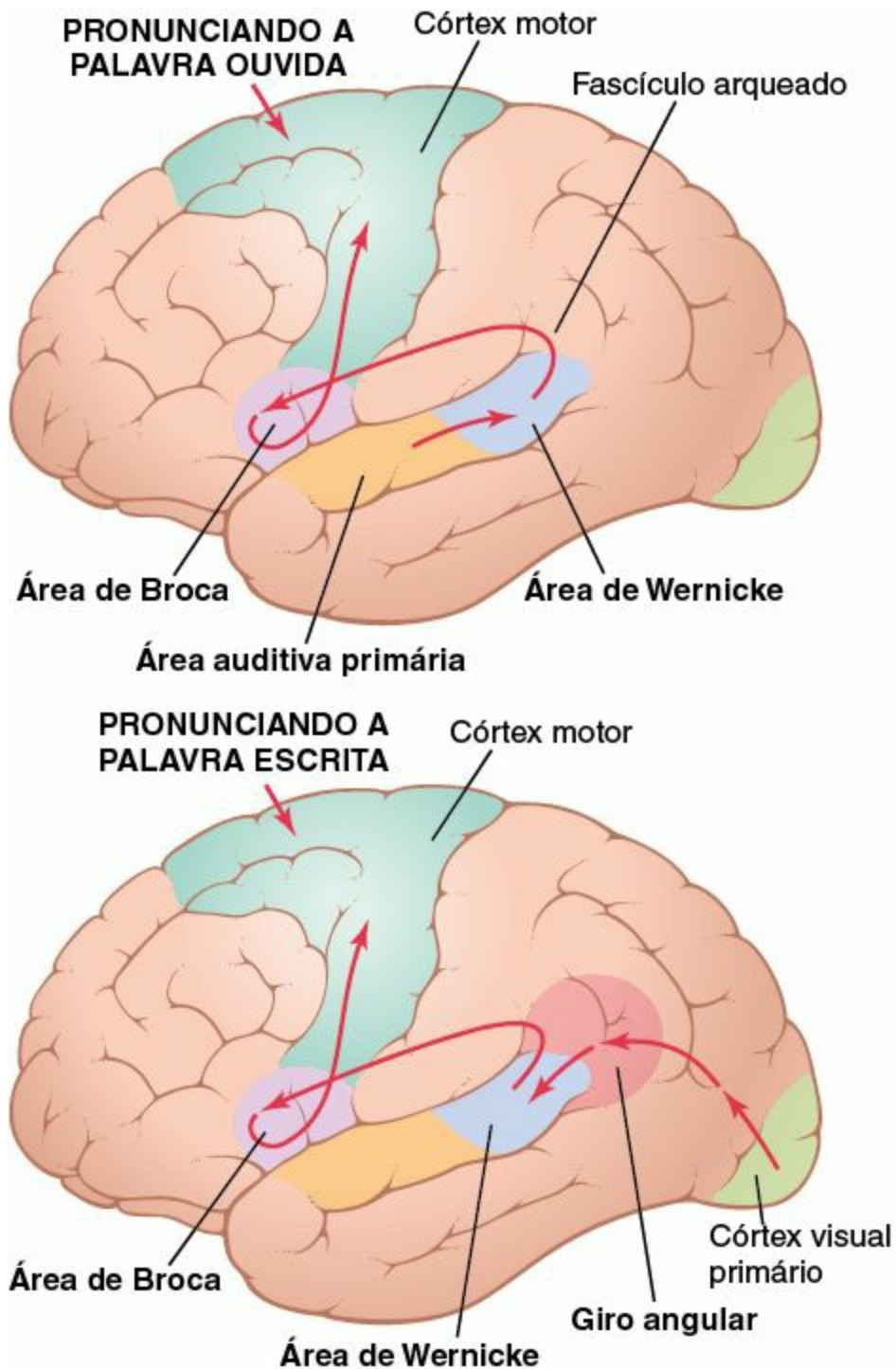



Figura 58-8. Vias neurais (*acima*) necessárias para a percepção da palavra ouvida e, então, dizer a mesma palavra e (*abaixo*) percepção da palavra escrita e, então, dizer a mesma palavra. *(Modificado de Geschwind N: Specializations of the*

human brain. Sci Am 241:180, 1979.)

Aspectos Sensoriais da Comunicação

Notamos previamente neste Capítulo que a destruição de porções das *áreas associativas auditivas* ou *visuais* do córtex pode resultar em incapacidade de entender a palavra falada ou escrita. Esses efeitos são chamados, respectivamente, *afasia receptiva auditiva* e *afasia receptiva visual*, ou, mais comumente, de *surdez de palavras* e *cegueira de palavras* (também chamada *dislexia*).

Afasia de Wernicke e Afasia Global. Algumas pessoas são capazes de entender tanto a palavra falada, quanto a palavra escrita, mas são *incapazes de interpretar o pensamento* que é expresso. Esse distúrbio resulta, mais frequentemente, quando a *área de Wernicke, na parte posterior do giro temporal superior no hemisfério dominante* for danificada ou destruída. Consequentemente, esse tipo de afasia é chamado *afasia de Wernicke*.

Quando a lesão na área de Wernicke for ampla e se estender (1) para trás, na região do giro angular; (2) para baixo, nas áreas mais inferiores do lobo temporal; e (3) para cima, na borda superior da fissura de Sylvius, a pessoa tem maior probabilidade de ficar quase totalmente incapacitada para a compreensão da linguagem ou comunicação e, consequentemente, isso é chamado *afasia global*.

Aspectos Motores da Comunicação

Os processos mentais da fala envolvem dois estágios principais: (1) formação dos pensamentos que serão expressos, bem como a escolha das palavras que serão usadas; e, então, (2) controle motor da vocalização e o ato de vocalizar em si mesmo.

A formação de pensamentos e mesmo a escolha da maioria das palavras são funções das áreas associativas sensoriais do cérebro. Novamente, a área de Wernicke, na parte posterior do giro temporal superior, é a mais importante para a expressão dessa capacidade. Consequentemente, a pessoa tanto com afasia de Wernicke como com afasia global é incapaz de formular os pensamentos que devem ser comunicados. Ou, se a lesão é menos grave, a pessoa pode ser capaz de formular os pensamentos, mas ser incapaz de organizá-los em sequências apropriadas de palavras, para expressar esse pensamento. A pessoa, algumas vezes, é até fluente com as palavras, mas confusas e desorganizadas.

A Perda da Área de Broca Causa Afasia Motora. Algumas vezes, a pessoa é capaz de decidir o que ela quer dizer, mas não consegue fazer com que o sistema vocal emita palavras em vez de ruídos. Esse efeito, chamado *afasia motora*, resulta de danos na *área da fala de Broca*, localizada na região *pré-frontal* e *pré-motora* facial do córtex cerebral — situada aproximadamente, em 95% das vezes, no hemisfério esquerdo, como mostrado nas **Figuras 58-5** e **58-8**. Todos os *padrões motores sutis* para o controle da laringe, lábios, boca, sistema respiratório e outros músculos acessórios da fala são iniciados por essa área.

Articulação. Finalmente, temos o ato da articulação, que significa os movimentos musculares da boca, língua, laringe, cordas vocais, e assim por diante, que são responsáveis pelas entonações, ordenação e mudanças rápidas nas intensidades dos sons sequenciais. As *regiões facial* e *laríngea do córtex motor* ativam esses músculos, e *o cerebelo, os gânglios da base* e *o córtex sensorial* ajudam a controlar a sequência e as intensidades das contrações musculares, fazendo amplo uso dos mecanismos de *feedback* do cerebelo e dos gânglios da base, descritos nos Capítulos 56 e 57. A destruição de qualquer uma dessas regiões pode causar tanto incapacidade parcial quanto total de falar claramente.

Resumo

A **Figura 58-8** mostra duas vias principais para a comunicação. A metade superior da figura mostra a via envolvida com a audição e a fala. Essa sequência é a seguinte: (1) recepção, na área auditiva primária, dos sinais sonoros que codificam as palavras; (2) interpretação das palavras na área de Wernicke; (3) determinação, também na área de Wernicke, dos pensamentos e palavras a serem ditos; (4) transmissão dos sinais da área de Wernicke para a área de Broca, pelo *fascículo arqueado*; (5) ativação dos programas de habilidades motoras, na

área de Broca para controlar a formação de palavras; e (6) transmissão de sinais apropriados ao córtex motor para controlar os músculos da fala.

A figura inferior mostra os passos comparáveis quando se lê e depois se fala como resposta. A área receptiva inicial, para as palavras lidas, fica na área visual primária em vez de na área auditiva primária. Depois, a informação passa por estágios iniciais de interpretação na *região do giro angular* e, finalmente, chega ao nível de compreensão plena na área de Wernicke. A partir daqui, a sequência é a mesma como quando se fala respondendo à palavra falada.

FUNÇÃO DO CORPO CALOSO E DA COMISSURA ANTERIOR PARA TRANSFERIR PENSAMENTOS, MEMÓRIAS, TREINAMENTO E OUTRAS INFORMAÇÕES ENTRE OS DOIS HEMISFÉRIOS CEREBRAIS

As fibras do *corpo caloso* formam abundantes conexões neurais bidirecionais entre a maioria das áreas corticais homólogas, dos dois hemisférios cerebrais. As exceções são as porções anteriores dos lobos temporais; essas áreas temporais, incluindo, em particular, a *amígdala*, são interconectadas por fibras que passam pela *comissura anterior*.

Por causa do espantoso número de fibras no corpo caloso, presumiu-se desde o começo que essa estrutura maciça deveria ter alguma função importante na correlação das atividades dos dois hemisférios cerebrais. Entretanto, quando o corpo caloso era destruído em animais de laboratório, inicialmente era difícil discernir déficits na função cerebral. Por isso, durante muito tempo a função do corpo caloso permaneceu um mistério. Entretanto, experimentos corretamente planejados, revelaram agora funções extremamente importantes para o corpo caloso e para a comissura anterior.

Uma das funções do corpo caloso e da comissura anterior é, portanto, disponibilizar informação armazenada no córtex de um hemisfério, para as áreas corticais correspondentes do hemisfério oposto. Vários exemplos importantes de tal cooperação entre os dois hemisférios são os seguintes.

1. Seccionar o corpo caloso bloqueia a transferência de informação da área de Wernicke do hemisfério dominante para o córtex motor do lado oposto do cérebro. Portanto, as funções intelectuais da área de Wernicke, localizada no hemisfério esquerdo, perdem o controle sobre o córtex motor direito que inicia funções motoras voluntárias da mão e do braço esquerdos, mesmo que os movimentos subconscientes comuns da mão e do braço esquerdos sejam normais.
2. Seccionar o corpo caloso impede a transferência de informações somáticas e visuais do hemisfério direito para a área de Wernicke, no hemisfério dominante esquerdo. Portanto, informações somáticas e visuais do lado esquerdo do corpo frequentemente deixam de chegar a essa área interpretativa geral do cérebro e, por isso, não podem ser usadas para tomar decisões.
3. Finalmente, pessoas cujo corpo caloso é completamente seccionado têm duas porções conscientes, completamente distintas no cérebro. Por exemplo, em adolescente com o corpo caloso seccionado, somente o lado esquerdo do seu cérebro conseguia entender tanto a palavra escrita quanto a palavra falada, porque o lado esquerdo era o hemisfério dominante. Por sua vez,

o lado direito do cérebro conseguia entender a palavra escrita mas não a palavra falada. Além disso, o córtex direito conseguia provocar resposta de ação motora à palavra escrita, sem que o córtex esquerdo jamais soubesse porque a resposta foi feita. O efeito foi bem diferente quando resposta emocional foi evocada do lado direito do cérebro: nesse caso, resposta emocional subconsciente ocorria também do lado esquerdo do cérebro. Sem dúvida, essa resposta ocorria, porque as áreas das emoções dos dois lados do cérebro, os córtices temporais anteriores e áreas adjacentes, ainda estavam se comunicando entre si pela comissura anterior, que não tinha sido seccionada. Por exemplo, quando o comando "beije" era escrito para o lado direito do cérebro ver, o adolescente imediatamente e com toda emoção disse: "De jeito nenhum!". Essa resposta necessitava da função da área de Wernicke e das áreas motoras da fala do hemisfério esquerdo, porque essas áreas do lado esquerdo eram necessárias para pronunciar as palavras "De jeito nenhum!". Entretanto, quando questionado porque ele disse isto, o garoto não sabia explicar.

Portanto, as duas metades do cérebro têm capacidades independentes de consciência, armazenamento de memórias, comunicação e controle de atividades motoras. O corpo caloso, que é necessário para os dois lados agirem de forma cooperativa a nível subconsciente superficial, e a comissura anterior têm papel adicional importante de unificar as respostas emocionais dos dois lados do cérebro.

PENSAMENTOS, CONSCIÊNCIA E MEMÓRIA

Nosso problema mais difícil ao discutir a consciência, os pensamentos, a memória e a aprendizagem é que não conhecemos os mecanismos neurais do pensamento e sabemos pouco sobre os mecanismos da memória. Sabemos que a destruição de grandes porções do córtex cerebral não impede a pessoa de ter pensamentos, mas reduz sim a *profundidade* dos pensamentos e também o *grau* de consciência do ambiente.

Cada pensamento certamente envolve, de modo simultâneo, sinais em diversas porções do córtex cerebral, tálamo, sistema límbico e formação reticular do tronco cerebral. Alguns pensamentos básicos provavelmente dependem de modo quase exclusivo dos centros inferiores; o pensamento de dor é, com muita probabilidade, um bom exemplo, porque a estimulação elétrica do córtex humano raramente só provoca qualquer coisa além de dor leve, enquanto a estimulação de certas áreas do hipotálamo, amígdala e mesencéfalo pode causar dor excruciante. Por sua vez, o tipo de padrão de pensamento que requer grande participação do córtex cerebral é o da visão, porque a perda do córtex visual causa incapacidade completa de se perceber formas ou cores.

Podemos formular definição provisória de um pensamento, em termos de atividade neural, como a seguinte: um pensamento resulta de um "padrão" de estimulação de diversas partes do sistema nervoso ao mesmo tempo, provavelmente envolvendo, de modo mais importante o córtex cerebral, o

tálamo, o sistema límbico e a formação reticular do tronco cerebral. Isso é chamado *teoria holística* do pensamento. Acredita-se que as áreas estimuladas do sistema límbico, tálamo e formação reticular determinam a natureza geral dos pensamentos, dando suas qualidades como prazer, desprazer, dor, conforto, modalidades brutas sensoriais, localização grosseira de partes do corpo e outras - características gerais. Entretanto, áreas específicas estimuladas do córtex cerebral determinam características discretas dos pensamentos, como (1) localização específica das sensações na superfície do corpo e de objetos nos campos visuais; (2) a sensação da textura da seda; (3) reconhecimento visual do padrão retangular de parede de blocos de concreto; e (4) outras características individuais, que entram na percepção individual em um instante determinado. A *consciência* pode ser, talvez, descrita como nosso fluxo contínuo de alerta, tanto de nossos arredores quanto de nossos pensamentos sequenciais.

MEMÓRIA — PAPÉIS DA FACILITAÇÃO SINÁPTICA E INIBIÇÃO SINÁPTICA

Memórias são armazenadas no cérebro pela variação da sensibilidade básica da transmissão sináptica, entre neurônios, como resultado de atividade neural prévia. As vias novas ou facilitadas são chamadas *traços de memória*. Eles são importantes, porque, uma vez que os traços são estabelecidos, eles podem ser seletivamente ativados pelos processos mentais para reproduzir as memórias.

Experimentos em animais inferiores demonstraram que os traços de memória podem ocorrer em todos os níveis do sistema nervoso. Mesmo reflexos da medula espinal podem mudar pelo menos levemente em resposta à ativação repetida da medula espinal, e essas mudanças nos reflexos são partes do processo de memória. Além disso, memórias a longo prazo também podem resultar de condução sináptica alterada, em centros subcorticais. Entretanto, a maioria das memórias que associamos a processos intelectuais é baseada em traços mnemônicos estabelecidos no córtex cerebral.

Memória Positiva e Negativa — "Sensibilização" ou "Habituação" da Transmissão Sináptica. Embora muitas vezes interpretemos as memórias como sendo recordações *positivas* de pensamentos ou de experiências passados, provavelmente a maior parte das nossas memórias é *negativa,* não positiva, isto é, nosso cérebro é inundado com informação sensorial de todos os nossos sentidos. Se as nossas mentes tentassem lembrar de toda essa informação, a capacidade de memória do nosso cérebro seria rapidamente excedida. Felizmente, o cérebro tem a capacidade de aprender a ignorar informação sem consequências. Essa capacidade resulta da *inibição* das vias sinápticas para esse tipo de informação; o efeito resultante chama-se *habituação*, que é um tipo de

memória *negativa*.

Por sua vez, para a informação que entra no cérebro e que causa consequências importantes, tais como dor ou prazer, o cérebro tem a capacidade automática diferente de realçar e armazenar os traços mnemônicos. Isso é a memória *positiva*. Ela resulta da *facilitação* das vias sinápticas e o processo se chama *sensibilização da memória*. Como discutiremos mais adiante, umas áreas especiais nas regiões límbicas basais do cérebro determinam se uma informação é importante ou não e tomam a decisão subconsciente de armazenar a informação, como traço de memória *sensibilizada* ou suprimi-la.

Classificação das Memórias. Sabemos que algumas memórias duram somente alguns segundos, enquanto outras duram por horas, dias, meses ou anos. Para poder discutir esses tipos de memória vamos usar a classificação comum das memórias que as divide em (1) *memória a curto prazo*, que inclui memórias que duram por segundos ou, no máximo, minutos se não forem convertidas em memórias a longo prazo; (2) *memórias de prazo intermediário,* que duram por dias a semanas mas, então, desaparecem; e (3) *memória a longo prazo*, que, uma vez armazenada, pode ser recordada até anos ou mesmo uma vida inteira mais tarde.

Além dessa classificação geral de memórias, também discutimos antes (em conexão com os lobos pré-frontais), outro tipo de memória chamada "memória de trabalho", que inclui, principalmente, a memória a curto prazo, que é usada durante raciocínio intelectual, mas é finalizada conforme cada passo do problema for resolvido.

Memórias são frequentemente classificadas segundo o tipo de informação que é armazenada. Uma destas classificações divide as memórias em *memória declarativa* e *memória de habilidades*, como a seguir:

1. *Memória declarativa* significa basicamente memória dos vários detalhes de pensamento integrado como, por exemplo, memória de experiência importante que inclui (1) memória do ambiente; (2) memória das relações temporais; (3) memória de causas da experiência; (4) memória do significado da experiência; e (5) memória das deduções que ficaram na mente do indivíduo.
2. *Memória de habilidades* é, frequentemente, associada a atividades motoras do corpo da pessoa, tais como todas as habilidades desenvolvidas, para bater numa bola de tênis, incluindo memórias automáticas para (1) avistar a bola; (2) calcular a relação e a velocidade da bola com a raquete; e (3) deduzir rapidamente os movimentos do corpo e dos braços e da raquete necessários para bater na bola como desejado — com todas essas capacidades ativadas instantaneamente, com base na aprendizagem anterior do jogo de tênis — então, continua-se para o próximo lance do jogo enquanto se esquecem os detalhes do lance prévio.

MEMÓRIA A CURTO PRAZO

Memória a curto prazo é ilustrada pela memória que se tem de 7 a 10 dígitos, no número de telefone (ou 7 a 10 outros fatos distintos), por alguns segundos, até alguns minutos de cada vez, mas que dura somente enquanto a pessoa continua a pensar nos números ou nos fatos.

Muitos fisiologistas sugeriram que essa memória a curto prazo seja causada por atividade neural contínua, resultando de sinais neurais que se propagam em círculos em traço de memória temporária de *circuito de neurônios reverberantes*. Ainda não foi possível provar essa teoria. Outra explicação possível para a memória a curto prazo é a *facilitação* ou *inibição pré-sináptica*, o que ocorre em sinapses que ficam em fibras nervosas terminais, imediatamente antes que formem sinapses com o neurônio subsequente. As substâncias neurotransmissoras, liberadas em tais terminais frequentemente causam facilitação ou inibição, que duram segundos ou até vários minutos. Circuitos desse tipo poderiam levar à memória a curto prazo.

MEMÓRIA DE PRAZO INTERMEDIÁRIO

As memórias de prazo intermediário podem durar por muitos minutos ou até semanas. Serão por fim perdidas se os traços de memória não forem ativados o suficiente para se tornarem mais permanentes; então, são classificadas como memórias a longo prazo. Experimentos em animais primitivos mostraram que memórias do tipo de prazo intermediário podem resultar de alterações temporárias químicas ou físicas, ou ambas, tanto nos terminais pré-sinápticos quanto nas membranas pós-sinápticas, mudanças essas que podem persistir por alguns minutos a várias semanas. Esses mecanismos são tão importantes que merecem descrição especial.

Memória Baseada em Mudanças Químicas nos Terminais Pré-sinápticos ou nas Membranas Neuronais Pós-sinápticas

A **Figura 58-9** mostra o mecanismo de memória estudado especialmente por Kandel e seus colegas, que pode ocasionar memórias que duram desde alguns minutos até 3 semanas na *Aplysia*, grande lesma do mar. Na **Figura 58-9**, existem dois terminais sinápticos. Um terminal que vem de um neurônio sensorial e termina, diretamente, na superfície do neurônio que deve ser estimulado, é chamado *terminal sensorial*. O outro terminal, uma *terminação pré-sináptica,* que fica na superfície do terminal sensorial, é chamado *terminal facilitador*. Quando o terminal sensorial é estimulado repetidamente, mas sem estimulação do terminal facilitador, a transmissão do sinal inicialmente é grande, mas se torna cada vez menos intensa com a estimulação repetida, até a transmissão quase desaparecer. Esse fenômeno é a *habituação* como explicado antes. É o tipo de memória *negativa* que faz o circuito neuronal perder sua resposta a eventos repetidos, que são insignificantes.

Por sua vez, se um estímulo nocivo excitar o terminal facilitador no mesmo momento em que o terminal sensorial for estimulado, então, em vez de o sinal transmitido ao neurônio pós-sináptico se tornar cada vez mais fraco, a facilitação da transmissão se tornará cada vez mais forte e permanecerá forte por minutos, horas, dias ou com treino mais intenso, até cerca de 3 semanas, mesmo sem estimulação adicional do terminal facilitador. Dessa forma, o estímulo nocivo faz com que as vias de memória pelo terminal sensorial fiquem *facilitadas* nos dias e semanas seguintes. É especialmente interessante que mesmo depois da habituação ocorrer essa via poderá ser reconvertida para via facilitada com apenas alguns estímulos nocivos.

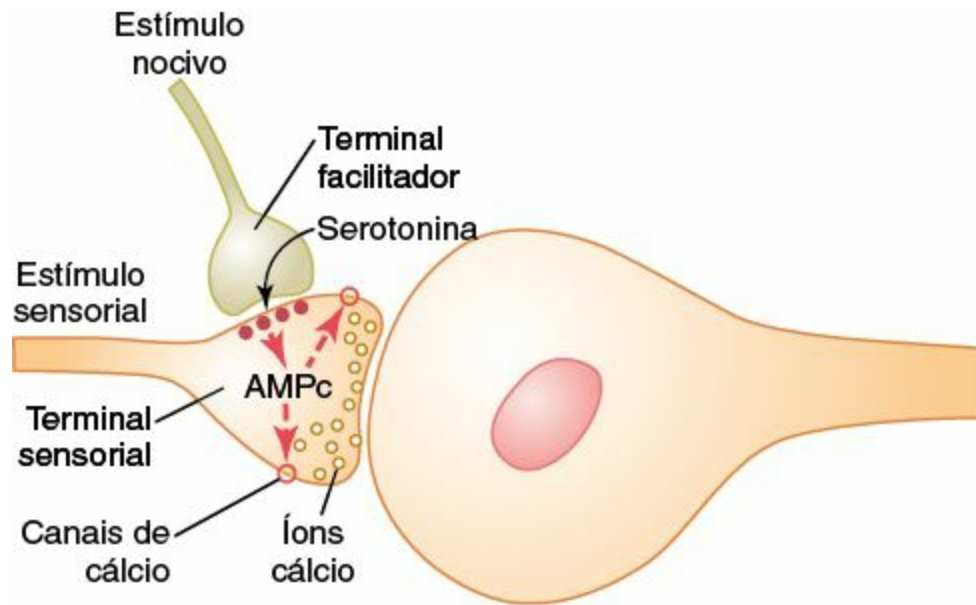



Figura 58-9. Sistema de memória descoberto no molusco marinho *Aplysia*.

Mecanismo Molecular da Memória Intermediária

Mecanismo para a Habituação. Em nível molecular, o efeito de habituação no terminal sensorial resulta do fechamento progressivo de canais de cálcio na membrana terminal, apesar da causa do fechamento dos canais de cálcio não ser completamente conhecida. De qualquer forma, quantidades muito menores que as normais de íons cálcio podem se difundir para o terminal habituado e, como consequência, muito menos neurotransmissor é liberado pelo terminal sensorial, já que a entrada de cálcio é o estímulo principal para a liberação do neurotransmissor (como discutido no Capítulo 46).

Mecanismo para Facilitação. No caso da facilitação, acredita-se que pelo menos parte do mecanismo molecular seja o seguinte:

1. Estimulação do terminal pré-sináptico facilitador, ao mesmo momento em que o terminal sensorial estimulado causa liberação de *serotonina*, na sinapse facilitadora, na superfície do terminal sensorial.

2. A serotonina age em *receptores serotoninérgicos* na membrana do terminal sensorial, e esses receptores ativam a enzima *adenil ciclase* do lado interno da membrana. A adenil ciclase causa a formação de *monofosfato de adenosina cíclico* (*AMPc*) também no terminal sensorial pré-sináptico.
3. O AMP cíclico ativa uma *proteinocinase* que causa a fosforilação de proteína que, por sua vez, é parte dos canais de potássio, na membrana do terminal sináptico sensorial; por sua vez, isso bloqueia a condutância de potássio pelos canais. O bloqueio pode durar minutos ou até algumas semanas.
4. A falta de condutância de potássio leva a potencial de ação bastante prolongado na terminação sináptica, uma vez que a saída íons potássio do terminal é necessária para a recuperação rápida do potencial de ação.
5. O potencial de ação prolongado leva à ativação prolongada dos canais de cálcio, permitindo a entrada de grande quantidade de íons cálcio no terminal sináptico sensorial. Esses íons cálcio levam à liberação muito aumentada de neurotransmissor pela sinapse, facilitando, dessa forma, pronunciadamente a transmissão sináptica para o neurônio seguinte.

Assim, de forma muito indireta, o efeito associativo de estimular o terminal facilitador, no mesmo momento em que o terminal sensorial é estimulado, leva a um aumento prolongado da sensibilidade excitatória do terminal sensorial e isso estabelece o traço de memória.

Estudos de Byrne e colaboradores, também no mesmo animal *Aplysia*, sugeriram mais outro mecanismo de memória sináptica. Seus estudos mostraram que estímulos de fontes distintas, agindo em um mesmo neurônio, se houver condições apropriadas, podem levar a mudanças a longo prazo nas *propriedades de membrana do neurônio pós-sináptico*, em vez de na membrana neuronal pré-sináptica, mas levam essencialmente aos mesmos efeitos de memória.

MEMÓRIA A LONGO PRAZO

Não existe uma demarcação óbvia entre as formas mais prolongadas da memória de prazo intermediário e a verdadeira memória a longo prazo. Entretanto, em geral se acredita que a memória a longo prazo resulte de *alterações estruturais* reais, em vez de somente químicas nas sinapses, e que realcem ou suprimam a condução dos sinais. Mais uma vez vamos lembrar experimentos em animais primitivos (nos quais os sistemas nervosos são muito fáceis de estudar) e que ajudaram imensamente a compreensão de possíveis mecanismos da memória a longo prazo.

Mudanças Estruturais Ocorrem nas Sinapses Durante o Desenvolvimento da Memória a Longo Prazo

Imagens de microscopia eletrônica, feitas em animais invertebrados, mostraram múltiplas mudanças

da estrutura física em muitas sinapses durante o desenvolvimento dos traços de memória a longo prazo. As mudanças estruturais não ocorrerão se forem administrados fármacos. que bloqueiem a produção de proteína no neurônio pré-sináptico, nem se desenvolverá o traço de memória permanente. Portanto, parece que o desenvolvimento da verdadeira memória a longo prazo depende da reestruturação física das próprias sinapses de forma que mude sua sensibilidade para transmitir os sinais neurais.

As mudanças estruturais mais importantes que ocorrem são as seguintes:

1. Aumento dos locais onde vesículas liberam a substância neurotransmissora.
2. Aumento do número de vesículas transmissoras.
3. Aumento do número de terminais pré-sinápticos.
4. Mudanças nas estruturas das espinhas dendríticas que permitem a transmissão de sinais mais fortes.

Assim, de várias formas diferentes a capacidade estrutural das sinapses de transmitir sinais parece aumentar, enquanto se estabelecem traços da verdadeira memória a longo prazo.

O Número de Neurônios e Suas Conectividades Muitas Vezes Mudam Significativamente durante o Aprendizado

Durante as primeiras poucas semanas, meses e talvez até aproximadamente o primeiro ano de vida muitas regiões do cérebro produzem grande excesso de neurônios, e esses neurônios emitem muitas ramificações axônicas para fazer conexões com outros neurônios. Se os novos axônios não conseguirem se conectar aos neurônios, às células musculares ou às células glandulares apropriadas, os novos axônios desaparecerão dentro de poucas semanas. Dessa forma, o número de conexões neuronais é determinado por *fatores de crescimento neurais* específicos liberados retrogradamente pelas células estimuladas. Além disso, quando não houver conectividade suficiente, todo o neurônio que está emitindo as ramificações axônicas pode desaparecer.

Portanto, logo no primeiro ano de vida, o princípio de "uso ou perda" regula o número final de neurônios e suas conectividades nas partes respectivas do sistema nervoso humano. Esse é um tipo de aprendizado. Por exemplo, se um olho de um animal recém-nascido for coberto durante muitas-semanas, após o nascimento, neurônios em faixas alternadas do córtex cerebral visual — neurônios normalmente conectados ao olho coberto — irão degenerar, e o olho coberto permanecerá parcial ou totalmente cego pelo resto da vida. Até recentemente, acreditava-se que os processos de "aprendizado" em humanos e em animais adultos usavam os mecanismos da modificação dos números dos neurônios nos circuitos da memória; entretanto, pesquisas recentes sugerem que mesmo adultos usam esse mecanismo, pelo menos até certo grau.

CONSOLIDAÇÃO DA MEMÓRIA

Para a conversão da memória a curto prazo para a memória a longo prazo, que pode ser evocada semanas ou anos depois, ela precisa ser “consolidada”, isto é, a memória a curto prazo se ativada repetidamente promoverá mudanças químicas, físicas e anatômicas nas sinapses que são responsáveis pela memória a longo prazo. Esse processo requer 5 a 10 minutos, para consolidação mínima e 1 hora ou mais, para consolidação forte. Por exemplo, se forte impressão sensorial é feita no cérebro, mas é seguida dentro de mais ou menos 1 minuto por convulsão induzida eletricamente, a experiência sensorial não será lembrada. Da mesma forma, a concussão cerebral, a aplicação repentina de anestesia geral profunda ou qualquer outro efeito que bloqueie temporariamente a função cerebral dinâmica pode impedir a consolidação da memória.

A consolidação e o tempo necessário para ela aconteça podem provavelmente serem explicados pelo fenômeno de repetição da memória a curto prazo, tal como explicado na seção seguinte.

A Repetição Aumenta a Transferência da Memória a Curto Prazo para a Memória a Longo Prazo. Estudos mostraram que a repetição da mesma informação várias vezes na mente acelera e potencializa o grau de transferência da memória a curto prazo para a memória a longo prazo, e assim acelera e aumenta a consolidação. O cérebro tem tendência natural de repetir as informações novas, especialmente as que atraiam a atenção. Portanto, ao longo de certo período, as características importantes das experiências sensoriais ficam, progressivamente, cada vez mais fixadas nos bancos da memória. Esse fenômeno explica porque a pessoa pode lembrar pequenas quantidades de informação, estudadas profundamente, muito melhor do que grande quantidade de informação estudada superficialmente. Também explica porque a pessoa bem acordada pode consolidar memórias muito melhor do que a pessoa em estado de fadiga mental.

Novas Memórias São Codificadas durante a Consolidação. Uma das características mais importantes da consolidação é que novas memórias são *codificadas* em diferentes classes de informação. Durante esse processo, tipos semelhantes de informação são retirados dos arquivos de armazenagem de memórias e usados para ajudar a processar a nova informação. O novo e o velho são comparados a respeito de semelhanças e diferenças, e parte do processo de armazenagem consiste em guardar a informação sobre essas semelhanças e diferenças, não em guardar a nova informação não processada. Assim, durante a consolidação, as novas memórias não são armazenadas aleatoriamente no cérebro, mas sim em associação direta com outras memórias do mesmo tipo. Esse processo é necessário para se poder “procurar” posteriormente a informação requerida na memória armazenada.

O Papel de Regiões Específicas do Cérebro no Processo de

Memorização

O Hipocampo Promove o Armazenamento das Memórias — Amnésia Anterógrada Ocorre após Lesões de Longa Duração do Hipocampo. O hipocampo é a porção mais medial do córtex do lobo temporal, onde ele primeiro se dobra medialmente, sob o hemisfério cerebral, e depois para cima em direção à superfície inferior e medial do ventrículo lateral. Em alguns pacientes, os dois hipocampos foram retirados para o tratamento de epilepsia. Esse procedimento não afetou seriamente a memória do indivíduo para a informação armazenada antes da retirada dos hipocampos. Entretanto, depois da retirada, essas pessoas praticamente não têm mais capacidade de armazenar *formas verbais* e *simbólicas* de memórias (formas declarativas de memória) na memória a longo prazo, ou até na memória intermediária que dure mais do que alguns minutos. Por isso, essas pessoas ficam incapazes de estabelecer novas memórias a longo prazo dos tipos de informação que são a base da inteligência. Esse distúrbio se chama *amnésia anterógrada*.

Mas por que os hipocampos são tão importantes para ajudar no processo de armazenamento de novas memórias? A resposta mais provável é que os hipocampos figuram, entre as vias de saída mais importantes, das áreas de "recompensa" e "punição" do sistema límbico, como explicado no Capítulo 59. Estímulos sensoriais ou pensamentos que causem dor ou aversão excitam os *centros límbicos de punição,* e os estímulos que causem prazer, felicidade ou sensação de recompensa, excitam os *centros límbicos de recompensa*. Todos eles juntos fornecem o humor básico e as motivações da pessoa. Entre essas motivações, está a força motriz do cérebro para lembrar as experiências e pensamentos que são agradáveis ou desagradáveis. Especialmente, os hipocampos e, em menor grau, os núcleos mediodorsais do tálamo, outra estrutura límbica, mostraram-se especialmente importantes para tomar a decisão de quais dos nossos pensamentos são importantes o suficiente na base de recompensa ou punição para serem dignos da memória.

Amnésia Retrógrada — Incapacidade de Recordar Memórias do Passado. Quando ocorre amnésia retrógrada, o grau de amnésia para eventos recentes tende a ser muito maior do que para eventos do passado distante. A razão dessa diferença é provavelmente porque as memórias distantes foram repetidas tantas vezes que os traços de memória ficaram profundamente entranhados e elementos dessas memórias estão armazenados em áreas muito disseminadas do cérebro.

Em algumas pessoas que tiveram lesões hipocampais, algum grau de amnésia retrógrada ocorre junto com a amnésia anterógrada, o que sugere que esses dois tipos de amnésia sejam, pelo menos em parte, relacionados e que lesões hipocampais possam causar ambos. Entretanto, danos em algumas áreas talâmicas podem levar especificamente à amnésia retrógrada, sem causar amnésia anterógrada significativa. Possível explicação para isso é que o tálamo pode ter papel em ajudar a pessoa a "procurar" nos armazéns da memória e assim "ler" as memórias. Isto é, o processo de memória não

só necessita do armazenamento das memórias, mas também de capacidade de procurar e encontrar posteriormente a memória. A possível função do tálamo, nesse processo, é discutida mais amplamente no Capítulo 59.

Os Hipocampos não São Importantes para o Aprendizado Reflexivo. Pessoas com lesões hipocâmpicas geralmente não têm dificuldades de aprender habilidades motoras que não envolvam verbalização ou formas simbólicas de inteligência. Por exemplo, essas pessoas podem ainda aprender as habilidades de agilidade manual e física necessárias em muitos esportes. Esse tipo de aprendizado se chama *aprendizado de habilidades* ou *aprendizado reflexivo*; depende da repetição física, por muitas vezes das tarefas necessárias, e não da repetição simbólica na mente.

Bibliografia

Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. Nat Rev Neurosci 14:693, 2013.

Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL: The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. Neuron 76:1057, 2012.

Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW: Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. Front Behav Neurosci 7:214, 2013.

Friederici AD: The brain basis of language processing: from structure to function. Physiol Rev 91:1357, 2011.

Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will. Nat Rev Neurosci 9:934, 2008.

Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: The molecular and systems biology of memory. Cell 157:163, 2014.

LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory. Nat Rev Neurosci 7:54, 2006.

Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition. Nat Rev Neurosci 10:126, 2009.

Lynch MA: Long-term potentiation and memory. Physiol Rev 84:87, 2004.

Markowitsch HJ, Staniloiu A: Amnesic disorders. Lancet 380:1429, 2012.

Ma WJ, Husain M, Bays PM: Changing concepts of working memory. Nat Neurosci 17:347, 2014.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. Physiol Rev 94:655, 2014.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory. Nat Neurosci 11:993, 2008.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. Physiol Rev 88:37, 2008.

CAPÍTULO 59

Mecanismos Comportamentais e Motivacionais do Cérebro — o Sistema Límbico e o Hipotálamo

O controle do comportamento é função de todo o sistema nervoso. Até mesmo o ciclo de vigília-sono, discutido no Capítulo 60, é um dos nossos padrões comportamentais mais importantes.

Neste Capítulo, tratamos primeiro dos mecanismos que controlam os níveis de atividade nas diferentes partes do cérebro. A seguir, discutimos as causas dos impulsos motivacionais, especialmente o controle motivacional do processo do aprendizado e os sentimentos de prazer e punição. Essas funções do sistema nervoso central são desempenhadas principalmente pelas regiões basais do encéfalo, que, em seu conjunto, são chamadas vagamente *sistema límbico*, significando o sistema que "margeia".

SISTEMAS DE ATIVAÇÃO E MOTIVAÇÃO DO CÉREBRO

Sem transmissão contínua dos sinais nervosos do tronco cerebral para o prosencéfalo, este fica inutilizável. De fato, compressão grave do tronco cerebral, na junção entre o mesencéfalo e o prosencéfalo, algumas vezes resultante de tumor da glândula pineal, em geral, provoca na pessoa coma que nunca desaparece pelo resto de sua vida.

Os sinais neurais no tronco cerebral ativam os hemisférios cerebrais por duas formas: (1) por estimular diretamente o nível basal da atividade neuronal, em grandes áreas do cérebro; e (2) por

ativar sistemas neuro-hormonais que liberam neurotransmissores específicos, facilitadores ou inibidores, semelhantes a hormônios, em áreas selecionadas do cérebro.

CONTROLE DA ATIVIDADE CEREBRAL POR SINAIS EXCITATÓRIOS CONTÍNUOS A PARTIR DO TRONCO CEREBRAL

Área Reticular Excitatória do Tronco Cerebral

A **Figura 59-1** mostra o sistema geral para o controle dos níveis de atividade cerebral. A componente motriz central desse sistema é a área excitatória, situada na *substância reticular da ponte e do mesencéfalo*. Essa área é também referida como *área facilitadora bulborreticular*. Também discutimos essa área no Capítulo 56, porque é a mesma área reticular do tronco cerebral que transmite sinais facilitatórios *descendentes para a medula espinal*, com a finalidade de manter o tônus dos músculos antigravitários e controlar os níveis de atividade dos reflexos medulares. Além desses sinais descendentes, essa área também envia profusão de sinais na direção ascendente. A maioria desses sinais vai primeiro para o tálamo, onde eles excitam grupamento distinto de neurônios que transmitem sinais nervosos para todas as regiões do córtex cerebral, bem como para múltiplas áreas subcorticais.

Os sinais que passam pelo tálamo são de dois tipos. Um tipo são os potenciais de ação transmitidos rapidamente que excitam o prosencéfalo por apenas alguns milissegundos. Eles são originados de corpos neuronais grandes, situados por toda a área reticular do tronco cerebral. Suas terminações nervosas liberam o neurotransmissor *acetilcolina*, que serve como agente excitatório, durando por apenas alguns milissegundos antes de ser destruída.

O segundo tipo de sinal excitatório se origina de grande número de pequenos neurônios, disseminados por toda área reticular excitatória do tronco cerebral. Novamente, a maioria se dirige para o tálamo, mas, dessa vez, por fibras delgadas de condução lenta, que fazem sinapse, principalmente no núcleo intralaminar do tálamo e no núcleo reticular sobre a superfície do tálamo. Daí, pequenas fibras se projetam para todo o córtex cerebral. O efeito excitatório, causado por esse sistema de fibras, pode se prolongar, progressivamente, por diversos segundos a minutos ou mais, o que sugere que seus sinais são especialmente importantes para controlar, a longo prazo, o nível basal de excitabilidade do cérebro.

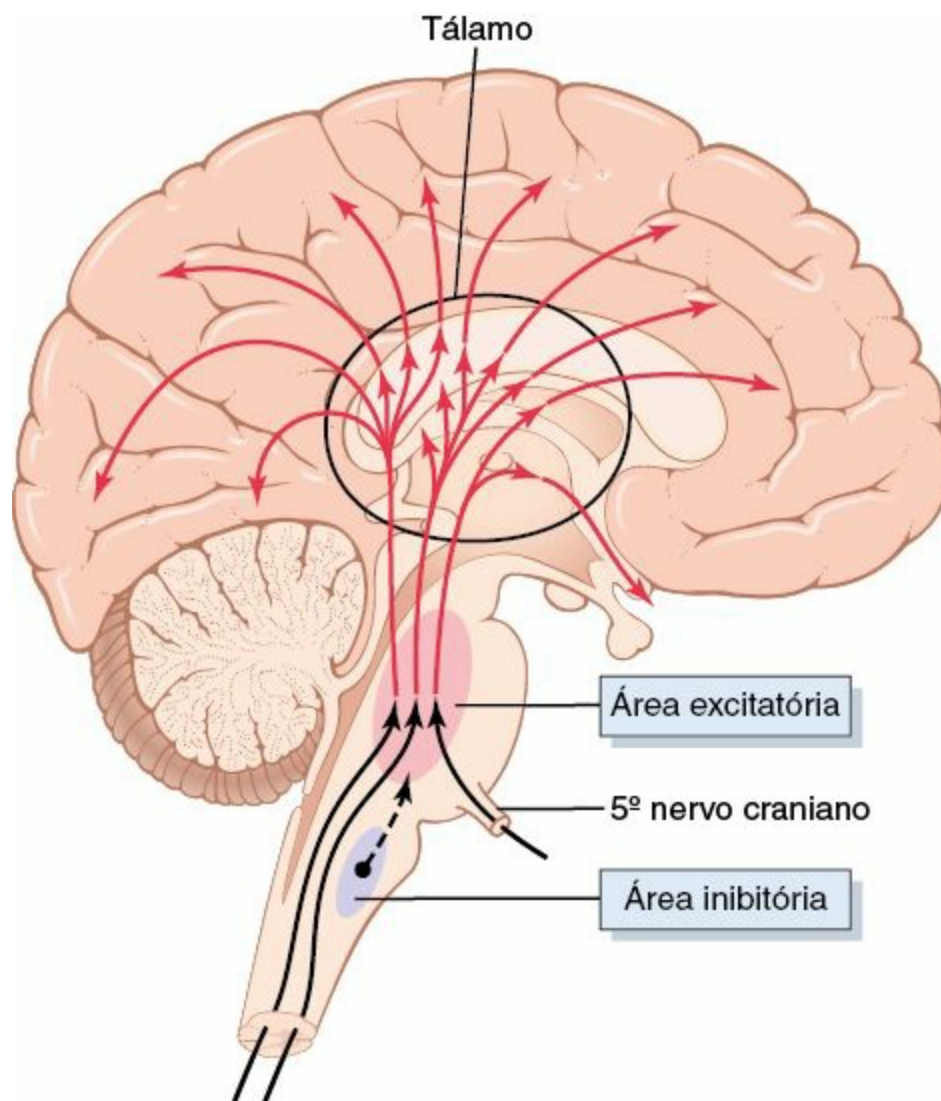



Figura 59-1. *Sistema excitatório-ativador* do cérebro. Também é mostrada uma *área inibitória* no bulbo, que pode inibir ou diminuir o sistema ativador.

Ativação da Área Excitatória por Sinais Sensoriais Periféricos. O nível de atividade da área excitatória no tronco cerebral e, consequentemente, o nível de atividade em todo o encéfalo, são determinados, em grande parte, pelo número e pelo tipo de sinais sensoriais, vindos da periferia. Sinais de dor, em particular, aumentam a atividade nessa área excitatória e, por conseguinte, excitam intensamente o cérebro para a atenção.

A importância dos sinais sensoriais em ativar a área excitatória é demonstrada pelo efeito de se seccionar o tronco cerebral, acima do ponto de entrada do quinto nervo craniano na ponte. Esses são os nervos mais altos que entram no encéfalo, transmitindo número significativo de sinais somatossensoriais para o cérebro. Quando todos esses sinais sensoriais são perdidos, o nível de atividade na área excitatória cerebral diminui de modo abrupto e o cérebro passa, instantaneamente, para estado de atividade muito reduzida, que se aproxima do estado de coma permanente. Entretanto, quando o tronco cerebral é seccionado, *abaixo* do quinto nervo, que leva muitos sinais sensoriais das regiões facial e oral, o coma é evitado.

Atividade Aumentada da Área Excitatória, Causada por Sinais de Feedback que

Retornam do Córtex Cerebral. Não apenas sinais excitatórios se dirigem para o córtex cerebral da área excitatória bulborreticular do tronco cerebral, mas sinais de *feedback* também retornam do córtex cerebral para a mesma área. Portanto, a qualquer momento em que o córtex cerebral for ativado, tanto por processos oriundos da atividade mental quanto por processos motores, sinais são enviados pelo córtex para a área excitatória do tronco cerebral, que, por sua vez, manda ainda mais sinais excitatórios para o córtex. Esse processo ajuda a manter o nível de excitabilidade do córtex cerebral ou até a aumentá-lo. Existe mecanismo geral de *feedback positivo, permitindo* a qualquer atividade que se inicie no córtex cerebral gerar ainda mais atividade, levando então ao estado de mente "acordada".

O Tálamo É o Centro Distribuidor que Controla a Atividade em Regiões Específicas do Córtex. Como evidenciado no Capítulo 58, quase toda área do córtex cerebral se conecta com sua área muito específica, no tálamo. Portanto, a estimulação elétrica de ponto específico no tálamo em geral ativa sua própria região específica no córtex. Além disso, sinais reverberam regularmente nas duas direções entre o tálamo e o córtex cerebral, o tálamo excitando o córtex e o córtex excitando o tálamo, por meio das fibras de retorno. Já foi sugerido que o processo do pensamento estabelece memórias a longo prazo pela ativação desses sinais de reverberação de ida e volta.

Não é claro se o tálamo pode também funcionar para evocar memórias específicas do córtex ou para ativar processos específicos de pensamentos, mas essa estrutura tem circuitos neuronais apropriados para esses objetivos.

A Área Reticular Inibitória Situada no Tronco Cerebral Inferior

A **Figura 59-1** mostra ainda outra área que é importante para o controle da atividade cerebral. É a *área reticular inibitória*, situada medial e ventralmente no bulbo. No Capítulo 56, aprendemos que essa área pode inibir a área reticular facilitadora da parte superior do tronco cerebral e consequentemente também diminuir a atividade nas porções prosencefálicas. Um dos mecanismos para essa atividade consiste em excitar *neurônios serotoninérgicos*; estes, por sua vez, liberam o neurotransmissor *serotonina* em pontos cruciais do cérebro; discutiremos esse conceito adiante com mais detalhes.

CONTROLE NEURO-HORMONAL DA ATIVIDADE CEREBRAL

Além do controle direto da atividade cerebral, pela transmissão específica de sinais neurais do tronco cerebral para as regiões corticais, ainda outro mecanismo fisiológico é muito usado para controlar a atividade cerebral. Esse mecanismo consiste na secreção de *agentes hormonais neurotransmissores excitatórios ou inibitórios*, na própria substância do cérebro. Esses neuro-

hormônios, em geral, persistem por minutos a horas e, consequentemente, permitem longos períodos de controle, em vez de apenas ativação ou inibição instantânea.

A **Figura 59-2** mostra três sistemas neuro-hormonais, que foram estudados em detalhes no cérebro do rato: (1) o *sistema da norepinefrina*; (2) o *sistema da dopamina*; e (3) o *sistema da serotonina*. Usualmente, a norepinefrina funciona como hormônio excitatório, enquanto a serotonina é inibitória e a dopamina é excitatória em algumas áreas, mas inibitória em outras. Como seria esperado, esses três sistemas têm diferentes efeitos nos níveis de excitabilidade, em diferentes partes do cérebro. O sistema da norepinefrina se dispersa para praticamente todas as áreas do encéfalo, enquanto os sistemas serotoninérgico e dopaminérgico são direcionados para regiões muito mais específicas do encéfalo — o dopaminérgico, principalmente, para as regiões dos gânglios da base e o serotoninérgico mais para estruturas da linha média.

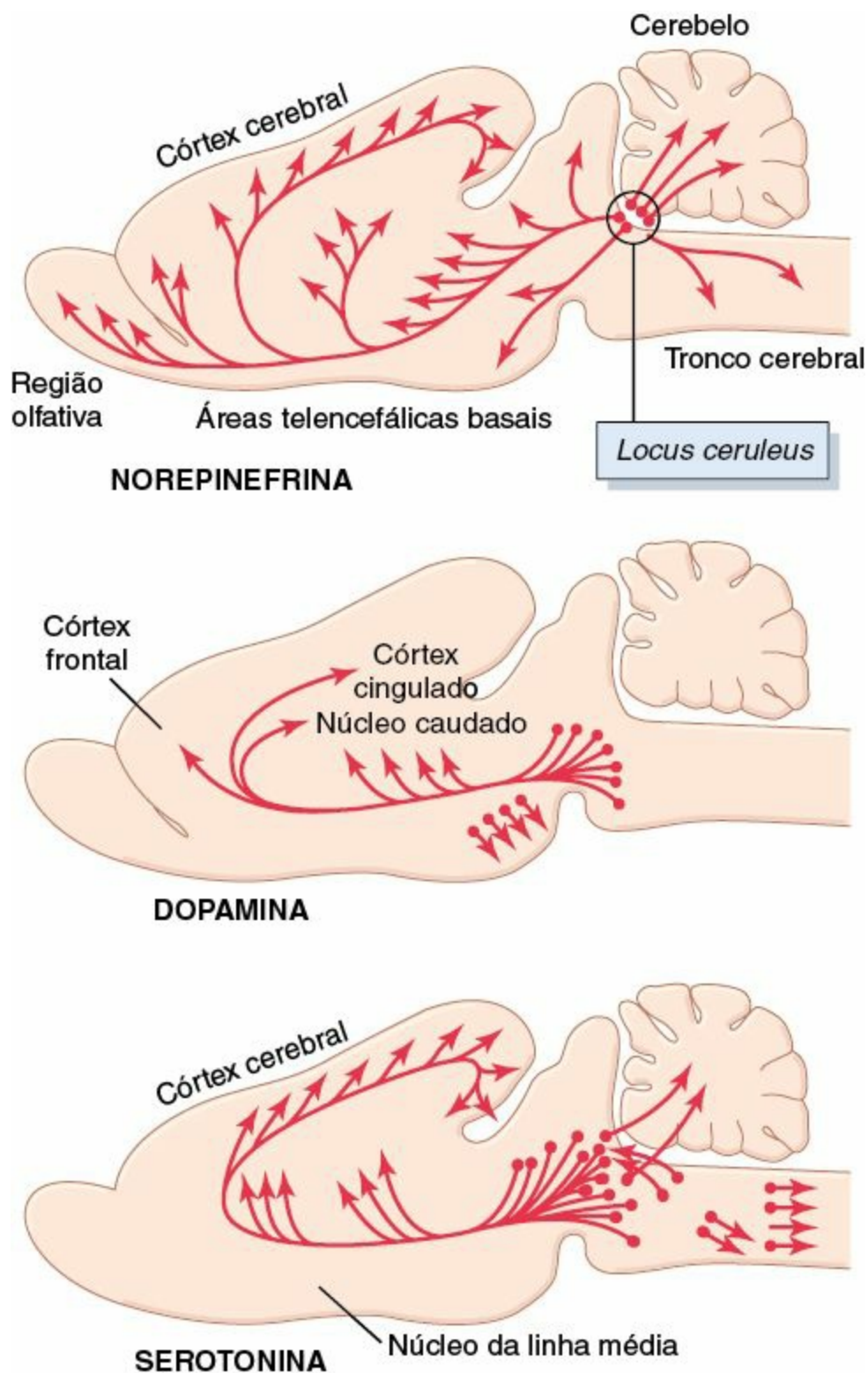



Figura 59-2. Três sistemas neuro-hormonais que foram mapeados no cérebro de rato: o *sistema noradrenérgico*, o *sistema dopaminérgico* e o *sistema serotoninérgico*. *(Modificada de Kandel ER, Schwartz JH [eds]: Principles of Neural Science, 2nd ed. New York: Elsevier, 1985.)*

Sistemas Neuro-hormonais no Cérebro Humano. A **Figura 59-3** mostra áreas do tronco cerebral, no cérebro humano, que ativam quatro sistemas neuro-hormonais, os mesmos três discutidos para o rato; outro, o *sistema da acetilcolina*. Algumas das funções específicas desses mecanismos são as seguintes:

1. *O* locus ceruleus *e o sistema da norepinefrina.* O *locus ceruleus* é a pequena área situada bilateral e posteriormente na junção entre a ponte e o mesencéfalo. Fibras nervosas dessa área se

espalham por todo o encéfalo, como mostrado para o rato, no topo da **Figura 59-2**, liberando *norepinefrina*. A norepinefrina, em geral, excita o cérebro para aumentar sua atividade. Entretanto, ela tem efeito inibitório em algumas áreas cerebrais, por causa de receptores inibitórios em certas sinapses neuronais. O Capítulo 60 descreve como esse sistema provavelmente participa de importante papel nos sonhos, levando ao tipo de sono chamado sono de movimentos rápidos dos olhos (*REM*).

2. *A substância negra e o sistema dopaminérgico.* A substância negra é discutida, no Capítulo 57, em relação aos gânglios da base. Ela se localiza anteriormente na parte superior do mesencéfalo, e seus neurônios se projetam em sua maioria para o núcleo caudado e para o putâmen do prosencéfalo, onde liberam *dopamina*. Outros neurônios, situados nas regiões adjacentes, também secretam dopamina, mas enviam suas projeções para áreas mais ventrais do encéfalo, em especial para o hipotálamo e para o sistema límbico. Acredita-se que a dopamina atue como transmissor inibitório nos gânglios da base, mas em algumas regiões ela é, possivelmente, excitatória. Também lembre, no Capítulo 57, que a destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra é a causa básica da doença de Parkinson.
3. *Os núcleos da rafe e o sistema serotoninérgico.* Na linha média da ponte e do bulbo, existem diversos núcleos estreitos, chamados núcleos da rafe. Muitos dos neurônios, nesses núcleos, liberam *serotonina*. Eles enviam fibras para o diencéfalo e algumas fibras para o córtex cerebral; ainda, outras fibras descem para a medula espinal. A serotonina, liberada nas terminações nervosas da medula, tem a capacidade de suprimir a dor, como discutido no Capítulo 49. A serotonina liberada no diencéfalo e no prosencéfalo quase certamente desempenha papel inibitório essencial para a indução do sono normal, como discutiremos no Capítulo 60.
4. *Os neurônios gigantocelulares da área reticular excitatória e o sistema colinérgico.* Antes, discutimos os neurônios gigantocelulares (*células gigantes*) na área reticular excitatória da ponte e do mesencéfalo. As fibras dessas grandes células se dividem imediatamente em dois ramos, um que se dirige para cima, para níveis superiores do cérebro, e outra que se dirige para baixo, pelos tratos reticuloespinais, para a medula espinal. A substância neuro-hormonal liberada em suas extremidades é a *acetilcolina*. Na maioria dos locais, a acetilcolina funciona como neurotransmissor excitatório. A ativação desses neurônios colinérgicos promove um sistema nervoso abruptamente desperto e excitado.

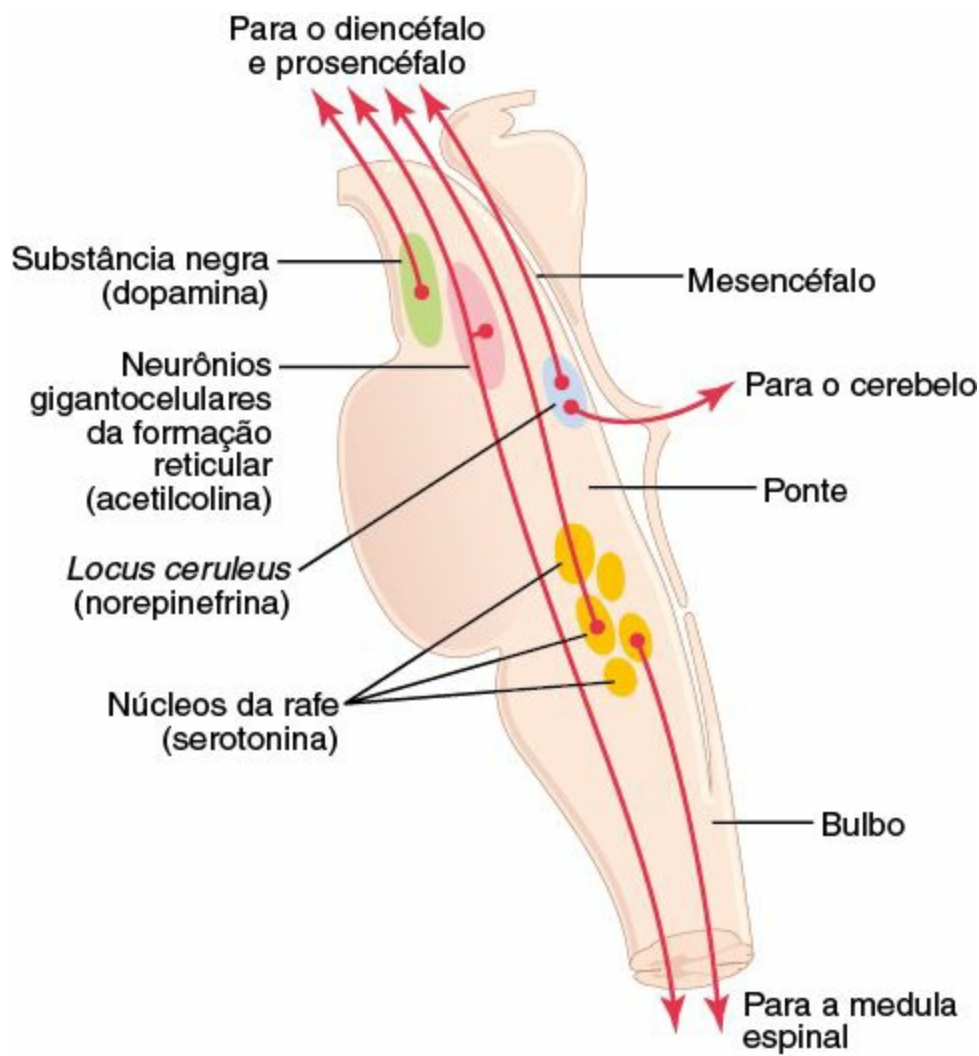



Figura 59-3. Múltiplos centros no tronco cerebral, cujos neurônios liberam diferentes substâncias transmissoras (especificadas entre parênteses). Esses neurônios enviam sinais de controle para o diencéfalo, para o prosencéfalo e para a medula espinal.

Outros Neurotransmissores e Substâncias Neuro-hormonais Secretados no Cérebro. Sem descrever suas funções, a seguir é apresentada lista parcial de outras substâncias neuro-hormonais que funcionam tanto em sinapses específicas quanto por sua liberação nos líquidos do cérebro: encefalinas, ácido gama-aminobutírico, glutamato, vasopressina, hormônio adrenocorticotrópico, hormônio estimulador de a-melanócito (a-MSH), neuropeptídeo Y (NPY), epinefrina, histamina, endorfinas, angiotensina II e neurotensina. Assim, existem diversos sistemas neuro-hormonais cerebrais, e a ativação de cada um tem seu próprio papel no controle de qualidade diferente da função cerebral.

SISTEMA LÍMBICO

A palavra "límbico" significa "borda". Originalmente, o termo "límbico" era usado para descrever as estruturas da borda, ao redor das regiões basais do prosencéfalo; porém,, conforme aprendemos mais sobre as funções do sistema límbico, o termo *sistema límbico* foi expandido para significar todo o circuito neuronal que controla o comportamento emocional e as forças motivacionais.

Uma parte importante do sistema límbico é o *hipotálamo* e suas estruturas relacionadas. Além de seu papel no controle comportamental essas áreas controlam muitas condições internas do corpo, como a temperatura corporal, osmolalidade dos líquidos corporais, e os desejos de comer e beber e o controle do peso corporal. Essas funções do meio interno são coletivamente chamadas *funções vegetativas* do cérebro, e seu controle está intimamente relacionado ao comportamento.

ANATOMIA FUNCIONAL DO SISTEMA LÍMBICO; POSIÇÃO-CHAVE DO HIPOTÁLAMO

A **Figura 59-4** mostra as estruturas anatômicas do sistema límbico, demonstrando que formam complexo interconectado de elementos da região basal do cérebro. Situado no meio de todas essas estruturas, fica o extremamente pequeno *hipotálamo*, que, do ponto de vista fisiológico, é um dos elementos centrais do sistema límbico. A **Figura 59-5** ilustra, esquematicamente, essa posição-chave do hipotálamo no sistema límbico e mostra, a seu redor, outras estruturas subcorticais do sistema límbico, incluindo a área *septal*, a *área paraolfatória*, o *núcleo anterior do tálamo*, *partes dos gânglios da base*, o *hipocampo* e a *amígdala*.

E, ao redor das áreas límbicas subcorticais, fica o *córtex límbico*, composto por anel de córtex cerebral, em cada um dos hemisférios cerebrais, (1) começando na *área orbitofrontal*, na superfície ventral do lobo frontal; (2) se stendendo-se para cima para o *giro subcaloso*; (3) então, de cima do corpo caloso para a região medial do hemisfério cerebral, para o *giro cingulado* e, por fim; e (4) passando por trás do corpo caloso e para baixo, pela superfície ventromedial do lobo temporal para o *giro para-hipocâmpico* e para o *unco*.

Consequentemente, nas superfícies medial e ventral de cada hemisfério cerebral existe anel principalmente de *paleocórtex*, que envolve o grupo de estruturas profundas intimamente associadas ao comportamento geral e às emoções. Por sua vez, esse anel de córtex límbico funciona como via de mão dupla de comunicação e de associação entre o *neocórtex* e as estruturas límbicas inferiores.

Muitas das funções comportamentais, promovidas pelo hipotálamo e por outras estruturas límbicas, são também mediadas pelos núcleos reticulares do tronco cerebral e por seus núcleos associados. Isso foi mostrado no Capítulo 56; anteriormente neste Capítulo, demonstrou-se que a estimulação de porções excitatórias da formação reticular pode causar altos graus de excitabilidade cerebral, enquanto também aumenta a excitabilidade da maioria das sinapses da medula espinal. No Capítulo 61, veremos que a maioria dos sinais hipotalâmicos, para o controle do sistema nervoso autônomo, também é transmitida pelos núcleos sinápticos situados no tronco cerebral.

Via importante de comunicação entre o sistema límbico e o tronco cerebral é o *fascículo prosencefálico medial*, que se estende das regiões septal e orbitofrontal do córtex cerebral para baixo pela região média do hipotálamo para a formação reticular do tronco cerebral. Esse feixe

carreia fibras em ambas as direções, formando um sistema troncular de comunicação. A segunda via de comunicação é por meio de vias curtas, entre a formação reticular do tronco cerebral, tálamo, hipotálamo e a maioria das outras áreas contíguas da parte basal do encéfalo.

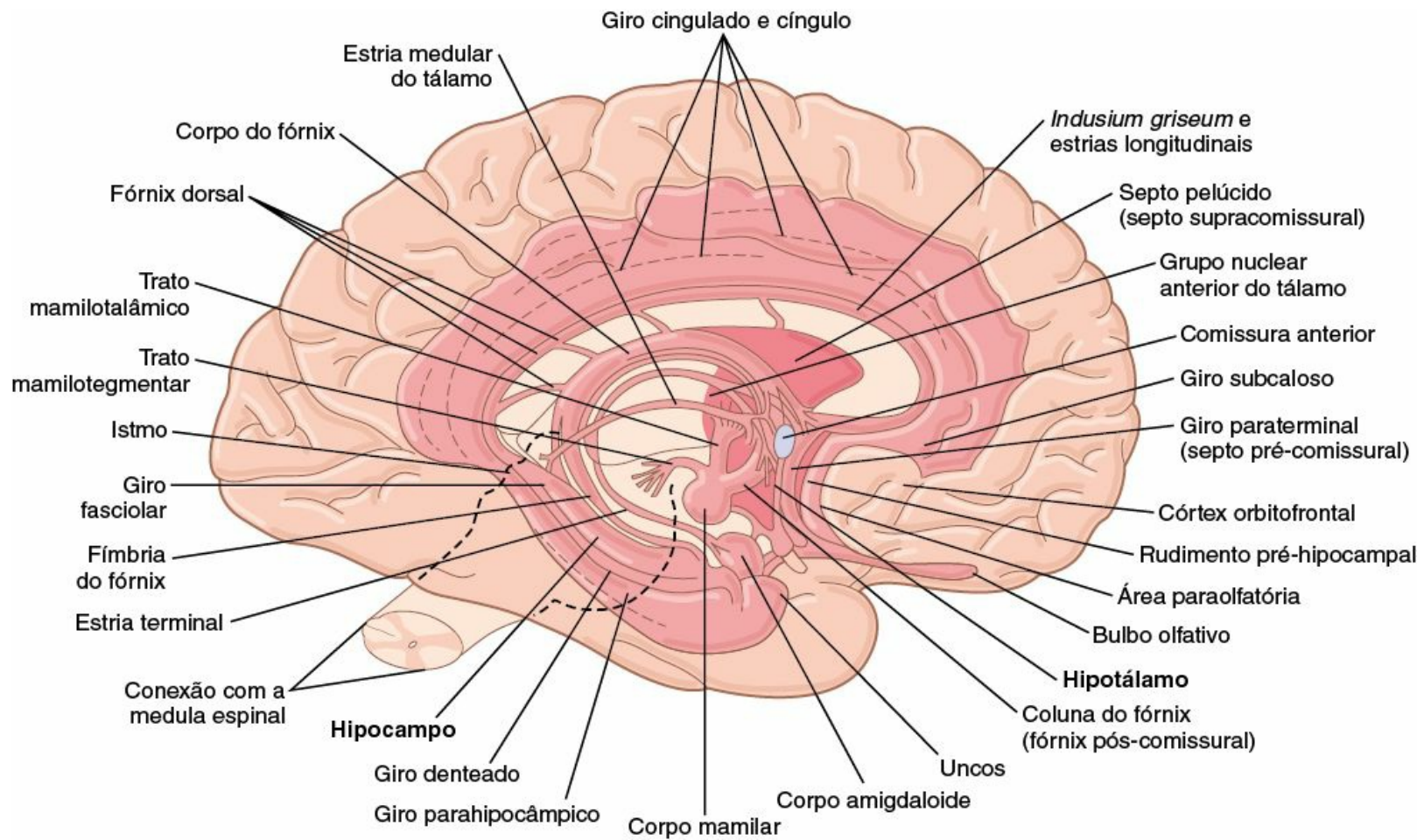



Figura 59-4. Anatomia do sistema límbico, mostrado na área rosa-escura. *(Modificada de Warwick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th ed. London: Longman Group Ltd, 1973.)*

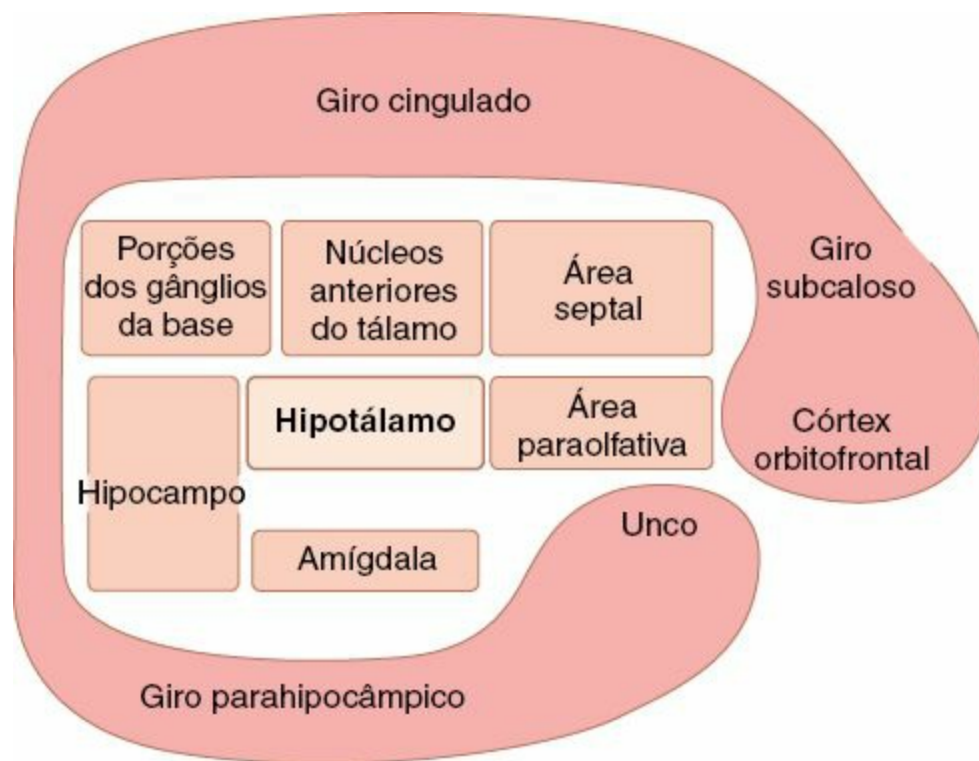



Figura 59-5. Sistema límbico, mostrando a posição-chave do hipotálamo.

HIPOTÁLAMO, UMA GRANDE SEDE DE CONTROLE DO SISTEMA LÍMBICO

O hipotálamo, apesar do seu pequeno tamanho de somente alguns centímetros cúbicos (e peso de apenas 4 gramas), contém vias bidirecionais de comunicação com todos os níveis do sistema límbico. Por sua vez, ele e suas estruturas intimamente conectadas emitem sinais em três direções: (1) para trás e para baixo, até o tronco cerebral, principalmente para as áreas reticulares do mesencéfalo, ponte e bulbo e dessas áreas para os nervos periféricos do sistema nervoso autônomo; (2) ascendente, em direção a muitas áreas superiores do diencéfalo e prosencéfalo, especialmente para a parte anterior do tálamo e porções límbicas do córtex cerebral; e (3) para o infundíbulo hipotalâmico, a fim de controlar, total ou parcialmente, a maioria das funções secretórias tanto da hipófise anterior quanto da posterior.

Em consequência, o hipotálamo, que representa menos do que 1% da massa encefálica, é uma das estruturas de controle mais importantes do sistema límbico. Ele controla a maioria das funções vegetativas e endócrinas do corpo, bem como muitos aspectos do comportamento emocional.

CONTROLE DAS FUNÇÕES VEGETATIVAS E ENDÓCRINAS PELO HIPOTÁLAMO

Os diferentes mecanismos hipotalâmicos para o controle das múltiplas funções do corpo são tão importantes que são discutidos, em múltiplos Capítulos, ao longo de todo este livro. Por exemplo, o

papel do hipotálamo na regulação da pressão arterial é discutido noCapítulo 18; na sede e na conservação da água, no Capítulo 30; apetite e gasto de energia, no Capítulo 72; na regulação da temperatura, no Capítulo 74; no controle endócrino, no Capítulo 76. Para ilustrar a organização do hipotálamo como unidade funcional vamos resumir suas funções vegetativas e endócrinas mais importantes.

As **Figuras 59-6** e **59-7** mostram cortes sagital e coronal aumentados do hipotálamo, que representa apenas a pequena área na **Figura 59-4**. Use alguns minutos estudando esses diagramas especialmente para ver na **Figura 59-6** as múltiplas atividades que são excitadas ou inibidas, quando os respectivos núcleos hipotalâmicos são estimulados. Além dos centros mostrados na **Figura 59-6**, a grande área *hipotalâmica lateral* (mostrada na **Figura 59-7**) está presente em cada lado do hipotálamo. As áreas laterais são especialmente importantes no controle da sede, da fome e de muitos dos impulsos emocionais.

Uma palavra de precaução deve ser dita ao estudar esses diagramas, porque as áreas que causam as atividades específicas não são situadas tão acuradamente, como sugerido nas Figuras. Também não é conhecido se os efeitos mostrados nas figuras resultam da estimulação de núcleo de controle específico ou se resultam da ativação de tratos de fibras que saem dele ou do controle de núcleos, localizados em outros locais. Com essa cautela em mente, podemos dar a seguinte descrição geral das funções vegetativas e de controle do hipotálamo.

POSTERIOR

Núcleo dorsomedial
(Estimulação gastrointestinal)

Hipotálamo posterior
(Aumento da pressão arterial)
(Dilatação pupilar)
(Calafrios)

Núcleo perifornical
(Fome)
(Aumento da pressão arterial)
(Raiva)

Núcleo ventromedial
(Saciedade)
(Controle neuroendócrino)

Corpo mamilar
(Reflexos de alimentação)

Núcleo arqueado e zona periventricular
(Fome)
(Saciedade)
(Controle neuroendócrino)

Área hipotalâmica lateral (não é mostrada)
(Sede e fome)

Hipotálamo

ANTERIOR

Núcleo paraventricular
(Liberação de ocitocina)
(Conservação de água)
(Saciedade)

Área pré-óptica medial
(Contração da bexiga)
(Diminuição da frequência cardíaca)
(Diminuição da pressão arterial)

Áreas pré-óptica posterior e hipotalâmica anterior
(Regulação da temperatura corporal)
(Arquejo)
(Sudorese)
(Inibição da tireotropina)

Quiasma óptico (Nervo óptico)

Núcleo supraóptico
(Liberação de vasopressina)

Infundíbulo

Figura 59-6. Centros de controle do hipotálamo (corte sagital).

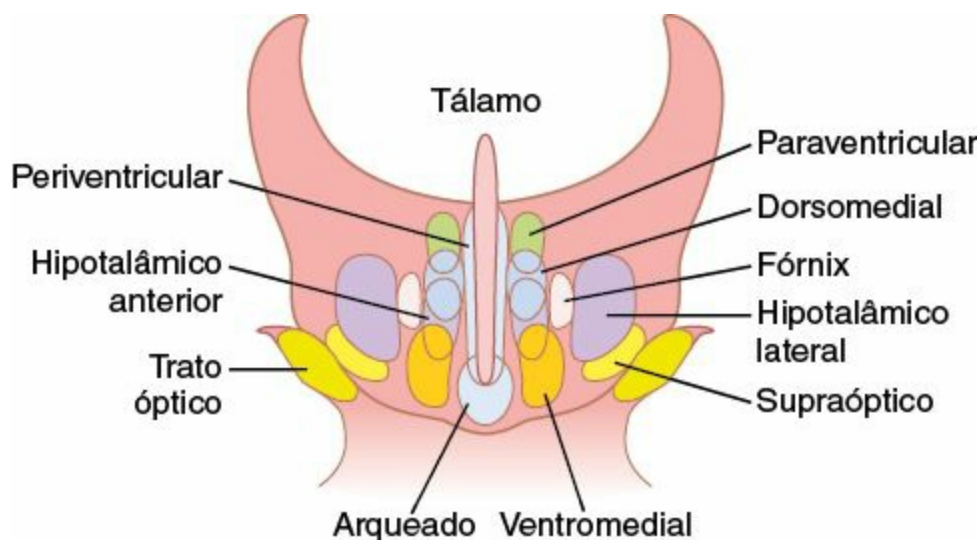



Figura 59-7. Corte coronal do hipotálamo, mostrando as posições mediolaterais dos respectivos núcleos hipotalâmicos.

Regulação Cardiovascular. A estimulação de diferentes áreas do hipotálamo pode causar muitos efeitos neurogênicos conhecidos do sistema cardiovascular, o que inclui alterações na pressão arterial e na frequência cardíaca. Em geral, a estimulação das regiões *posterior* e *lateral do hipotálamo* aumenta a pressão arterial e frequência cardíaca, enquanto a estimulação da *área pré-óptica*, em geral, tem efeitos opostos, causando diminuição tanto na frequência cardíaca como da

pressão arterial. Esses efeitos são transmitidos principalmente pelos centros específicos de controle cardiovascular, nas regiões reticulares da ponte e do bulbo.

Regulação da Temperatura Corporal. A porção anterior do hipotálamo, especialmente a *área pré-óptica*, está relacionada à regulação da temperatura corporal. Aumento da temperatura do sangue, que flui por essa área, eleva a atividade dos neurônios sensíveis à temperatura, enquanto o decréscimo da temperatura diminui sua atividade. Por sua vez, esses neurônios controlam os mecanismos para aumentar ou reduzir a temperatura corporal, como discutido no Capítulo 74.

Regulação da Água Corporal. O hipotálamo regula a água corporal por duas maneiras: (1) por criar a sensação de sede, o que faz o animal ou pessoa beber água; e (2) pelo controle da excreção de água, na urina. A área, chamada *centro da sede*, está localizada na região lateral do hipotálamo. Quando os eletrólitos do líquido, tanto nesse centro como em áreas próximas, tornam-se muito concentrados, o animal desenvolve desejo intenso de beber água; ele procurará a fonte mais próxima de água e beberá o suficiente para retornar ao normal a concentração de eletrólitos no centro da sede.

O controle da excreção renal de água é realizado principalmente no núcleo *supraóptico*. Quando os líquidos corporais ficam muito concentrados, os neurônios dessas áreas são estimulados. Fibras nervosas desses neurônios se projetam para baixo, pelo infundíbulo do hipotálamo para a hipófise posterior, onde as terminações nervosas secretam o *hormônio antidiurético* (também chamado *vasopressina*). Esse hormônio é então lançado na circulação e transportado para os rins, onde age nos ductos coletores dos rins para aumentar a reabsorção de água. Isto diminui a perda de água na urina, mas permite a excreção contínua de eletrólitos, consequentemente diminuindo a concentração dos líquidos corporais de volta ao normal. Essas funções foram apresentadas no Capítulo 29.

Regulação da Contratilidade Uterina e da Ejeção do Leite pelas Mamas. A estimulação dos *núcleos paraventriculares* causa aumento da secreção do hormônio *ocitocina* por suas células neuronais. Por sua vez, a secreção desse hormônio causa aumento da contratilidade do útero, bem como a contração das células mioepiteliais circunjacentes aos alvéolos das mamas, o que, então, leva os alvéolos a esvaziar seu leite pelos mamilos.

Ao final da gravidez, quantidades especialmente grandes de ocitocina são secretadas, e essa secreção ajuda a promover as contrações do parto que expelem o bebê. Além disso, toda vez que o bebê sugar a mama da mãe, sinal reflexo do mamilo para o hipotálamo anterior, também causará a liberação de ocitocina, e ela agora realiza a função necessária de contrair os dúctulos da mama, expelindo o leite pelos mamilos de tal forma que o bebê possa se alimentar. Essas funções estão descritas no Capítulo 83.

Regulação Gastrointestinal e da Alimentação. A estimulação de diversas áreas do

hipotálamo leva o animal a experimentar fome extrema, apetite voraz e um intenso desejo por alimento. A área associada à fome é a *área hipotalâmica lateral*. Dessa forma, qualquer dano a essa área em ambos os lados no hipotálamo leva o animal a perder o desejo pelo alimento, podendo causar sua morte por inanição, como discutido no Capítulo 72.

O centro que se opõe ao desejo por comida, chamado *centro da saciedade*, está localizado no *núcleo ventromedial*. Quando esse centro é estimulado eletricamente, o animal que está comendo para abruptamente de comer e mostra completa indiferença pela comida. Entretanto, se essa área for destruída bilateralmente, o animal não poderá ser saciado; ao contrário, seu centro de fome hipotalâmico ficará hiperativo, com apetite voraz, o que resultará em grande obesidade. O *núcleo arqueado* do hipotálamo contém pelo menos dois tipos diferentes de neurônios que, quando estimulados, conduzem a um aumento ou a uma diminuição do apetite. Outra área do hipotálamo que entra no controle geral da atividade gastrointestinal são os *corpos mamilares*, que controlam, pelo menos parcialmente, os padrões de muitos reflexos da alimentação, como o ato de lamber os lábios e a deglutição.

Controle Hipotalâmico da Secreção de Hormônios Endócrinos pela Hipófise Anterior. A estimulação de certas áreas do hipotálamo também faz com que a hipófise *anterior* secrete seus hormônios. Esse assunto é discutido em detalhes no Capítulo 75 em relação ao controle neural das glândulas endócrinas. Resumidamente, os mecanismos básicos são os seguintes. A hipófise anterior recebe seu suprimento sanguíneo, em sua maior parte, pelo sangue que flui primeiro através da parte inferior do hipotálamo e, então, por meio dos sinusoides da hipófise anterior. À medida que o sangue passa pelo hipotálamo, antes de alcançar a hipófise anterior, *hormônios específicos de liberação e inibitórios* são secretados no sangue por diversos núcleos hipotalâmicos. Esses hormônios são, então, transportados pelo sangue, para a hipófise anterior, onde agem nas células glandulares para controlar a liberação dos hormônios específicos da hipófise anterior.

Resumo. Várias áreas do hipotálamo controlam funções vegetativas específicas e endócrinas. As funções dessas áreas ainda não são completamente compreendidas, de tal modo que as especificações dadas antes sobre as diferentes áreas para as diferentes funções hipotalâmicas são, ainda em parte, tentativas.

FUNÇÕES COMPORTAMENTAIS DO HIPOTÁLAMO E ESTRUTURAS LÍMBICAS ASSOCIADAS

Efeitos Causados por Estimulação do Hipotálamo. A estimulação ou lesões do hipotálamo, além de demonstrar o papel do hipotálamo na regulação das funções vegetativas e endócrinas, pode ter, com frequência, profundos efeitos no comportamento emocional de animais e dos seres humanos.

Alguns dos efeitos comportamentais da estimulação são os seguintes:

1. A estimulação da região *lateral do hipotálamo*, não apenas causa sede e fome como já discutido, mas também aumenta o nível geral de atividade do animal, algumas vezes levando à raiva e à luta, como será discutido adiante.
2. A estimulação do *núcleo ventromedial* e áreas adjacentes causa principalmente os efeitos opostos aos ocasionados pela estimulação lateral hipotalâmica — isto é, sensação de *saciedade*, *diminuição da alimentação* e *tranquilidade*.
3. A estimulação de *zona estreita dos núcleos periventriculares* localizados imediatamente adjacentes ao terceiro ventrículo (ou, também, pela estimulação da área cinzenta central do mesencéfalo, que é contínua com essa porção do hipotálamo) usualmente leva a reações de *medo* e *punição*.
4. O *desejo sexual* pode ser estimulado em diversas áreas do hipotálamo, especialmente nas porções mais anterior e mais posterior do hipotálamo.

Efeitos Causados por Lesões Hipotalâmicas. As lesões no hipotálamo em geral causam os efeitos opostos aos causados pela estimulação. Por exemplo:

1. Lesões bilaterais na região lateral do hipotálamo vão diminuir a sede e fome até quase a zero, em geral, levando à inanição letal. Essas lesões causam também extrema *passividade* do animal com perda da maioria dos seus impulsos motivacionais.
2. Lesões bilaterais das áreas ventromediais do hipotálamo produzem efeitos que são, em sua maioria, opostos aos causados pelas lesões na região lateral do hipotálamo: beber e comer excessivamente, bem como hiperatividade e muitas vezes surtos frequentes de raiva extrema a menor provocação.

A estimulação ou lesões em outras áreas do sistema límbico, especialmente na amígdala, na área septal e nas áreas do mesencéfalo, em geral, produz efeitos semelhantes aos produzidos pelo hipotálamo. Vamos discutir alguns deles com mais detalhes adiante.

FUNÇÕES DE “RECOMPENSA” E “PUNIÇÃO” DO SISTEMA LÍMBICO

Da discussão até o momento já ficou claro que diversas estruturas límbicas estão, de modo particular, envolvidas com a natureza *afetiva* das sensações sensoriais — isto é, se as sensações são *agradáveis* ou *desagradáveis*. Essas qualidades afetivas são também chamadas *recompensa* ou *punição*, ou *satisfação* ou *aversão*. A estimulação elétrica de certas áreas límbicas agrada ou satisfaz o animal, enquanto a estimulação elétrica de outras regiões causa terror, dor, medo, defesa, reações de escape e todos os outros elementos da punição. Os graus de estimulação desses dois sistemas opostos de resposta influenciam muito o comportamento do animal.

Centros de Recompensa

Estudos experimentais em macacos usaram estimuladores elétricos para mapear os centros de recompensa e punição do cérebro. A técnica usada é a de implantar eletródios em diferentes áreas do cérebro, de modo que o animal possa estimular essa área pressionando a alavanca que faz contato elétrico com o estimulador. Se o estímulo dessa área particular dá ao animal sentimento de recompensa, então ele vai pressionar a alavanca de novo e de novo, com frequência de centenas ou até mesmo milhares de vezes por hora. Além disso, quando oferecida a chance de comer alguma iguaria, em oposição à oportunidade de estimular o centro de recompensa, o animal em geral escolhe a estimulação elétrica.

Pelo uso desse procedimento, os principais centros de recompensa foram localizados *ao longo do curso do fascículo prosencefálico medial*, especialmente nos *núcleos lateral e ventromedial do hipotálamo*. É estranho que o núcleo lateral deva ser incluído nas áreas de recompensa — realmente, é um dos mais potentes — porque mesmo estímulos fortes nessa área podem causar raiva. Entretanto, esse fenômeno tem lugar em muitas áreas, cujos estímulos fracos dão a sensação de recompensa, e estímulos fortes, a sensação de punição. Centros de recompensa, menos potentes, que são provavelmente secundários aos principais do hipotálamo, são encontrados na área septal, na amígdala, em certas áreas do tálamo e nos gânglios da base, e estendem-se para baixo pelo tegmento basal do mesencéfalo.

Centros de Punição

O aparelho estimulador, discutido anteriormente, também pode ser conectado de tal forma que o estímulo para o cérebro sempre continue, *exceto* quando a alavanca é pressionada. Nesse caso, o animal não vai pressionar a alavanca para desligar o estímulo se o eletródio estiver em uma das áreas de recompensa; mas, quando está em certas áreas, o animal aprende rapidamente a desligá-lo. A estimulação nessas áreas faz com que o animal mostre todos os sinais de desprazer, medo, terror, dor, punição e até mesmo doença.

Por meio dessa técnica, as áreas mais potentes para as tendências de punição e fuga foram encontradas na substância cinzenta circundando o aqueduto de Sylvius, no mesencéfalo, e se estendendo para cima, para as zonas periventriculares do hipotálamo e tálamo. Áreas de punição menos potentes foram encontradas em algumas localizações da amígdala e do hipocampo. É particularmente interessante que a estimulação dos centros de punição pode, muitas vezes, inibir por completo os centros de recompensa e prazer, mostrando que *punição e medo podem prevalecer sobre prazer e recompensa*.

Associação da Fúria com Centros de Punição

O padrão emocional que envolve os centros de punição do hipotálamo e de outras estruturas límbicas, e que também foi bem caracterizado, é o *padrão de fúria*, descrito a seguir.

A estimulação *forte* dos centros de punição do cérebro, especialmente na *zona periventricular* e na *região lateral do hipotálamo,* faz o animal (1) desenvolver postura defensiva; (2) estender as garras; (3) levantar sua cauda; (4) sibilar; (5) cuspir; (6) rosnar; e (7) desenvolver piloereção, olhos arregalados e pupilas dilatadas. Além disso, até a menor provocação causa ataque selvagem imediato. Esse é aproximadamente o comportamento que se esperaria do animal que está sendo gravemente punido, sendo o padrão de comportamento chamado *fúria* ou ira.

Felizmente, no animal normal, o fenômeno de raiva é freado principalmente por sinais inibitórios dos núcleos ventromediais do hipotálamo. Além disso, porções dos hipocampos e do córtex límbico anterior, especialmente nos giros cingulados anteriores e giros subcalosos, ajudam a suprimir o fenômeno de raiva.

Placidez e Docilidade. Exatamente o contrário desses padrões emocionais de comportamento ocorre quando os centros de recompensa são estimulados: placidez e docilidade.

A IMPORTÂNCIA DA RECOMPENSA E DA PUNIÇÃO NO COMPORTAMENTO

Quase tudo que fazemos é relacionado, de alguma forma, à recompensa ou à punição. Se estivermos fazendo algo que é recompensador, continuamos a fazê-lo; se formos punidos, paramos de fazê-lo. Portanto, os centros de recompensa e de punição, sem dúvida, se constituem em um dos controladores mais importantes das nossas atividades físicas, nossos desejos, nossas aversões e nossas motivações.

Efeito dos Fármacos Tranquilizantes nos Centros de Recompensa ou Punição. A administração de tranquilizante, tal como clorpromazina, em geral inibe tanto os centros de recompensa quanto os de punição; dessa forma, diminuem a reatividade afetiva do animal. Portanto, presume-se que os tranquilizantes funcionem nos estados psicóticos pela supressão de muitas das áreas comportamentais importantes do hipotálamo e de suas regiões associadas ao cérebro límbico.

A Importância da Recompensa ou Punição no Aprendizado e na Memória — Habituação versus Reforço

Experimentos em animais mostraram que a experiência sensorial que não cause recompensa ou punição é pouco lembrada. Registros elétricos do cérebro mostram que o estímulo sensorial, sentido pela primeira vez, quase sempre excita áreas múltiplas no córtex cerebral. Entretanto, se a

experiência sensorial não provocar sensação de recompensa ou de punição, a repetição do estímulo mais e mais vezes leva à extinção quase completa da resposta do córtex cerebral, isto é, o animal se *habitua* a esse estímulo sensorial específico e posteriormente o ignora.

Se o estímulo de fato *causar* recompensa ou punição, em vez de indiferença, a resposta do córtex cerebral ficará cada vez mais intensa durante estimulação repetida em vez de desaparecer, e diz-se que a resposta é *reforçada*. O animal acumula fortes traços de memória para sensações que são recompensadoras ou punitivas, mas por outro lado desenvolve habituação completa a estímulos sensoriais indiferentes.

É evidente que os centros de recompensa e punição do sistema límbico têm muito a ver com a seleção da informação que aprendemos, em geral, descartando mais que 99% e selecionando menos que 1% para retenção.

FUNÇÕES ESPECÍFICAS DE OUTRAS PARTES DO SISTEMA LÍMBICO

FUNÇÕES DO HIPOCAMPO

O hipocampo é a porção do córtex cerebral que se dobra para dentro para formar a superfície ventral da parede interna do ventrículo lateral. Uma extremidade do hipocampo encosta no núcleo amigdaloide e, ao longo da sua borda lateral, ele se funde com o giro para-hipocâmpico, que é o córtex cerebral da superfície externa ventromedial do lobo temporal.

O hipocampo (e as estruturas adjacentes, tanto do lobo temporal quanto parietal, em conjunto, são chamadas *formação hipocâmpica*) tem numerosas conexões, mas principalmente indiretas com a maioria das porções do córtex cerebral, bem como com estruturas basais do sistema límbico — a amígdala, o hipotálamo, a área septal e os corpos mamilares. Quase todos os tipos de experiências sensoriais levam à ativação de pelo menos parte do hipocampo, e este, por sua vez, distribui a maioria dos sinais eferentes para o tálamo anterior, hipotálamo e outras partes do sistema límbico, especialmente por meio do *fórnix*, a principal via de comunicação. Portanto, o hipocampo é um canal adicional pelo qual sinais sensoriais que chegam possam iniciar reações comportamentais para diferentes propósitos. Como em outras estruturas límbicas, a estimulação de diferentes áreas do hipocampo pode levar a diferentes padrões comportamentais, como prazer, raiva, passividade ou excesso de desejo sexual.

Outra característica do hipocampo é que ele pode ficar hiperexcitado. Por exemplo, estímulos elétricos fracos podem causar convulsões epilépticas focais em pequenas áreas dos hipocampos. As convulsões geralmente persistem por alguns segundos após o término da estimulação, sugerindo que os hipocampos possam emitir sinais prolongados, mesmo sob condições de funcionamento normal. Durante crises epilépticas de origem hipocâmpica, a pessoa pode experimentar diversos efeitos

psicomotores, incluindo olfatórios, visuais, auditivos, táteis e outros tipos de alucinações, que não podem ser suprimidas enquanto a convulsão persiste, mesmo que a pessoa não tenha perdido a consciência e saiba que essas alucinações são irreais. Provavelmente, uma das razões para essa hiperexcitabilidade do hipocampo é que ele tem diferente tipo de córtex em relação a qualquer outra parte do prosencéfalo, com apenas três camadas de células nervosas em algumas de suas áreas, em vez das seis camadas, encontradas no neocórtex.

Papel do Hipocampo no Aprendizado

Amnésia Anterógrada Após Remoção Bilateral dos Hipocampos. Porções dos hipocampos foram movidas cirurgicamente em alguns seres humanos para o tratamento da epilepsia. Essas pessoas conseguiam lembrar, de forma satisfatória, a maioria de suas memórias aprendidas ocorridas previamente. Entretanto, elas não conseguem aprender praticamente nenhuma informação nova que seja baseada em simbolismo verbal. De fato, elas, em geral, não conseguem até mesmo aprender os nomes das pessoas com as quais entram em contato todos os dias. Mesmo que elas possam relembrar, por algum momento, isso desaparece com o decorrer de suas atividades. Então, elas são capazes de memorizar a curto prazo, por segundos até 1 ou 2 minutos, embora sua habilidade de estabelecer memórias que durem mais do que alguns minutos esteja de modo completo ou quase completamente perdida. Esse fenômeno, chamado *amnésia anterógrada*, é discutido no Capítulo 58.

Funções Teóricas do Hipocampo no Aprendizado. O hipocampo se originou como parte do córtex olfativo. Em muitos animais inferiores, esse córtex tem papel essencial na determinação de se o animal irá comer determinado alimento, ou se o cheiro de determinado objeto sugere perigo, ou se o odor é convite sexual, tomando então decisões que são de importância de vida ou morte. Muito precoce no desenvolvimento evolutivo do cérebro, o hipocampo presumivelmente se tornou mecanismo neuronal importante na tomada de decisões, determinando a importância dos sinais sensoriais que chegavam. Presume-se que uma vez que essa capacidade crítica em tomar decisões tenha sido estabelecida, o restante do cérebro também começa a implicar o hipocampo na tomada de decisões. Consequentemente, se o hipocampo sinaliza que a informação que chega é importante, essa informação provavelmente será armazenada na memória.

Assim, a pessoa ficará rapidamente habituada aos estímulos indiferentes, mas vai aprender com atenção qualquer experiência sensorial que cause prazer ou dor. Mas, qual é o mecanismo pelo qual isso ocorre? Já foi sugerido que o hipocampo fornece impulso que causa a transformação da memória a curto prazo em memória a longo prazo — isto é, o hipocampo transmite sinais que parecem fazer com que a mente *repita* a nova informação, até que o armazenamento permanente esteja completo. Qualquer que seja o mecanismo sem o hipocampo, a *consolidação* das memórias a longo prazo dos

tipos verbal ou pensamento simbólico é insuficiente ou não ocorre.

Funções da Amígdala

A amígdala é um complexo de múltiplos pequenos núcleos localizados imediatamente abaixo do córtex cerebral do polo medial anterior de cada lobo temporal. Ela tem conexões bilaterais abundantes com o hipotálamo, bem como com outras áreas do sistema límbico.

Em animais inferiores, a amígdala está envolvida em grau extenso com o estímulo olfativo e suas interrelações com o cérebro límbico. Realmente, como destacado no Capítulo 54, que uma das principais divisões do trato olfativo termina em porção da amígdala chamada *núcleo corticomedial*, situado logo abaixo do córtex cerebral na porção piriforme olfativa do lobo temporal. No ser humano, outra porção da amígdala, o *núcleo basolateral*, desenvolveu-se muito mais do que a porção olfativa e desempenha papéis importantes em diversas atividades comportamentais, geralmente não associadas ao estímulo olfativo.

A amígdala recebe sinais neuronais de todas as porções do córtex límbico, bem como do neocórtex dos lobos temporal, parietal e occipital — especialmente das áreas de associação visual e auditiva. Devido a essas múltiplas conexões, a amígdala já foi chamada "janela", pela qual o sistema límbico vê o lugar da pessoa no mundo. Por sua vez, a amígdala transmite sinais (1) de volta para essas mesmas áreas corticais; (2) para o hipocampo; (3) para a área septal; (4) para o tálamo; e (5) especialmente para o hipotálamo.

Efeitos da Estimulação da Amígdala. Em geral, a estimulação da amígdala pode causar quase todos os mesmos efeitos produzidos pela estimulação do hipotálamo, além de mais outros efeitos. Os efeitos iniciados pela amígdala e, então, finalizados pelo hipotálamo incluem (1) aumento ou diminuição da pressão arterial; (2) aumento ou diminuição da frequência cardíaca; (3) aumento ou diminuição na motilidade e secreção gastrointestinais; (4) defecação ou micção; (5) dilatação pupilar ou, raramente, contração; (6) piloereção; e (7) secreção de diversos hormônios da hipófise anterior, especialmente as gonadotropinas e o hormônio adrenocorticotrópico.

Além desses efeitos mediados pelo hipotálamo, a estimulação da amígdala também pode causar diversos tipos de movimentos involuntários. Entre esses tipos incluem-se: (1) movimentos tônicos, como levantar a cabeça ou inclinar o corpo; (2) movimentos circulares; (3) ocasionalmente, movimentos clônicos ou rítmicos; e (4) diferentes tipos de movimentos associados ao olfato ou à alimentação, como lamber, mastigar ou deglutir.

Além disso, a estimulação de alguns núcleos amigdaloides pode levar a padrões de raiva, fuga, punição, dor grave e medo, similares aos padrões de raiva produzidos pelo hipotálamo, como descrito antes. A estimulação de outros núcleos amigdaloides pode promover reações de recompensa e prazer.

Finalmente, a excitação ainda de outras porções da amígdala pode causar atividades sexuais que incluem ereção, movimentos copulatórios, ejaculação, ovulação, atividade uterina e parto prematuro.

Efeitos da Ablação Bilateral da Amígdala — Síndrome de Klüver-Bucy. Quando as partes anteriores dos dois lobos temporais são destruídas no macaco, esse procedimento não remove apenas porções do córtex temporal, mas também as amígdalas situadas nessas partes dos lobos temporais. Essa eliminação causa mudanças de comportamento referidas como *síndrome de Klüver-Bucy*, que é demonstrada por animal que (1) não tem medo de nada; (2) tem extrema curiosidade sobre tudo; (3) esquece rapidamente; (4) tem a tendência de colocar tudo na boca e, até mesmo, tenta comer objetos sólidos; e (5) geralmente tem apetite sexual tão forte que tenta copular com animais imaturos, animais do sexo errado, ou até mesmo com animais de espécies diferentes. Embora lesões semelhantes em seres humanos sejam raras, pessoas com esse problema respondem de modo não muito diferente dos macacos.

Funções Globais das Amígdalas. As amígdalas parecem ser áreas de conhecimento comportamental que operam em nível semiconsciente. Elas também projetam para o sistema límbico o estado atual da pessoa a respeito de seu ambiente e de seus pensamentos. Com base nessa informação, acredita-se que a amígdala faz com que a resposta comportamental da pessoa seja adequada para cada ocasião.

Função do Córtex Límbico

A porção menos entendida do sistema límbico é o anel do córtex cerebral, chamado *córtex límbico*, que fica ao redor das estruturas límbicas subcorticais. Esse córtex funciona como zona de transição pela qual sinais são transmitidos do resto do córtex cerebral para o sistema límbico e também na direção oposta. Portanto, o córtex límbico efetivamente funciona como *área associativa cerebral de controle do comportamento*.

Pela estimulação de diferentes regiões do córtex límbico, não foi possível construir ideia real de suas funções. Entretanto, a estimulação de porções específicas do córtex límbico pode produzir muitos padrões comportamentais. De forma semelhante, a ablação de algumas áreas corticais límbicas pode causar mudanças persistentes no comportamento do animal, como relatado a seguir.

Ablação do Córtex Temporal Anterior. Quando o córtex temporal anterior é movido dos dois lados, as amígdalas quase invariavelmente são também danificadas e, tal como discutido antes neste Capítulo, ocorre a síndrome de Klüver-Bucy. O animal desenvolve especialmente comportamentos consumatórios: ele investiga todo e qualquer objeto, tem desejos sexuais intensos dirigidos a animais inadequados ou, até mesmo, a objetos inanimados, perde qualquer medo — e, portanto, também desenvolve docilidade.

Ablação do Córtex Orbitofrontal Posterior. A remoção bilateral da porção posterior do córtex orbitofrontal muitas vezes faz com que o animal desenvolva insônia, associada à intranquilidade motora intensa, tornando o animal incapaz de ficar quieto e locomover-se continuamente.

Ablação dos Giros Cingulados Anteriores e dos Giros Subcalosos. Os giros cingulados anteriores e os giros subcalosos são as porções do córtex límbico que fazem a comunicação entre o córtex cerebral pré-frontal e as estruturas límbicas subcorticais. A destruição bilateral desses giros libera os centros da raiva, na região septal e no hipotálamo, da influência inibitória pré-frontal. Portanto, o animal pode ficar agressivo e muito mais sujeito a episódios de raiva do que o normal.

Resumo. Até a informação adicional se tornar disponível, talvez seja melhor constatar que as regiões corticais do sistema límbico ocupem posições associativas intermediárias entre as funções das áreas específicas do córtex cerebral e as funções das estruturas límbicas subcorticais para controlar os padrões comportamentais. Portanto, no córtex temporal anterior, encontram-se especialmente associações comportamentais gustativas e olfativas. Nos giros parahipocâmpicos, existe tendência de associações auditivas complexas, bem como associações de pensamentos complexos, derivadas da área de Wernicke do lobo temporal posterior. Existem razões para se acreditar que nos córtices cingulado médio e posterior ocorram associações comportamentais sensoriomotoras.

Bibliografia

Bird CM, Burgess N: The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nat Rev Neurosci 9:182, 2008.

Koelsch S: Brain correlates of music-evoked emotions. Nat Rev Neurosci 15:170, 2014.

LeDoux JE: Coming to terms with fear. Proc Natl Acad Sci U S A 111:2871, 2014.

Lumb BM: Hypothalamic and midbrain circuitry that distinguishes between escapable and inescapable pain. News Physiol Sci 19:22, 2004.

Marek R, Strobel C, Bredy TW, Sah P: The amygdala and medial prefrontal cortex: partners in the fear circuit. J Physiol 591:2381, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Neves G, Cooke SF, Bliss TV: Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: a neural network approach to causality. Nat Rev Neurosci 9:65, 2008.

Pessoa L: On the relationship between emotion and cognition. Nat Rev Neurosci 9:148, 2008.

Pitman RK, Rasmusson AM, Koenen KC, et al: Biological studies of post-traumatic stress disorder. Nat Rev Neurosci 13:769, 2012.

Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. Nat Rev Neurosci 15:157, 2014.

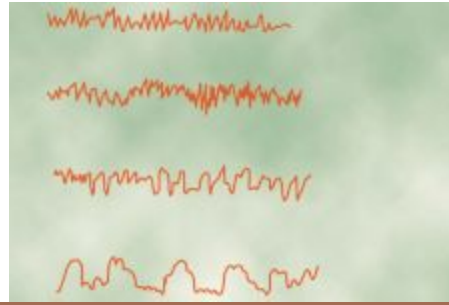
Roozendaal B, McEwen BS, Chattarji S: Stress, memory and the amygdala. Nat Rev Neurosci 10:423, 2009.

Russo SJ, Murrough JW, Han MH, et al: Neurobiology of resilience. Nat Neurosci 15:1475, 2012.

Russo SJ, Nestler EJ: The brain reward circuitry in mood disorders. Nat Rev Neurosci 14:609, 2013.

Sah P, Faber ES, Lopez De Armentia M, Power J: The amygdaloid complex: anatomy and physiology. Physiol Rev 83:803, 2003.

Sara SJ: The locus coeruleus and noradrenergic modulation of cognition. Nat Rev Neurosci 10:211, 2009.

Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. Nat Rev Neurosci 10:397, 2009.

CAPÍTULO 60

Estados da Atividade Cerebral — Sono, Ondas Cerebrais, Epilepsia, Psicoses e Demência

Todos estamos atentos aos diferentes estados da atividade cerebral, incluindo sono, alerta, excitamento extremo e até mesmo diferentes estados de humor, como alegria, depressão e medo. Todos esses estados resultam de diferentes forças ativadoras e inibidoras, geradas usualmente no cérebro. No Capítulo 59, começamos discussão parcial sobre esse assunto, quando descrevemos diferentes sistemas que são capazes de ativar grandes porções do cérebro. Neste Capítulo, vamos apresentar breves relatos dos estados específicos da atividade cerebral, começando com o sono.

SONO

O sono é definido como o estado de inconsciência do qual a pessoa pode ser despertada por estímulo sensorial ou por outro estímulo. Deve ser distinguido do *coma*, que é estado de inconsciência do qual a pessoa não pode ser despertada. Existem múltiplos estágios de sono, do sono muito leve ao sono muito profundo. Os pesquisadores do sono também dividem o sono em dois tipos, totalmente diferentes que têm variadas qualidades, tal como descrito nas seções seguintes.

DOIS TIPOS DE SONO — SONO DE ONDAS LENTAS E COM MOVIMENTOS RÁPIDOS DOS OLHOS (REM)

Qualquer pessoa percorre estágios de dois tipos de sono, que se alternam um com o outro (**Figura 60-1**). Esses tipos são chamados (1) *sono com movimentos rápidos dos olhos* (sono REM), no qual os olhos realizam movimentos rápidos, apesar de a pessoa ainda estar dormindo; e (2) *sono de ondas lentas ou não REM (NREM)*, no qual as ondas cerebrais são fortes e de baixa frequência, como discutiremos adiante.

O sono REM ocorre em episódios que ocupam aproximadamente 25% do tempo de sono dos adultos jovens; e cada episódio geralmente recorre a cada 90 minutos. Esse tipo de sono não é restaurador e está em geral associado a sonhos vívidos. A maior parte do sono, durante cada noite, é da variedade de ondas lentas (NREM), que corresponde ao sono profundo e restaurador que a pessoa experimenta na primeira hora de sono após ter ficado acordada por muitas horas.

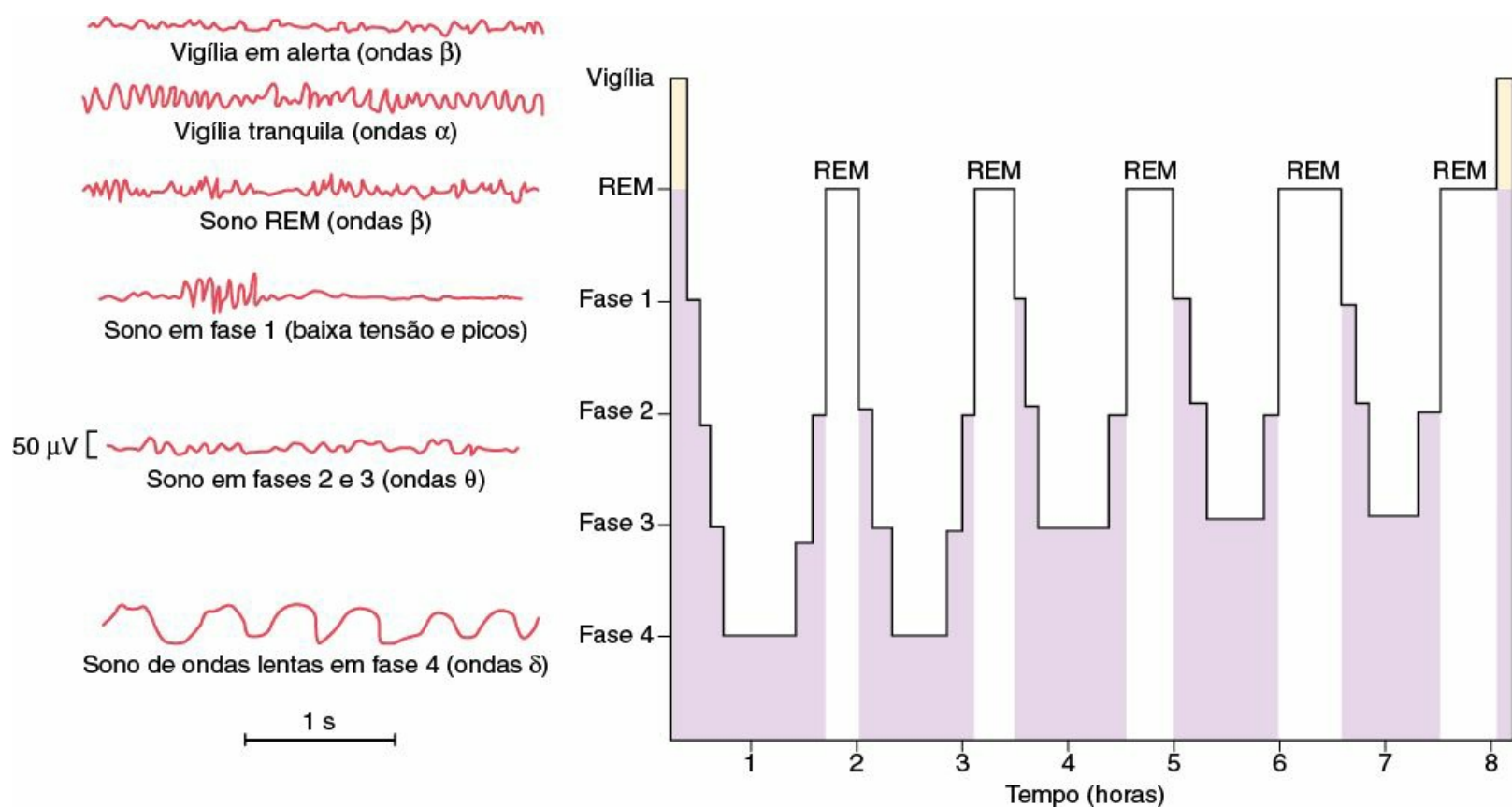



Figura 60-1. Mudanças progressivas nas características das ondas cerebrais durante a vigília em alerta, no sono com rápido movimento ocular *(REM)* e nas fases um e quatro do sono.

Sono REM (Sono Paradoxal, Sono Dessincronizado)

Em noite normal de sono, é comum que episódios de sono REM, durando de 5 a 30 minutos, apareçam em média a cada 90 minutos nos adultos jovens. Quando a pessoa está extremamente sonolenta, cada episódio de sono REM é curto e pode até estar ausente. Por sua vez, à medida que a pessoa vai ficando mais descansada com o passar da noite, a duração dos episódios de sono REM aumenta.

O sono REM tem várias características importantes:

1. É a forma ativa de sono, geralmente associada a sonhos e a movimentos musculares corporais ativos.
2. É mais difícil despertar o indivíduo por estímulo sensorial do que durante o sono de ondas lentas, e as pessoas em geral despertam espontaneamente pela manhã, durante episódio de sono REM.
3. O tônus muscular está excessivamente reduzido, indicando forte inibição das áreas de controle da medula espinal.
4. Comumente, as frequências cardíaca e respiratória ficam irregulares, o que é característica dos sonhos.
5. Apesar da inibição extrema dos músculos periféricos, movimentos musculares irregulares podem ocorrer. Isso acontece em superposição aos movimentos rápidos oculares.
6. O cérebro fica muito ativo no sono REM, e o metabolismo cerebral global pode estar aumentado por até 20%. O eletroencefalograma (EEG) mostra padrão de ondas cerebrais semelhante ao que ocorre durante o estado de vigília. Esse tipo de sono, por isso, é também chamado *sono paradoxal*, porque é um paradoxo em que a pessoa possa ainda estar dormindo, apesar dessa grande atividade cerebral.

Em resumo, o sono REM é o tipo de sono em que o cérebro está bem ativo. Entretanto, a pessoa não está totalmente consciente em relação ao ambiente, e, portanto, ela está na verdade adormecida.

Sono de Ondas Lentas

A maioria de nós pode entender as características do profundo sono de ondas lentas, lembrando da última vez em que ficamos acordados por mais do que 24 horas, e, então, o sono profundo que ocorreu durante a primeira hora após irmos dormir. Esse sono é excepcionalmente relaxante e está associado às diminuições do tônus vascular periférico e a muitas outras funções vegetativas do corpo. Por exemplo, há diminuição de 10% a 30% da pressão arterial, da frequência respiratória e no metabolismo basal.

Embora o sono de ondas lentas seja chamado "sono sem sonhos", sonhos e até mesmo pesadelos podem ocorrer durante esse estágio. A diferença entre os sonhos que ocorrem no sono de ondas lentas e os que ocorrem no sono REM é que os do sono REM são associados à maior atividade muscular corporal, e os sonhos do sono de ondas lentas usualmente não são lembrados, pois não acontece a consolidação dos sonhos na memória.

TEORIAS BÁSICAS DO SONO

O Sono é Causado por um Processo Inibitório Ativo. Uma das primeiras teorias sobre o

sono postulava que as áreas excitatórias da parte superior do tronco cerebral, *o sistema ativador reticular*, simplesmente se fatigavam durante o dia de vigília, tornando-se em consequência inativas. Um experimento importante mudou esta visão para a concepção atual de que o *sono é causado por um processo inibitório ativo*, já que descobriu-se que a transecção do tronco cerebral, a nível médio da ponte, cria um cérebro cujo córtex cerebral nunca dorme. Em outras palavras, centros localizados abaixo da região médio-pontina do tronco cerebral parecem ser necessários para causar sono pela inibição de outras partes do encéfalo.

Centros Neuronais, Substâncias Neuro-humorais e Mecanismos que Podem Causar o Sono — Possível Papel Específico para a Serotonina

A estimulação de diversas áreas específicas do encéfalo pode produzir sono, com características quase semelhantes ao sono natural. Algumas dessas áreas são as seguintes:

1. A área de estimulação mais conspícua para causar um sono quase natural compreende os *núcleos da rafe situados na metade inferior da ponte e no bulbo*. Esses núcleos compreendem a fina lâmina de neurônios especializados, situados na linha média. As fibras nervosas desses núcleos se disseminam localmente pela formação reticular do tronco cerebral, dirigindo-se também para cima, em direção ao tálamo, ao hipotálamo, à maioria das áreas do sistema límbico e até mesmo ao neocórtex do telencéfalo. Além disso, as fibras se dirigem para baixo na medula espinal, terminando nos cornos posteriores, onde podem inibir sinais sensoriais que chegam, inclusive dor, como discutido no Capítulo 49. Muitas terminações nervosas das fibras desses neurônios da rafe liberam *serotonina*. Quando o fármaco que bloqueia a formação de serotonina é administrado ao animal, ele, em geral, não consegue dormir por vários dias. Dessa forma, admite-se que a serotonina é substância transmissora, associada à produção do sono.
2. A estimulação de algumas áreas no *núcleo do trato solitário* também pode causar sono. Esse núcleo é a terminação no bulbo e na ponte para onde se projetam os sinais provenientes das informações sensoriais viscerais, que chegam pelos nervos vago e glossofaríngeo.
3. O sono pode ser promovido por estimulação de diversas regiões no diencéfalo, incluindo (1) a parte rostral do hipotálamo, principalmente a área supraquiasmática; e (2) área ocasional nos núcleos talâmicos de projeção difusa.

Lesões em Centros Promotores de Sono Podem Causar Vigília Intensa. Lesões discretas nos *núcleos da rafe* ocasionam elevado estado de insônia. Esse fenômeno também é verdade para as lesões bilaterais na *área supraquiasmática medial rostral, no hipotálamo anterior*. Em ambos os casos, os núcleos reticulares excitatórios do mesencéfalo e da parte superior da ponte parecem ser liberados de sua inibição, causando, assim, estado de vigília intensa. De fato, esse

estado de vigília intensa é tal que, algumas vezes, pode provocar a morte do animal por exaustão.

Outras Possíveis Substâncias Transmissoras Relacionadas ao Sono. Experimentos mostraram que o líquido cefalorraquidiano, bem como o sangue e a urina de animais que foram mantidos acordados por diversos dias, contêm substância ou substâncias que podem causar sono, se injetadas no sistema ventricular cerebral de outro animal. Uma das possíveis substâncias que foram identificadas é o *peptídeo muramil*, substância de baixo peso molecular que se acumula no líquido cefalorraquidiano e na urina em animais mantidos acordados por diversos dias. Quando apenas microgramas dessa substância indutora de sono são injetados no terceiro ventrículo, o sono, quase natural, ocorre em alguns minutos e o animal pode permanecer adormecido por várias horas.

Outra substância com efeitos semelhantes de causar sono é um nonapeptídeo isolado do sangue de animais adormecidos. Ainda, um terceiro fator do sono, ainda não identificado a nível molecular, já foi isolado dos tecidos neuronais do tronco cerebral de animais mantidos acordados por dias. É possível que a vigília prolongada possa causar acúmulo progressivo de fator ou fatores de sono, no tronco cerebral ou no líquido cefalorraquidiano, capaz de induzir o sono.

Possíveis Causas do Sono REM. A razão pela qual o sono de ondas lentas é interrompido periodicamente pelo sono REM ainda não é compreendida. Entretanto, fármacos que mimetizam a ação da acetilcolina aumentam a ocorrência de sono REM. Consequentemente, já foi postulado que os grandes neurônios secretores de acetilcolina na formação reticular da porção superior do tronco cerebral podem, por suas extensas fibras eferentes, ativar muitas partes do cérebro. Em teoria, esse mecanismo poderia levar à atividade excessiva que ocorre em certas regiões cerebrais, durante o sono REM, mesmo que os sinais não sejam canalizados apropriadamente no cérebro para causar o estado de alerta consciente, que é característico da vigília.

Ciclagem Entre os Estados de Sono e de Vigília

As discussões precedentes meramente identificaram as áreas neuronais, transmissores e mecanismos relacionados ao sono; ainda não se explicou a operação cíclica e recíproca do ciclo sono-vigília. Ainda não existe explicação definitiva; entretanto, podemos sugerir o possível seguinte mecanismo para a causa do ciclo sono-vigília.

Quando o centro do sono *não* está ativado, os núcleos mesencefálico e reticular pontino superior ativador são liberados de sua inibição, o que permite que os núcleos reticulares ativadores fiquem espontaneamente ativos. Essa atividade espontânea, por sua vez, excita tanto o córtex cerebral, como o sistema nervoso periférico e ambos mandam inúmeros sinais de *feedback positivo* de volta para o mesmo núcleo reticular ativador para ativá-lo ainda mais. Consequentemente, após o início do estado de vigília, ele tem tendência natural de se manter por si só, devido a essa atividade de *feedback*

positivo.

Então, após o cérebro permanecer ativado por muitas horas, os neurônios do sistema ativador presumivelmente ficam fatigados. Por conseguinte, o ciclo de *feedback* positivo entre o núcleo reticular mesencefálico e o córtex desaparece e os efeitos promotores do sono, dos centros de sono, tomam conta, levando à transição rápida da vigília de volta para o sono.

Essa teoria geral poderia explicar a rápida transição de sono para vigília e da vigília para o sono. Ela também poderia explicar o despertar, isto é, a insônia que ocorre quando a mente da pessoa fica cheia de pensamentos perturbadores e o alerta, produzido por atividade física corporal.

Os Neurônios Orexígenos são Importantes no Despertar e na Vigília. A *orexina* (também chamada *hipocretina)* é produzida por neurônios no hipotálamo, que proporcionam estímulos aferentes excitatórios a muitas outras áreas do cérebro onde existem receptores de orexina. Os neurônios oregíxenos estão mais ativos durante a vigília, e quase param de disparar durante o sono de ondas lentas e sono REM. A perda de sinais orexígenos, resultante da presença de receptores de orexina defeituosos ou destruição de neurônios produtores de orexina, leva a *narcoplepsia*, um transtorno do sono caracterizado por sonolência excessiva durante o dia e ataques súbitos de sono que podem ocorrer mesmo quando a pessoa afetada está a falar ou a trabalhar. Os pacientes com narcoplesia também podem experimentar uma perda repentina do tônus muscular (*cataplexia*), que pode ser parcial ou alcançar gravidade suficiente para provocar paralisia durante o ataque. Essas observações apontam para um papel importante dos neurônios orexígenos na manutenção do estado de vigília, apesar de a sua contribuição no ciclo diário normal entre sono e vigília não ter sido elucidada.

O SONO TEM FUNÇÕES FISIOLÓGICAS IMPORTANTES

Existem poucas dúvidas de que o sono tenha funções importantes. Ele existe em todos os mamíferos e, após privação total, em geral, ocorre período de sono de “atualização” ou de “rebote”; após privação seletiva de sono REM ou do sono de ondas lentas, não há rebote seletivo desses estágios específicos do sono. Até mesmo restrições moderadas de sono por alguns dias podem degradar o desempenho cognitivo e físico, a produtividade global e a saúde da pessoa. O papel essencial do sono na homeostasia talvez seja mais vividamente demonstrado pelo fato de que ratos com privação de sono por 2 ou 3 semanas podem de fato morrer. Apesar da importância óbvia do sono, nosso entendimento do motivo pelo qual o sono é parte tão essencial da vida ainda é limitado.

O sono causa dois tipos principais de efeitos fisiológicos: primeiro, efeitos no sistema nervoso e, segundo, efeitos em outros sistemas funcionais do corpo. Os efeitos no sistema nervoso parecem ser de longe os mais importantes, porque qualquer pessoa que não tem a medula espinal seccionada em nível cervical (e, portanto, não tem mais o ciclo de sono-vigília abaixo da transecção) não apresenta efeitos danosos no corpo, abaixo do nível da transecção, que possam ser atribuídos diretamente ao ciclo de sono-vigília.

A falta de sono certamente afeta as funções do sistema nervoso central. A vigília prolongada está em geral associada ao funcionamento anormal do processo do pensamento e, algumas vezes, pode causar atividades comportamentais anormais. Estamos todos familiarizados com o aumento da

lentidão dos pensamentos que ocorre no final de um dia de vigília prolongada e, além disso, a pessoa pode ficar irritável ou até psicótica após vigília forçada. Portanto, podemos assumir que o sono restaura, de muitas formas, tanto os níveis normais da atividade cerebral, como o "equilíbrio" normal entre as diferentes funções do sistema nervoso central.

Várias funções foram postuladas ao sono, incluindo (1) maturação neural; (2) facilitação do aprendizado e da memória; (3) cognição; (4) eliminação dos produtos metabólicos de resíduos produzidos pela atividade nervosa no cérebro desperto; e (5) conservação de energia metabólica. Existe alguma evidência para cada uma dessas funções, mas as evidências que apoiam cada uma dessas ideias têm sido contestadas. Podemos postular que o *principal valor do sono é o de restaurar o equilíbrio natural entre os centros neuronais*. As funções fisiológicas específicas do sono, no entanto, permanecem sendo misteriosas e são objeto de muitas pesquisas.

Ondas Cerebrais

Os registros elétricos na superfície do cérebro ou mesmo na superfície externa da cabeça demonstram que existe atividade elétrica contínua no cérebro. Tanto a intensidade quanto os padrões dessa atividade elétrica são determinados pelos níveis de excitação de diferentes partes do sistema nervoso central resultantes do *sono*, da *vigília* ou dos distúrbios cerebrais, como *epilepsia* ou até mesmo *psicoses*. As ondulações nos potenciais elétricos registrados, mostrados na Figura 60-2, são chamadas *ondas cerebrais*, e todo o registro é chamado eletroencefalograma (EEG).

As intensidades das ondas cerebrais medidas da superfície do couro cabeludo variam de 0 a 200 microvolts, e a frequência varia de uma vez a cada poucos segundos até 50 ou mais por segundo. O caráter das ondas é dependente do grau de atividade nas respectivas partes do córtex cerebral, e as ondas mudam significativamente entre os estados de vigília, sono e coma.

Na maior parte do tempo, as ondas cerebrais são irregulares e nenhum padrão específico pode ser discernido no EEG. Em outros momentos, padrões específicos podem ocorrer, alguns dos quais são característicos de anormalidades neurológicas, como a epilepsia, discutida adiante.

Em pessoas saudáveis, a maioria das ondas no EEG pode ser classificada em *ondas alfa*, *beta*, *teta* e *delta*, de acordo com o que é mostrado na **Figura 60-2**.

As *ondas alfa* são ondas rítmicas que ocorrem, com frequências entre 8 e 13 ciclos/s, sendo encontradas nos EEGs de quase todos os adultos saudáveis quando eles estão acordados e no estado de calma e atividade cerebral em repouso. Essas ondas são mais intensas na região occipital, mas também podem ser registradas nas regiões frontal e parietal do crânio. Sua voltagem, em geral, é de 50 microvolts. Durante o sono profundo, as ondas alfa desaparecem.

Quando a atenção da pessoa vígil é direcionada para algum tipo de atividade mental específica, as ondas alfa são substituídas por *ondas beta* assincrônicas, de alta frequência, mas baixa voltagem. A **Figura 60-3** mostra o efeito nas ondas alfa da simples abertura dos olhos na luz e depois do seu fechamento. Note que as sensações visuais levam à interrupção imediata das ondas alfa que são substituídas pelas ondas beta assincrônicas de baixa voltagem.

As *ondas beta* ocorrem com frequência maior que 14 ciclos/s, podendo chegar até a 80 ciclos por segundo. São registradas principalmente nas regiões parietal e frontal, durante a ativação específica dessas regiões cerebrais.

As *ondas teta* têm frequência entre 4 e 7 ciclos/s. Elas ocorrem normalmente nas regiões parietal e temporal em crianças, mas também ocorrem durante o estresse emocional em alguns adultos, particularmente durante

desapontamento e frustração. As ondas teta também ocorrem em muitos distúrbios cerebrais, em geral, nos estados cerebrais degenerativos.

As *ondas delta* incluem todas as ondas do EEG com frequências menores do que 3,5 ciclos/s e, em geral, têm voltagens duas a quatro vezes maiores do que a maioria dos outros tipos de ondas cerebrais. Elas ocorrem durante o sono profundo, na infância e em pessoas com doença cerebral orgânica grave. Também ocorrem no córtex de animais que sofreram transecções subcorticais, separando o córtex cerebral do tálamo. Portanto, as ondas delta podem ocorrer, de modo estrito, no córtex, independentemente das atividades nas regiões mais inferiores do encéfalo.

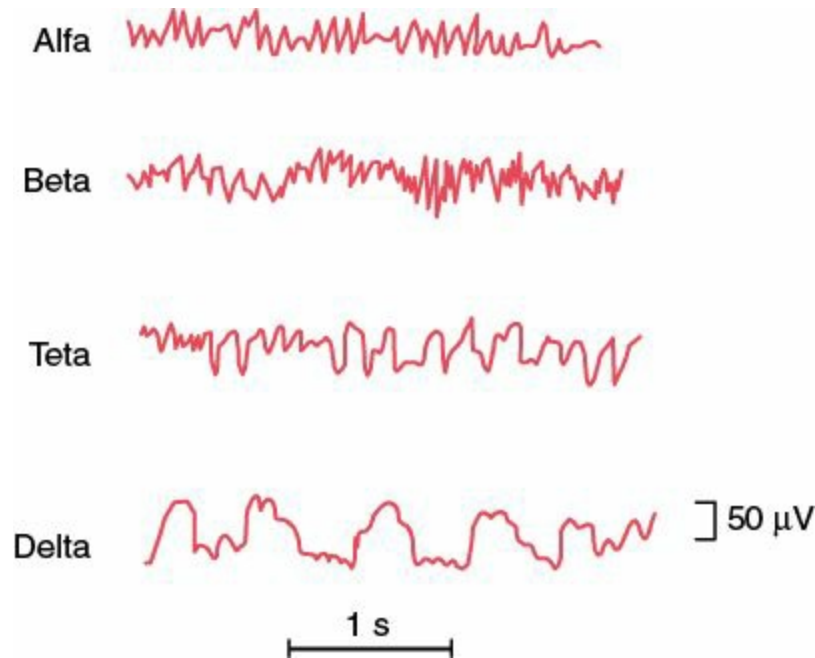



Figura 60-2. Diferentes tipos de ondas cerebrais no eletroencefalograma normal.

Origem das Ondas Cerebrais

A descarga de um só neurônio ou fibra nervosa no sistema nervoso nunca poderia ser medida na superfície do couro cabeludo. Em vez disso, muitos milhares, ou até mesmo milhões de neurônios ou fibras nervosas *devem disparar sincronicamente*; apenas, assim, os potenciais dos neurônios individuais ou fibras se somariam, o suficiente para serem registrados por todo o caminho através do crânio. Dessa forma, a intensidade das ondas cerebrais registradas externamente é determinada, em sua maioria, pelo número de neurônios e fibras que disparam, *sincronicamente*, um com os outros, e não pelo nível total de atividade elétrica no cérebro. De fato, fortes sinais neurais *não sincronizados*, em geral, se anulam uns aos outros quando do registro das ondas cerebrais, por causa das suas polaridades opostas. Esse fenômeno está demonstrado na **Figura 60-3**: quando os olhos estão fechados, a descarga sincronizada de muitos neurônios no córtex cerebral com frequência de aproximadamente 12 por segundo leva, então, às *ondas alfa*; quando os olhos são abertos, a atividade neural aumenta bastante; no entanto, a sincronização dos sinais fica tão diminuída (a dessincronização aumenta) que as ondas cerebrais se anulam. O efeito resultante mostra ondas de voltagem baixas e de frequência em geral alta, mas irregular, as *ondas beta*.

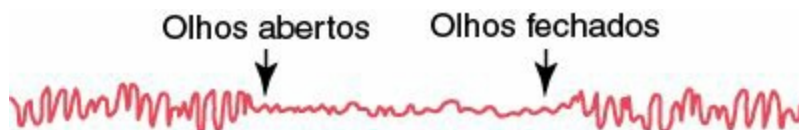



Figura 60-3. Substituição do ritmo alfa por ritmo beta assincrônico e de baixa voltagem quando os olhos são abertos.

Origem das Ondas Alfa. As ondas alfa *não* ocorrem no córtex cerebral, sem conexões corticais com o tálamo. Por outro lado, a estimulação da camada inespecífica do *núcleo reticular*, em torno do tálamo ou em núcleos "difusos" profundos no tálamo, em geral inicia as ondas elétricas no sistema talamocortical, na frequência entre 8 e 13 por segundo, que é a frequência natural das ondas alfa. Portanto, acredita-se que as ondas alfa resultem das oscilações espontâneas do *feedback*, nesse sistema talamocortical difuso, possivelmente incluindo o sistema ativador reticular no tronco cerebral. Essas oscilações presumivelmente causam tanto a periodicidade das ondas alfa como a ativação sincronizada de, literalmente, milhões de neurônios corticais durante cada onda.

Origem das Ondas Delta. O corte transversal de tratos de fibras do tálamo para o córtex cerebral que bloqueia a ativação talâmica do córtex e, desse modo, elimina as ondas alfa, não bloqueia as ondas delta no córtex. Isso indica que alguns dos mecanismos sincronizadores podem ocorrer no sistema neuronal cortical por si — sobretudo, independentemente das estruturas subcorticais — para causar as ondas delta.

As ondas delta também ocorrem durante o sono profundo de ondas lentas, o que sugere que o córtex seja liberado das influências ativadoras do tálamo e de outros centros mais inferiores.

O Efeito de Diferentes Níveis de Atividade Cerebral na Frequência do EEG

Existe correlação geral entre os níveis da atividade cerebral e a frequência média do ritmo do EEG; a frequência média aumenta progressivamente com maiores graus de atividade. Isso está demonstrado na **Figura 60-4**, que mostra a existência das ondas delta no estupor, anestesia cirúrgica e sono profundo; as ondas teta em estados psicomotores; ondas alfa durante estados relaxados e ondas beta, durante períodos de intensa atividade mental e medo. *Durante os períodos de atividade mental, as ondas em geral se tornam assincrônicas mais do que sincrônicas e assim a voltagem cai consideravelmente apesar do aumento significativo da atividade cortical*, como mostrado na **Figura 60-3**.

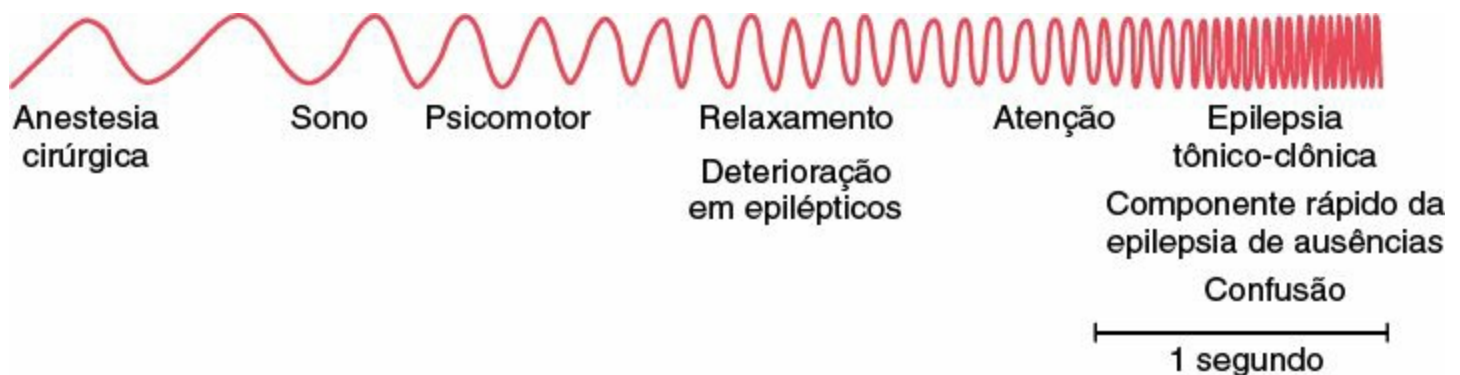



Figura 60-4. Efeitos dos diferentes graus da atividade cerebral sobre o ritmo básico do eletroencefalograma.

Mudanças no EEG nos Diferentes Estágios de Vigília e Sono

A **Figura 60-1** mostra padrões de EEG de pessoa em diferentes estágios de vigília e sono. O estágio de vigília, com alerta, é caracterizado por *ondas beta* de alta frequência, enquanto a vigília relaxada está associada às *ondas alfa,* como mostrado no primeiro dos dois EEGs dessa figura.

O sono de ondas lentas é dividido em quatro estágios. No primeiro estágio, o de sono leve, a voltagem das ondas do EEG fica baixa. Esse estado é interrompido pelos chamados "*fusos de sono*" (*i. e.,* surtos em forma de fusos de ondas alfa, com ocorrência periódica). Nos estágios 2, 3 e 4 do sono de ondas lentas, a frequência das ondas do EEG diminui, até chegar à frequência de apenas uma a três ondas por segundo no estágio 4; essas são as *ondas delta*.

A **Figura 60-1** mostra ainda o EEG durante o sono REM. É, em geral, difícil estabelecer a diferença entre esse tipo de padrão de onda cerebral e de pessoa acordada, ativa. As ondas são irregulares e de alta frequência, o que é normalmente sugestivo de atividade nervosa dessincronizada como a encontrada no estado de vigília. Portanto,

o sono REM é frequentemente chamado *sono dessincronizado*, porque não existe sincronia da atividade, apesar da atividade cerebral significativa.

Convulsões e Epilepsia

As convulsões são interrupções temporais da função cerebral, provocadas por uma atividade neuronal excessiva e incontrolada. Dependendo da distribuição das descargas neuronais, as manifestações das convulsões podem estar compreendidas entre fenômenos experienciais quase imperceptíveis e convulsões espetaculares. Essas convulsões *sintomáticas* temporais não costumam persistir quando o distúrbio subjacente é corrigido. Podem ser causadas por várias condições neurológicas ou médicas, como transtornos eletrolíticos agudos, hipoglicemia, fármacos (p. ex., cocaína), eclâmpsia, insuficiência renal, encefalopatia hipertensiva, meningite, e assim por diante. Cerca de 5% a 10% da população sofrerão pelo menos uma convulsão durante a sua vida.

Ao contrário das convulsões sintomáticas, a *epilepsia* é uma doença crônica de *convulsões recorrentes* que também pode oscilar entre sintomas breves e quase indetectáveis e períodos de vigorosa agitação e convulsões. A epilepsia não é uma doença única. Os sintomas clínicos são heterogêneos e refletem várias causas subjacentes e mecanismos fisiopatológicos que provocam disfunção cerebral e lesões, como traumatismos, tumores, infeção ou alterações degenerativas. Os fatores hereditários parecem ser importantes, mas em muitos pacientes não é possível identificar uma causa específica e podem coexistir vários fatores, o que reflete um estado patológico adquirido do cérebro e uma predisposição genética. Estima-se que a epilepsia afeta aproximadamente 1% da população, o que significa 65 milhões de pessoas em todo o mundo.

A um nível básico, uma crise epiléptica é provocada por uma perturbação do equilíbrio normal entre as correntes inibidoras e excitatórias ou a transmissão em uma ou mais regiões do cérebro. Os fármacos ou os fatores patológicos que aumentam a excitação neuronal ou degradam a inibição frequentemente são *epileptogênicos* (*i. e.*, predispõem uma pessoa a sofrer de epilepsia), enquanto que os medicamentos antiepilépticos eficazes atenuam a excitação e facilitam a inibição. Nos casos em que a pessoa apresenta uma lesão cerebral devido a traumatismo, acidente cerebrovascular ou infeção, pode decorrer um tempo de vários meses a anos após a lesão até que comecem as crises epilépticas.

As crises epilépticas podem ser classificadas em dois tipos: (1) *crises focais* (também chamadas *parciais*), que se limitam a uma área focal de um hemisfério cerebral; e (2) *crises generalizadas*, que afetam de forma difusa para os dois hemisférios do córtex cerebral. Entretanto, as crises parciais, por vezes, podem evoluir a formas generalizadas.

Crises Epilépticas Focais (Parciais)

As crises epilépticas focais começam em uma região pequena e localizada do córtex cerebral ou estruturas mais profundas do cérebro e tronco cerebral e apresentam manifestações clínicas que refletem a função da área cerebral afetada. Frequentemente, a epilepsia focal deriva de alguma lesão orgânica ou anomalia funcional localizada como, por exemplo: (1) tecido cicatricial do cérebro que exerce tensão sobre o tecido neuronal adjacente; (2) um tumor que comprime uma área cerebral; (3) uma área destruída do tecido cerebral; ou (4) - circuitos locais desorganizados por causa congênitas.

Essas lesões podem favorecer descargas extremamente rápidas nos neurônios locais; quando a frequência de descarga alcança várias centenas de descargas por segundo, ondas síncronas começam a se espalhar às regiões corticais adjacentes. Essas ondas são provenientes, supostamente, de *circuitos reverberantes localizados* que podem, gradualmente, recrutar zonas adjacentes do córtex para dentro da zona de descarga epiléptica. O processo é propagado para as áreas adjacentes a uma velocidade de alguns milímetros por minuto a vários centímetros por segundo.

As crises focais podem estender-se localmente desde um foco ou locais mais distantes, ou mais remotamente, para o córtex contralateral e áreas subcorticais do cérebro por meio de projeções no tálamo, que apresentam

conexões generalizadas em ambos os hemisférios (**Figura 60-5**). Quando uma onda de excitação como esta se estende no córtex motor, provoca uma “marcha” progressiva de contrações musculares no lado oposto do corpo, que, de forma característica, começam na região da boca e avançam progressivamente inferior para as pernas, enquanto em outras ocasiões ocorre no sentido oposto. Esse fenômeno é conhecido como *marcha jacksoniana.*

As crises focais são classificadas, em geral, como *parciais simples*, quando não existem mudanças importantes no nível de consciência, ou como *parciais complexas* se a consciência for afetada. As convulsões parciais simples podem ser precedidas por uma *aura*, com sensações tais como medo, seguidas por sinais motores, como contrações rítmicas ou movimentos tônicos de anquilose de uma parte do corpo. Um ataque epiléptico focal pode permanecer confinado apenas a uma zona cerebral, frequentemente o lóbulo temporal, mas em alguns casos estendem-se sinais intensos desde a região focal e a pessoa afetada pode perder a consciência. As crises parciais complexas podem iniciar-se também com uma aura seguida por déficit de consciência e movimentos repetitivos estranhos (*automatismos*), como estalar os lábios ou movimentos de mastigação. Após a recuperação da crise, a pessoa afetada pode não lembrar da crise, exceto a aura. O período após a convulsão e antes da recuperação da função neurológica normal recebe o nome de *período pós-crítico.*

Nas crises epilépticas, utilizavam-se no passado termos como *convulsões psicomotoras, do lóbulo temporal e límbicas* para descrever muitos dos comportamentos hoje classificados como crises parciais complexas. Entretanto, esses termos não são sinônimos. As crises parciais complexas podem aparecer em regiões distintas do lóbulo temporal e nem sempre afetam o sistema límbico. Além disso, os automatismos (o elemento “psicomotor”) nem sempre estão presentes nas crises parciais complexas. As crises desse tipo afetam frequentemente a porção límbica do cérebro, como o hipocampo, a amígdala, o septo e/ou porções do córtex temporal.

O registro inferior da **Figura 60-6** mostra um EEG típico durante uma convulsão psicomotora, que ilustra uma onda retangular de baixa frequência entre 2 e 4 por segundo e com ondas ocasionais sobrepostas, 14 por segundo.

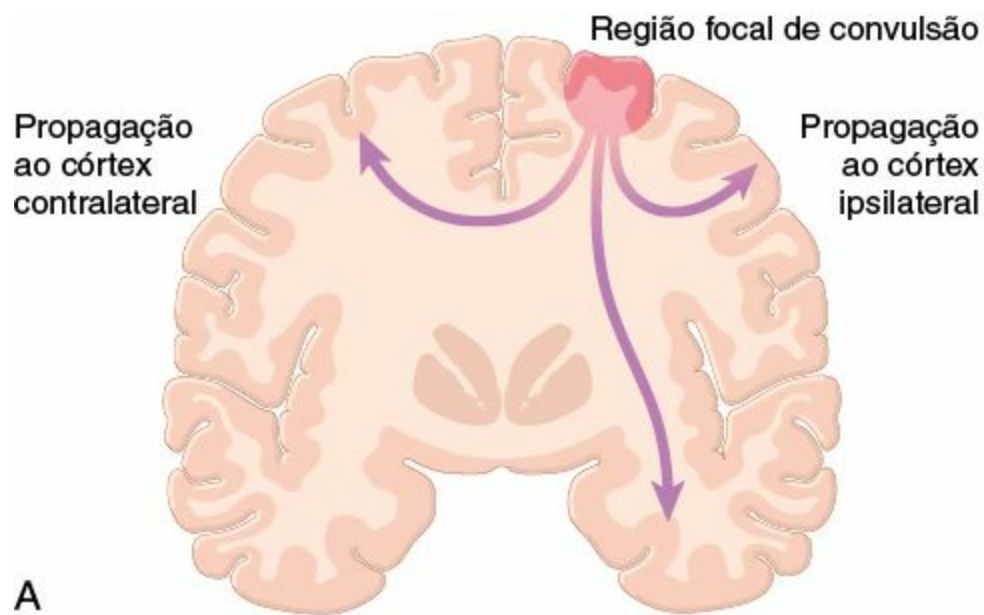
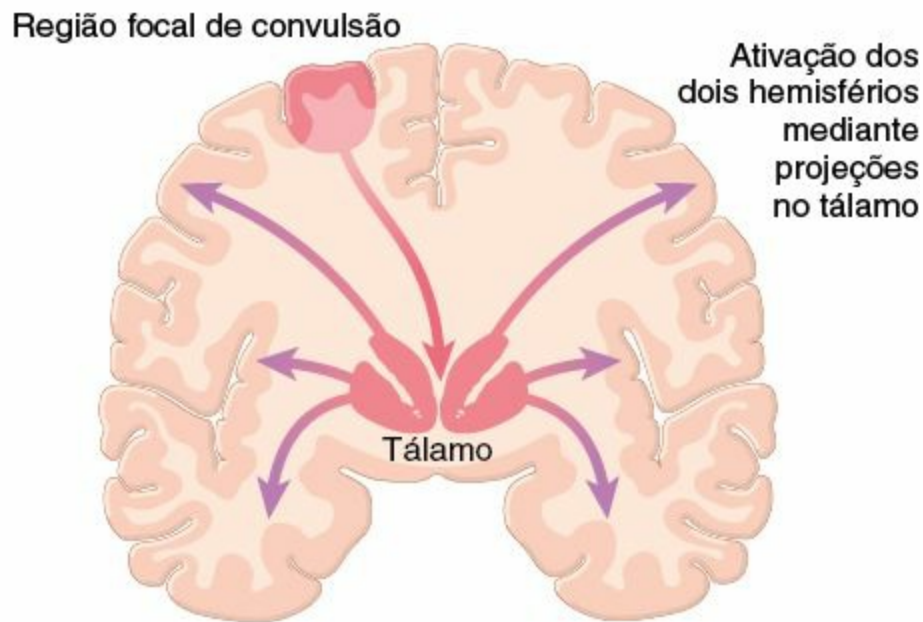
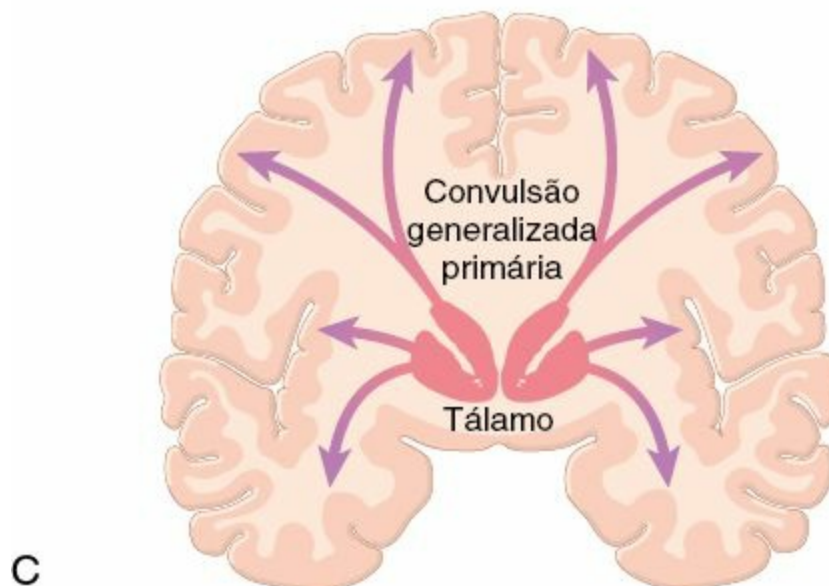



Figura 60-5. A, A propagação das convulsões desde regiões focais do córtex pode ocorrer por meio de fibras no mesmo hemisfério cerebral ou fibras que se ligam ao hemisfério contralateral. **B,** Por vezes, pode produzir-se uma generalização secundária de uma convulsão focal mediante a extensão a áreas subcorticais, por intermédio de projeções no tálamo, resultando na ativação dos dois hemisférios. **C,** A convulsão generalizada primária estende-se de forma rápida e

simultânea aos dois hemisférios cerebrais mediante interconexões entre o tálamo e o córtex.

Epilepsias generalizadas

As crises epilépticas generalizadas caracterizam-se por descargas neuronais difusas, excessivas e descontroladas, que no início se estendem de forma rápida e simultânea aos hemisférios cerebrais mediante de interconexões entre o tálamo e o córtex (**Figura 60-5**). Contudo, por vezes é difícil distinguir clinicamente entre uma crise generalizada primária e uma crise focal que se estende com rapidez. As crises generalizadas subdividem-se principalmente segundo as manifestações motoras ictais, que, por sua vez, dependem da magnitude com que as regiões subcorticais do tronco cerebral participam na convulsão.

Epilepsia tônico-clônica generalizadas (Grande Mal)

As *convulsões tônico-clônicas generalizadas*, anteriormente chamadas grande mal, caracterizam-se por uma perda brusca da consciência e descargas neuronais extremas em todas as áreas do encéfalo — no córtex cerebral, nas partes profundas do prosencéfalo e até mesmo no tronco cerebral. Além disso, descargas transmitidas para toda a medula espinal, algumas vezes, causam *convulsões tônicas* generalizadas de todo o corpo, seguidas, ao fim do ataque, pela alternação entre contrações musculares espasmódicas e tônicas, a chamada *convulsão tônico-clônica*. Em geral, a pessoa morde ou “engole” sua língua e tem dificuldade de respirar, algumas vezes podendo levar à cianose. Além disso, sinais transmitidos do sistema nervoso central para as vísceras frequentemente causam micção e defecação.

As convulsões tônico-clônicas generalizadas duram de alguns segundos até 3 a 4 minutos. É também caracterizada por *depressão pós-convulsão* de todo o sistema nervoso; a pessoa permanece em estupor, por alguns minutos, após o término da convulsão e, então, permanece extremamente fatigada e adormecida por horas após.

O registro superior da **Figura 60-6** mostra um EEG típico de praticamente qualquer região do córtex durante a fase tônica de uma crise tônico-clônica generalizada. Ela demonstra que descargas de alta voltagem e alta frequência ocorrem por todo o córtex. Além disso, o mesmo tipo de descarga ocorre em ambos os lados do cérebro ao mesmo tempo, demonstrando que os circuitos neuronais anormais, responsáveis pelo ataque, envolvem de modo intenso as regiões basais do cérebro que coordenam simultaneamente os dois lados do prosencéfalo.

Registros elétricos do tálamo, bem como da formação reticular do tronco cerebral, durante crises tônico-clônicas generalizadas, mostram atividade de alta voltagem típica dessas duas áreas, similar à que foi medida no córtex cerebral. Portanto, a crise tônico-clônica generalizada presumivelmente envolve não apenas ativação anormal do tálamo e do córtex cerebral, mas também ativação anormal das porções subtalâmicas do tronco cerebral do sistema de ativação cerebral.

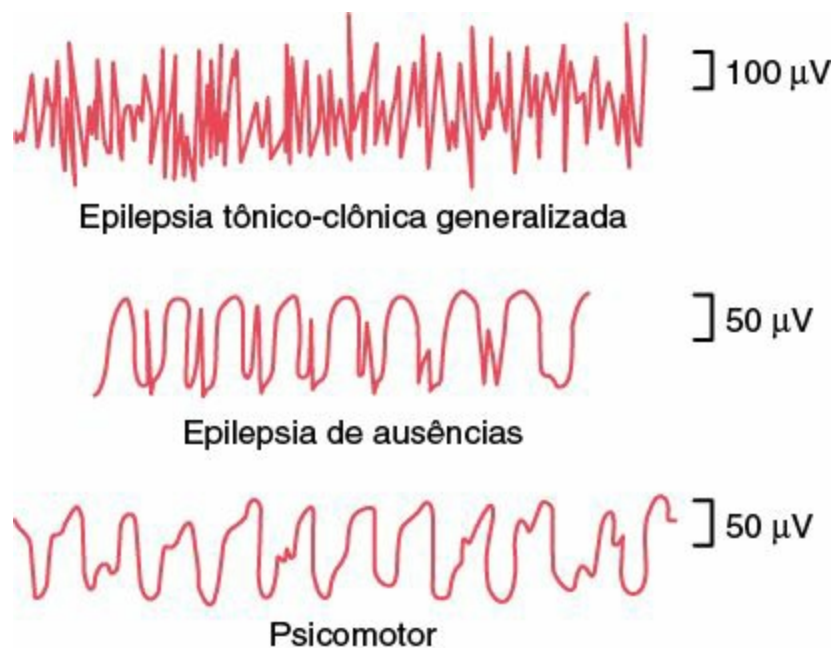



Figura 60-6. Eletroencefalograma em diferentes tipos de epilepsia.

O Que Inicia a Crise Tônico-Clônica Generalizada? A maioria das convulsões generalizadas são *idiopáticas*, o que significa que se desconhece a sua causa. Muitas das pessoas com crises tônico-clônicas generalizadas tem predisposição hereditária para epilepsia, predisposição que ocorre em aproximadamente uma a cada 50 a 100 pessoas. Em tais pessoas, fatores que podem aumentar a excitabilidade do circuito “epileptogênico” anormal o suficiente para precipitar os ataques incluem (1) estímulo emocional forte; (2) alcalose causada pelo aumento da frequência respiratória; (3) fármacos; (4) febre; e (5) barulhos altos ou luzes piscantes.

Mesmo que a pessoa não seja geneticamente predisposta, certos tipos de lesões traumáticas em quase qualquer parte do cérebro podem causar excesso de excitabilidade local em determinadas áreas neurais, como discutimos adiante; essas regiões locais algumas vezes transmitem também sinais para os sistemas de ativação do cérebro, para produzir convulsões tônico-clônicas generalizadas.

O Que Interrompe um Ataque Tônico-Clônico Generalizado? Acredita-se que a causa da superatividade neuronal extrema, durante ataque tipo grande mal, seja a maciça ativação simultânea de muitas vias neuronais reverberantes através do cérebro. Embora o principal fator responsável pela interrupção da crise não seja bem conhecido, é provável que tenha lugar uma *inibição ativa* por neurônios inibitórios, que possam ter sido ativados pela crise.

Epilepsia de ausências (Pequeno Mal)

As *crises de ausência*, anteriormente chamadas pequeno mal, iniciam-se, em geral, na infância ou no início da adolescência, constituindo 15-20% dos casos de epilepsia nas crianças. Essas crises certamente envolvem o sistema ativador cerebral talamocortical. Geralmente são caracterizadas por 3 a 30 segundos de inconsciência (ou consciência diminuída) tempo durante o qual a pessoa, frequentemente, apresenta olhar fixo e contrações bruscas dos músculos em geral na região da cabeça, de modo especial um piscar dos olhos; essa fase é seguida pelo retorno rápido da consciência e às atividades prévias. Essa sequência completa é chamada *síndrome de ausência* ou epilepsia de ausência.

Os pacientes podem ter um desses ataques em muitos meses ou mais raramente podem ter diversas séries de ataques, um após o outro. O curso usual é que as crises de ausência surjam primeiro na infância ou na adolescência, desaparecendo por volta dos 30 anos de idade. Em algumas ocasiões, a crise de ausência iniciará crises tônico-clônicas generalizadas.

O padrão de ondas cerebrais na pessoa com epilepsia de ausência é demonstrado pelo registro do meio da

Figura 60-6, que é caracterizado por *padrão de ponta-onda*. O padrão de atividade ponta-onda pode ser registrado por quase todo o córtex cerebral, mostrando que as convulsões envolvem muito ou quase todo o sistema ativador talamocortical do cérebro. De fato, estudos em animais sugerem que resulte da oscilação entre (1) neurônios reticulares talâmicos inibitórios (que são neurônios *inibitórios*, produtores de ácido gama-aminobutírico [GABA]); e (2) neurônios *excitatórios* talamocorticais e corticotalâmicos.

Tratamento da Epilepsia

A maior parte dos fármacos disponíveis atualmente para tratar a epilepsia parecem bloquear o início ou o espalhamento das convulsões, embora não seja conhecido a forma exata de ação de alguns deles, ou talvez envolvendo várias ações. Alguns dos principais efeitos dos vários fármacos antiepilépticos são: (1) bloqueio dos canais de sódio dependentes de voltagem (p. ex., carbamazepina e fenitoína); (2) alterações das correntes de cálcio (p. ex., etosuximida); (3) aumento da atividade GABA (p. ex., fenobarbital e benzodiazepinas); (4) inibição dos receptores de glutamato, o neurotransmissor de excitação mais comum (p. ex., perampanel); e (5) vários mecanismos de ação (p. ex., valproato e topiramato, que bloqueiam os canais de sódio dependentes de voltagem e aumentam os níveis de GABA no cérebro). A eleição do fármaco antiepiléptico recomendado pelas diretrizes atuais depende do tipo de epilepsia, a idade do paciente e outros fatores, embora quando possível, a melhor opção seja realizar a correção da causa subjacente das convulsões.

A epilepsia é normalmente controlada com medicação apropriada. Entretanto, quando é medicamente intratável e não responde aos tratamentos, por vezes, o EEG pode localizar ondas anormais com picos que se originam nas áreas atingidas por patologia orgânica cerebral que predisponha a crises epilépticas. Uma vez descoberto o ponto focal desse tipo, frequentemente a excisão cirúrgica do foco evita crises futuras.

Comportamento Psicótico e Demência — Papéis de Sistemas Neurotransmissores Específicos

Estudos clínicos de pacientes, com diferentes psicoses ou diferentes tipos de demência, sugeriram que muitas dessas condições resultam de uma função diminuída dos neurônios que liberam neurotransmissor específico. O uso de fármacos apropriados para contra-atacar a perda do respectivo neurotransmissor foi bem-sucedido no tratamento de alguns pacientes.

No Capítulo 57, discutimos a causa da doença de Parkinson, que resulta da perda de neurônios na substância negra, cujas terminações nervosas liberam *dopamina* no núcleo caudado e putâmen. Também, no Capítulo 57, destacou-se que na doença de Huntington a perda dos neurônios secretores de GABA e de acetilcolina está associada a *padrões motores anormais específicos* mais *demência*, que ocorrem no mesmo paciente.

Depressão e Psicose Maníaco-depressiva — Atividade Diminuída dos Sistemas de Neurotransmissores Envolvendo a Norepinefrina e a Serotonina

Muitas evidências foram acumuladas, sugerindo que a *psicose de depressão mental* que ocorre em mais de 8 milhões de pessoas, nos Estados Unidos, poderia ser causada pela *produção diminuída, no cérebro, de norepinefrina ou serotonina, ou de ambas*. (Novas evidências implicaram, ainda, outros neurotransmissores.) Pacientes deprimidos experienciam sintomas de tristeza, pesar, desespero e miséria. Além disso, muitas vezes, perdem o apetite e o desejo sexual e têm insônia grave. Por vezes, associadas a estes sintomas, ocorre estado de agitação psicomotora apesar da depressão.

Números moderados de *neurônios secretores de norepinefrina* se situam no tronco cerebral especialmente no *locus ceruleus*. Esses neurônios enviam fibras, que ascendem em direção a muitas partes do sistema límbico, do tálamo e do córtex cerebral. Muitos *neurônios produtores de serotonina*, situados nos *núcleos da linha média da rafe*, na região inferior da ponte e do bulbo, também enviam fibras para muitas áreas do sistema límbico e para algumas outras áreas do encéfalo.

A principal razão para se acreditar que a depressão poderia ser causada pela atividade diminuída dos neurônios

secretores de norepinefrina e serotonina é que fármacos que bloqueiam a secreção dessas substâncias, como a reserpina, frequentemente causam depressão. Por sua vez, cerca de 70% dos pacientes deprimidos podem ser tratados efetivamente com fármacos que aumentam os efeitos excitatórios da norepinefrina e da serotonina, nos terminais nervosos — por exemplo, (1) *inibidores da monoamina oxidase*, que bloqueiam a degradação da norepinefrina e da serotonina, uma vez formadas; (2) *antidepressivos tricíclicos*, tais como *imipramina* e *amitriptilina*, que bloqueiam a recaptação da norepinefrina e da serotonina pelos terminais nervosos, de forma que esses transmissores permanecem ativos por mais tempo, depois de liberados.

Alguns pacientes, com depressão mental, alternam entre depressão e mania, o que se chama *transtorno bipolar* ou *psicose maníaco-depressiva*, e poucos pacientes apresentam apenas mania, sem os episódios de depressão. Fármacos que diminuem a formação ou a ação de norepinefrina ou da serotonina, tais como compostos de lítio, podem ser efetivos no tratamento da fase maníaca dessa condição.

Imagina-se que os sistemas de norepinefrina e de serotonina normalmente comandem as áreas límbicas do cérebro para aumentar a sensação de bem-estar da pessoa, para criar felicidade, alegria, bom apetite, desejo sexual adequado e equilíbrio psicomotor — ainda que o excesso dessa ativação possa provocar o estado de mania. O fato de que os centros de prazer e de recompensa do hipotálamo e das áreas circunjacentes recebem grandes números de terminais nervosos dos sistemas noradrenérgicos e serotoninérgicos dá suporte a esse conceito.

Esquizofrenia — Função Possivelmente Exagerada de Parte do Sistema Dopaminérgico

Existem várias formas de esquizofrenia. Um dos tipos mais comuns é observado na pessoa que ouve vozes e tem ilusões, medo intenso ou outros tipos de sensações que são irreais. Muitos esquizofrênicos são bastante paranoicos, sentindo-se perseguidos por fontes externas. Podem desenvolver fala incoerente, dissociação de ideias e sequências anormais de pensamento; são muitas vezes retraídos, às vezes com postura anormal e até rigidez.

Existem razões para se acreditar que a esquizofrenia resulte de uma ou mais das três seguintes possibilidades: (1) múltiplas áreas, nos *lobos pré-frontais* do córtex cerebral, onde os sinais neurais fiquem bloqueados ou onde o processamento desses sinais fique disfuncional porque muitas sinapses, normalmente excitadas pelo neurotransmissor *glutamato*, perderam sua reatividade para esse transmissor; (2) a excitação excessiva de grupo de neurônios que secretam *dopamina*, nos centros comportamentais do cérebro, inclusive nos lobos frontais; e/ou (3) função anormal de parte indispensável do *sistema límbico de controle comportamental centrado no hipocampo*.

A razão para se acreditar que os lobos pré-frontais estejam envolvidos na esquizofrenia é que o padrão de atividade mental, semelhante à esquizofrenia, pode ser induzido em macacos fazendo-se múltiplas minúsculas lesões em várias áreas dos lobos pré-frontais.

A dopamina foi implicada como possível causa de esquizofrenia, porque muitos pacientes com a doença de Alzheimer desenvolvem sintomas semelhantes aos da esquizofrenia quando tratados com o fármaco chamado l-dopa. Esse fármaco libera dopamina no cérebro, o que é vantajoso para o tratamento da doença de Parkinson, mas ao mesmo tempo deprime várias porções dos lobos pré-frontais e de outras áreas relacionadas.

Foi sugerido que, nas pessoas com esquizofrenia, a dopamina é liberada em excesso por grupo de neurônios secretores de dopamina, cujos corpos celulares se situam na região tegmentar ventral do mesencéfalo, medial e superior à substância negra. Esses neurônios dão origem ao *sistema dopaminérgico mesolímbico*, que projeta fibras nervosas e libera dopamina, nas porções medial e anterior do sistema límbico, especialmente no hipocampo, amígdala, núcleo caudado anterior e algumas partes dos lobos pré-frontais. Todos eles são centros poderosos de controle comportamental.

Razão mais forte ainda para se acreditar que a esquizofrenia possa ser causada pela produção em excesso de dopamina, é que muitos fármacos que são efetivos no tratamento da esquizofrenia — tais como clorpromazina, haloperidol e tiotixeno — diminuem a secreção de dopamina nas terminações nervosas dopaminérgicas ou o

efeito da dopamina nos neurônios subsequentes.

Por fim, o possível envolvimento do hipocampo na esquizofrenia foi identificado recentemente quando se viu, *nas pessoas com esquizofrenia, que o tamanho do hipocampo muitas vezes está reduzido*, em especial no hemisfério dominante.

Doença de Alzheimer — Placas Amiloides e Memória Deprimida

A doença de Alzheimer é definida como envelhecimento precoce do cérebro, começando, em geral, na vida adulta média e progredindo rapidamente até a perda extrema da capacidade mental — semelhante ao que se vê em idades muitíssimo avançadas. As características clínicas da doença de Alzheimer incluem (1) deficiência da memória, de forma amnésica; (2) piora da linguagem; e (3) déficits visuoespaciais. Anormalidades motoras e sensoriais, distúrbios da marcha e convulsões não são comuns antes das últimas fases da doença. Achado consistente na doença de Alzheimer é a perda de neurônios na parte do sistema límbico que comanda o processo da memória. A perda dessa função da memória é avassaladora.

A doença de Alzheimer é uma doença neurodegenerativa progressiva e fatal que resulta na diminuição da capacidade de a pessoa cumprir as atividades da vida cotidiana, bem como variedade de sintomas neuropsiquiátricos e distúrbios comportamentais nas fases mais avançadas da doença. Pacientes acometidos pela doença de Alzheimer em geral necessitam de cuidados contínuos, já em poucos anos depois do início da doença.

A doença de Alzheimer é a forma de demência mais comum nas pessoas idosas, e estima-se que mais de 5 milhões de pessoas nos Estados Unidos sejam acometidos por essa doença. A porcentagem de pessoas com a doença de Alzheimer aproximadamente dobra a cada 5 anos de idade; cerca de 1% das pessoas com 60 anos de idade e em torno de 30% das pessoas com 85 anos de idade têm a doença.

A Doença de Alzheimer Está Associada ao Acúmulo do Peptídeo Beta-Amiloide no Cérebro. Patologicamente, quantidades aumentadas do peptídeo beta-amiloide são encontradas nos encéfalos de pacientes com a doença de Alzheimer. O peptídeo se acumula em placas amiloides, cujo diâmetro vai de 10 micrômetros a centenas de micrômetros, encontradas em múltiplas áreas do cérebro, incluindo o córtex cerebral, o hipocampo, os gânglios da base, o tálamo e até mesmo o cerebelo. Dessa forma, a doença de Alzheimer parece ser doença degenerativa metabólica.

Papel importante do acúmulo excessivo do peptídeo beta-amiloide na patogênese da doença de Alzheimer é sugerido pelas seguintes observações: (1) todas as mutações atualmente conhecidas associadas à doença de Alzheimer aumentam a produção do peptídeo beta-amiloide; (2) pacientes com trissomia do 21 (síndrome de Down) têm três cópias do gene da proteína precursora amiloide e desenvolvem características neurológicas da doença de Alzheimer na meia-idade; (3) pacientes que têm anormalidades no gene que controla a apolipoproteína E, proteína do sangue que transporta o colesterol para os tecidos, têm deposição acelerada do amiloide e risco bastante aumentado de doença de Alzheimer; (4) camundongos transgênicos que produzem em excesso a proteína precursora amiloide têm déficits de memória e aprendizado associados ao acúmulo de placas amiloides; e (5) geração de anticorpos antiamiloides em humanos com a doença de Alzheimer parece atenuar o processo de doença.

Distúrbios Vasculares Podem Contribuir para a Progressão da Doença de Alzheimer. Também existem evidências de que a doença cerebrovascular causada por *hipertensão* e *aterosclerose* pode ter papel-chave nas pessoas com doença de Alzheimer. A doença cerebrovascular é a segunda causa mais comum de déficit cognitivo adquirido e demência e, provavelmente, contribui para o declínio cognitivo da doença de Alzheimer. De fato, muitos dos fatores de risco mais comuns para doença cerebrovascular, como hipertensão, diabetes e hiperlipidemia, são também reconhecidamente os que aumentam o risco de desenvolvimento da doença de Alzheimer.

Bibliografia

Bloom GS: Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol 71:505, 2014.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al: Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev 92:1087, 2012.

Buysse DJ: Insomnia. JAMA 309:706, 2013.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci 10:549, 2009.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

Craddock N, Sklar P: Genetics of bipolar disorder. Lancet 381:1654, 2013.

Faraco G, Iadecola C: Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. Hypertension 62:810, 2013.

Goldberg EM, Coulter DA: Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci 14:337, 2013.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:347, 2004.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB: Genetics of dementia. Lancet 383:828, 2014.

Luppi PH, Clément O, Fort P: Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. Curr Opin Neurobiol 23:786, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Peever J, Luppi PH, Montplaisir J: Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. Trends Neurosci 37:279, 2014.

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:329, 2010.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Sakurai T: Orexin deficiency and narcolepsy. Curr Opin Neurobiol 23:760, 2013.

Saper CB: The central circadian timing system. Curr Opin Neurobiol 23:747, 2013.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems. J Clin Invest 117:3648, 2007.

Xanthos DN, Sandkühler J: Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15:43, 2014.

CAPÍTULO 61

O Sistema Nervoso Autônomo e a Medula Adrenal

O *sistema nervoso autônomo* é a porção do sistema nervoso central que controla a maioria das funções viscerais do organismo. Esse sistema ajuda a controlar a pressão arterial, a motilidade gastrointestinal, a secreção gastrointestinal, o esvaziamento da bexiga, a sudorese, a temperatura corporal e muitas outras atividades. Algumas delas são quase inteiramente controladas, e outras, apenas parcialmente.

Uma das características mais acentuadas do sistema nervoso autônomo é a rapidez e a intensidade com que ele pode alterar as funções viscerais. Por exemplo, em 3 a 5 segundos ele pode aumentar a frequência cardíaca até valores duas vezes maiores que o normal e, em 10 a 15 segundos, a pressão arterial pode ser duplicada. No outro extremo, a pressão arterial em 10 a 15 segundos pode ser reduzida para causar desmaio. A sudorese pode começar em segundos e a bexiga pode se esvaziar, involuntariamente, também em segundos.

ORGANIZAÇÃO GERAL DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO

O sistema nervoso autônomo é ativado, principalmente, por centros localizados na *medula espinal*, no *tronco cerebral* e no *hipotálamo*. Além disso, porções do córtex cerebral, em especial do córtex límbico, podem transmitir sinais para os centros inferiores, e isso pode influenciar o controle autônomo.

O sistema nervoso autônomo também opera, em geral, por meio de *reflexos viscerais*; isto é, sinais

sensoriais subconscientes de órgãos viscerais podem chegar aos gânglios autônomos, no tronco cerebral ou no hipotálamo e, então, retornar como *respostas reflexas subconscientes*, diretamente aos órgãos viscerais, para o controle de suas atividades.

Os sinais autônomos eferentes são transmitidos aos diferentes órgãos do corpo por meio de duas grandes subdivisões chamadas *sistema nervoso simpático* e *sistema nervoso parassimpático*, cujas características e funções se descrevem nas seguintes seções.

Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Simpático

A **Figura 61-1** mostra a organização geral das porções periféricas do sistema nervoso simpático. Mostrados especificamente na figura são: (1) uma das duas *cadeias de gânglios simpáticos paravertebrais*, interconectadas com os nervos espinais, ao lado da coluna vertebral; (2) *gânglios pré-vertebrais* (os gânglios *celíaco, mesentérico superior, aórtico-renal, mesentérico inferior* e o *hipogástrico*); e (3) nervos que se estendem dos gânglios aos diferentes órgãos internos.

As fibras nervosas simpáticas se originam na medula espinal junto com os nervos espinais entre os segmentos T1 e L2, projetando-se primeiro para a *cadeia simpática* e, daí, para os tecidos e órgãos que são estimulados pelos nervos simpáticos.

Olho
Coração
Músculo piloeretor
C1
Brônquios
Glândula sudorípara
T1
Fígado
Estômago
Vaso sanguíneo
Gânglio celíaco
Pâncreas
Intestino
Medula espinal de T1 a L2
Gânglio mesentérico superior
Válvula ileocecal
T12
Medula adrenal
Gânglio aortico-renal
L1
L2
Rim
Gânglio mesentérico inferior
Cólon
S1
Esfíncter anal
Plexo hipogástrico
Ureter
Raiz dorsal
Músculo detrusor
Ramo comunicante cinzento
Músculo trígono
Genitália
Bexiga
Raiz ventral
Neurônio pré-ganglionar
Ramo comunicante branco
Neurônio pós-ganglionar
Cadeia

Figura 61-1. Sistema nervoso simpático. As linhas pretas representam fibras pós-ganglionares e as linhas vermelhas mostram fibras pré-ganglionares.

Neurônios Simpáticos Pré e Pós-ganglionares

Os nervos simpáticos são diferentes dos nervos motores esqueléticos da seguinte forma: cada via simpática, da medula ao tecido estimulado, é composta de dois neurônios, o *neurônio pré-ganglionar* e o outro *pós-ganglionar*, em contraste com apenas um só neurônio, na via motora esquelética. O corpo celular de cada neurônio pré-ganglionar se localiza no *corno intermediolateral* da medula espinal; sua fibra passa, como mostrado na **Figura 61-2**, pela *raiz ventral* da medula para o *nervo espinal* correspondente.

Imediatamente após o nervo espinal deixar o canal espinal, as fibras simpáticas pré-ganglionares deixam o nervo espinal e passam pelo *ramo comunicante branco* para um dos *gânglios* da *cadeia simpática*. As fibras podem seguir um dos três seguintes cursos: (1) pode fazer sinapse com neurônios simpáticos pós-ganglionares, no gânglio em que entra; (2) pode se dirigir, para cima ou para baixo na cadeia e fazer sinapse com outro gânglio da cadeia; ou (3) pode ainda percorrer distâncias variáveis pela cadeia e, então, por meio de um dos *nervos simpáticos*, dirigir-se para fora da cadeia, fazendo, finalmente, sinapse em *gânglio simpático periférico*.

O neurônio simpático pós-ganglionar, por sua vez, origina-se nos gânglios da cadeia simpática ou nos gânglios simpáticos periféricos. Em qualquer dos casos, as fibras pós-ganglionares se dirigem para seus destinos em diversos órgãos.

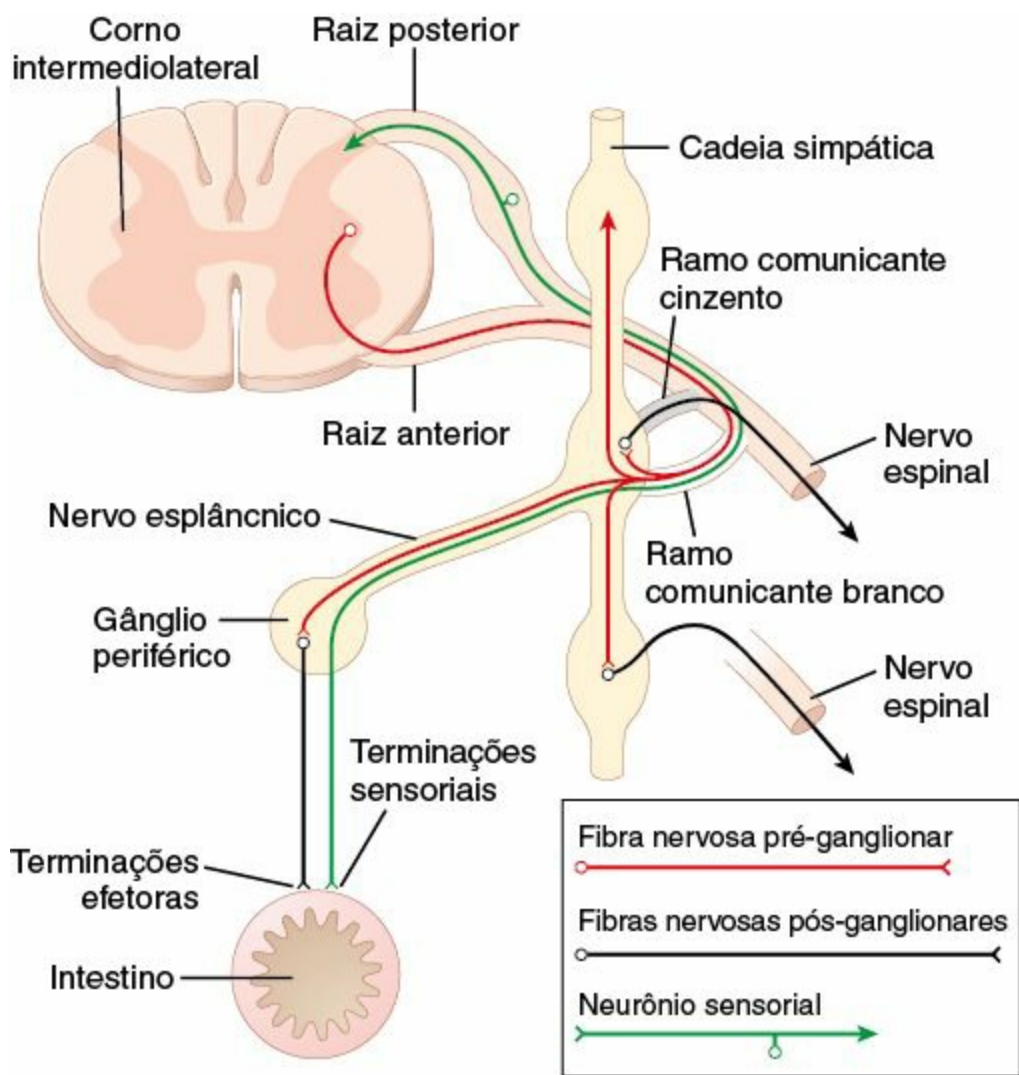



Figura 61-2. Conexões nervosas entre a medula espinal, nervos espinhais, cadeia simpática e nervos simpáticos periféricos.

Fibras Nervosas Simpáticas nos Nervos Esqueléticos. Algumas das fibras pós-ganglionares passam de volta da cadeia simpática para os nervos espinais, pelos *ramos comunicantes cinzentos*, em todos os níveis da medula, como mostrado na **Figura 61-2**. Essas fibras simpáticas são todas finas, do tipo C, e estendem-se para todas as partes do corpo por meio dos nervos esqueléticos. Elas controlam os vasos sanguíneos, as glândulas sudoríparas e os músculos piloeretores dos pelos. Aproximadamente, 8% das fibras do nervo esquelético são fibras simpáticas, fato que indica sua grande importância.

Distribuição Segmentar das Fibras Nervosas Simpáticas. As vias simpáticas, que se originam nos diferentes segmentos da medula espinal, não são necessariamente distribuídas para as mesmas partes do corpo como as fibras nervosas espinais somáticas dos mesmos segmentos. Ao contrário, as *fibras simpáticas do segmento T1, em geral, (1) se projetam para cima na cadeia simpática, para terminar na cabeça; (2) de T2 para terminar no pescoço; (3) de T3, T4, T5 e T6 para o tórax; (4) de T7, T8, T9, T10 e T11 para o abdome; e (5) de T12, L1 e L2 para as pernas*. Essa distribuição é aproximada e pode ocorrer superposição.

A distribuição dos nervos simpáticos para cada órgão é determinada, em parte, pela localização original do órgão no embrião. Por exemplo, o coração recebe muitas fibras nervosas simpáticas da porção cervical da cadeia simpática porque o coração se origina, embriologicamente, na região cervical do embrião, antes de se deslocar para o tórax. De modo semelhante, os órgãos abdominais recebem a maior parte da inervação simpática dos segmentos inferiores da medula espinal torácica porque a maior parte do intestino primitivo se originou nessa área.

Natureza Especial das Terminações Nervosas Simpáticas nas Medulas Adrenais. Fibras nervosas simpáticas pré-ganglionares se projetam diretamente *sem fazer sinapse*, ao longo de todo o seu percurso, desde o corno intermediolateral da medula espinal, passando pelas cadeias simpáticas e, em seguida, pelos nervos esplâncnicos para, por fim, fazer sinapse nas duas medulas adrenais. Aí, elas terminam diretamente em células neuronais modificadas que secretam *epinefrina* e *norepinefrina* na corrente sanguínea. Essas células secretórias são embriologicamente derivadas do tecido nervoso e são verdadeiros neurônios pós-ganglionares; de fato, elas possuem fibras nervosas rudimentares, de cujas terminações ocorre a secreção dos hormônios medulares adrenais *epinefrina* e *norepinefrina*.

Anatomia Fisiológica do Sistema Nervoso Parassimpático

O *sistema nervoso parassimpático* é mostrado na **Figura 61-3**, demonstrando que as fibras parassimpáticas deixam o sistema nervoso central pelos III, VII, IX e X nervos cranianos; fibras parassimpáticas adicionais deixam a parte mais inferior da medula espinal, pelo segundo e pelo terceiro nervos espinais sacrais e, ocasionalmente, pelo primeiro e pelo quarto nervos sacrais. Aproximadamente, 75% de todas as fibras nervosas parassimpáticas cursam pelo *nervo vago* (décimo par de nervos cranianos), passando para todas as regiões torácicas e abdominais. Portanto, o fisiologista que se refere ao sistema nervoso parassimpático, em geral, refere-se principalmente aos dois nervos vagos. Os nervos vagos suprem de nervos parassimpáticos o coração, os pulmões, o esôfago, o estômago, todo o intestino delgado, a metade proximal do cólon, o fígado, a vesícula biliar, o pâncreas, os rins e as porções superiores dos ureteres.

As fibras parassimpáticas do *terceiro nervo craniano* vão para o esfíncter pupilar e o músculo ciliar do olho. Fibras do *sétimo nervo craniano* se projetam para as glândulas lacrimais, nasais e submandibulares, e as fibras do *nono nervo craniano* vão para a glândula parótida.

As fibras parassimpáticas sacrais cursam pelos *nervos pélvicos*, que passam pelo plexo espinal sacral de cada lado da medula, no nível de S2 e S3. Essas fibras se distribuem para o cólon descendente, o reto, a bexiga e as porções inferiores dos ureteres. Além disso, esse grupo sacral parassimpático supre sinais nervosos para toda a genitália externa para causar ereção.

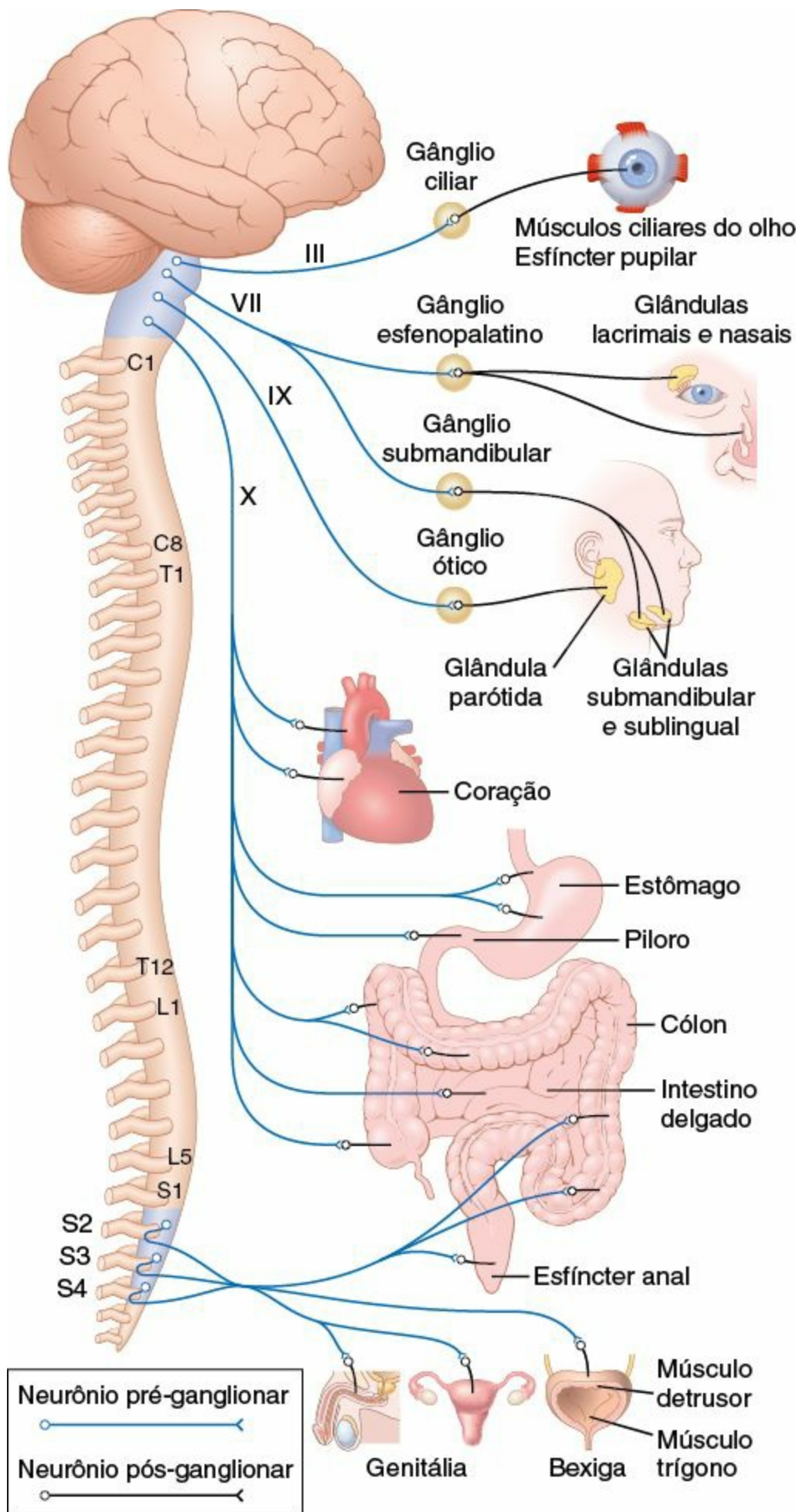



Figura 61-3. Sistema nervoso parassimpático. As linhas azuis representam fibras pré-ganglionares e as linhas negras mostram fibras pós-ganglionares.

Neurônios Parassimpáticos Pré e Pós-ganglionares. O sistema parassimpático, como o simpático, tem tanto neurônios pré-ganglionares quanto pós-ganglionares. Entretanto, exceto no caso de alguns nervos cranianos parassimpáticos, as *fibras pré-ganglionares* passam de forma ininterrupta por todo o caminho até o órgão que deverá ser controlado. Os *neurônios pós-ganglionares estão localizados na parede do órgão*. As fibras pré-ganglionares fazem sinapse com esses neurônios, e fibras pós-ganglionares extremamente curtas, de fração de milímetro a diversos centímetros de extensão, deixam os neurônios para inervar os tecidos do órgão. Essa localização dos neurônios pós-ganglionares parassimpáticos, no órgão, é bastante diferente da disposição dos gânglios simpáticos porque os corpos celulares dos neurônios pós-ganglionares simpáticos estão quase sempre localizados nos gânglios da cadeia simpática ou em outros gânglios discretos no abdome, em vez de no órgão a ser excitado.

CARACTERÍSTICAS BÁSICAS DA FUNÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA

FIBRAS COLINÉRGICAS E ADRENÉRGICAS — SECREÇÃO DE ACETILCOLINA OU NOREPINEFRINA

As fibras nervosas simpáticas e parassimpáticas secretam principalmente uma das duas substâncias transmissoras sinápticas: *acetilcolina* ou *norepinefrina*. As fibras que secretam acetilcolina são chamadas *colinérgicas*. As que secretam norepinefrina são chamadas *adrenérgicas*, termo derivado de *adrenalina*, que é o nome alternativo para a epinefrina.

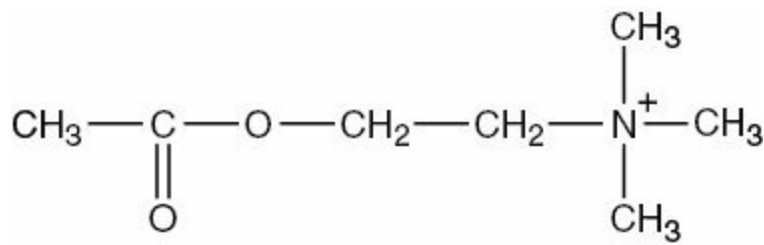
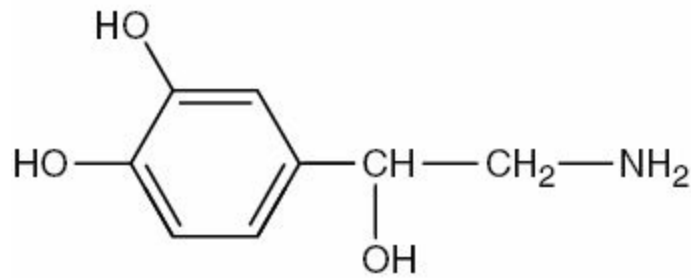
Todos os *neurônios pré-ganglionares* são *colinérgicos*, tanto no sistema nervoso simpático quanto no parassimpático. Acetilcolina ou substâncias tipo acetilcolina, quando aplicadas aos gânglios, irão excitar tanto os neurônios pós-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos. *Todos ou quase todos os neurônios pós-ganglionares do sistema parassimpático também são colinérgicos*. Em vez disso, a *maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos são adrenérgicos*. Entretanto, as fibras nervosas pós-ganglionares simpáticas para as glândulas sudoríparas e, talvez, para um número muito escasso de vasos sanguíneos, são colinérgicas.

Então, *todas ou quase todas* as terminações nervosas do sistema parassimpático secretam *acetilcolina*. Quase todas as terminações nervosas simpáticas secretam *norepinefrina,* mas poucas secretam acetilcolina. Esses neurotransmissores, por sua vez, agem nos diferentes órgãos para causar, respectivamente, os efeitos parassimpáticos ou simpáticos. Portanto, a acetilcolina é chamada *transmissor parassimpático* e a norepinefrina, *transmissor simpático*.

As estruturas moleculares da acetilcolina e norepinefrina são as seguintes:

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$$

Acetilcolina

$$(HO)_2C_6H_3-\underset{\underset{OH}{|}}{CH}-CH_2-NH_2$$

Norepinefrina

Mecanismos de Secreção e Remoção do Transmissor nas Terminações Nervosas Pós-ganglionares

Secreção de Acetilcolina e Norepinefrina pelas Terminações Nervosas Pós-ganglionares. Algumas das terminações nervosas autônomas pós-ganglionares, especialmente as dos nervos parassimpáticos, são similares, mas muito menores do que as da junção neuromuscular esquelética. Entretanto, muitas das fibras nervosas parassimpáticas e quase todas as fibras simpáticas meramente tocam as células efetoras dos órgãos que inervam à medida que passam; ou, em alguns casos, elas terminam em meio ao tecido conjuntivo adjacente às células que devem ser estimuladas. Onde esses filamentos tocam ou passam por cima ou próximo das células a serem estimuladas, eles em geral têm dilatações bulbosas, chamadas *varicosidades*; são nessas varicosidades que as vesículas transmissoras de acetilcolina ou norepinefrina são sintetizadas e armazenadas. Também nas varicosidades existe grande número de mitocôndrias que fornecem trifosfato de adenosina, que é necessário para fornecer energia à síntese de acetilcolina ou norepinefrina.

Quando potencial de ação se propaga pelo terminal das fibras, a despolarização resultante aumenta a permeabilidade da membrana da fibra aos íons cálcio, permitindo que esses íons se difundam para as terminações nervosas ou varicosidades. Os íons cálcio, por sua vez, fazem com que as vesículas dos terminais ou varicosidades liberem seus conteúdos para o exterior. Dessa forma, os neurotransmissores são liberados.

Síntese de Acetilcolina, Sua Destruição Após a Secreção e a Sua Duração de Ação. A acetilcolina é sintetizada nas terminações nervosas e nas varicosidades da fibra nervosa colinérgica, onde fica em alta concentração armazenada em vesículas até sua liberação. A reação química básica dessa síntese é a seguinte:

$$\text{Acetil-CoA} + \text{Colina} \xrightarrow{\text{Colina acetiltransferase}} \text{Acetilcolina}$$

Uma vez secretada acetilcolina para o tecido pela terminação nervosa colinérgica, ela persistirá no tecido só por alguns segundos enquanto realiza sua função de transmissor do sinal. Então, ela será decomposta em *íon acetato* e em *colina*, em reação catalisada pela enzima *acetilcolinesterase*, ligada com colágeno e glicosaminoglicanos no tecido conjuntivo local. Esse mecanismo é semelhante ao que ocorre quando da transmissão de sinal por acetilcolina e a subsequente destruição de acetilcolina nas junções neuromusculares das fibras nervosas esqueléticas. A colina formada é então transportada de volta para a terminação nervosa, onde é usada repetidamente para a síntese de nova acetilcolina.

Síntese de Norepinefrina, sua Remoção e sua Duração de Ação. A síntese de norepinefrina começa no axoplasma da terminação nervosa das fibras nervosas adrenérgicas, mas é completada nas vesículas secretórias. Os passos básicos são os seguintes:

1. $\text{Tirosina} \xrightarrow{\text{Hidroxilação}} \text{Dopa}$
2. $\text{Dopa} \xrightarrow{\text{Decarboxilação}} \text{Dopamina}$
3. Transporte da dopamina para as vesículas
4. $\text{Dopamina} \xrightarrow{\text{Hidroxilação}} \text{Norepinefrina}$

Na medula adrenal, essa reação prossegue até etapa adicional para transformar aproximadamente 80% da norepinefrina em epinefrina, como a seguir:

5. $\text{Norepinefrina} \xrightarrow{\text{Metilação}} \text{Epinefrina}$

Após a secreção de norepinefrina pela terminação nervosa, ela é removida do local secretório por três formas: (1) recaptação para a terminação nervosa adrenérgica, por um processo de transporte ativo — que é responsável pela remoção de 50% a 80% da norepinefrina secretada; (2) difusão para fora das terminações nervosas para os fluidos corporais adjacentes e, então, para o sangue — responsável pela remoção de quase todo o resto da norepinefrina; e (3) destruição de pequenas quantidades por enzimas teciduais (uma dessas enzimas é a *monoamina oxidase*, encontrada nas terminações nervosas, e outra é a *catecol-O-metil transferase* presente difusamente pelos tecidos).

Usualmente, a norepinefrina secretada diretamente para um tecido permanece ativa por apenas alguns segundos, demonstrando que sua recaptação e difusão para fora do tecido são rápidas. No entanto, a norepinefrina e a epinefrina, secretadas no sangue pela medula adrenal permanecem ativas até que elas se difundam para algum tecido, onde poderão ser destruídas pela catecol-*O*-metil transferase; essa ação ocorre principalmente no fígado. Portanto, quando secretadas no sangue, tanto a norepinefrina quanto a epinefrina permanecem ativas por 10 a 30 segundos, mas suas atividades declinam até se extinguirem por 1 a mais minutos.

RECEPTORES NOS ÓRGÃOS EFETORES

Antes que a acetilcolina, norepinefrina ou epinefrina secretadas por terminação nervosa autônoma possam estimular um órgão efetor, elas devem primeiro se ligar a *receptores* específicos nas células efetoras. O receptor fica na parte exterior da membrana celular, ligado como grupamento prostético a uma molécula proteica que atravessa toda a membrana celular. A ligação da substância transmissora ao receptor, causa alteração conformacional na estrutura da molécula proteica. Por sua vez, a molécula proteica alterada excita ou inibe a célula, geralmente por (1) causar alteração da permeabilidade da membrana celular para um ou mais íons; ou (2) ativar ou inativar a enzima, ligada do outro lado do receptor proteico, onde ele proemina para o interior da célula.

Excitação ou Inibição das Células Efetoras pela Mudança da Permeabilidade de Suas Membranas. Como a proteína receptora é parte integral da membrana celular, a alteração conformacional da estrutura da proteína receptora em geral *abre ou fecha um canal iônico* pelo interstício da molécula proteica, alterando, então, a permeabilidade da membrana celular a diversos íons. Por exemplo, os canais iônicos de sódio e/ou cálcio com frequência se abrem, permitindo o influxo rápido dos seus respectivos íons para o interior da célula, em geral despolarizando a membrana celular e *excitando* a célula. Em outros momentos, os canais de potássio são abertos, permitindo que os íons potássio se difundam para fora da célula, o que, usualmente, *inibe* a célula porque a perda de íons potássio eletropositivos cria hipernegatividade no interior da célula. Em algumas células, o ambiente iônico intracelular alterado irá provocar modificações celulares internas, por exemplo, efeito direto dos íons cálcio para promover a contração da musculatura lisa.

Ação dos Receptores pela Alteração de Enzimas Intracelulares Atuando como "Segundos Mensageiros". Outra forma do receptor funcionar é ativar ou inativar uma enzima no interior da célula (ou outra molécula intracelular). A enzima em geral está ligada à proteína receptora, onde o receptor se projeta para o interior da célula. Por exemplo, a ligação da norepinefrina com seu receptor, na parte externa de muitas células, aumenta a atividade da enzima *adenilil ciclase* no interior da célula, o que causa a formação de *monofosfato de adenosina cíclico* (AMPc). O AMPc, por sua vez, pode iniciar qualquer uma das diferentes ações intracelulares, e o efeito preciso depende da célula efetora específica e da sua maquinaria química.

É fácil entender como substância transmissora autônoma pode provocar inibição em alguns órgãos e excitação em outros. Isso é determinado pela natureza da proteína receptora na membrana celular e pelo efeito da ligação do receptor sobre seu estado conformacional. Em cada órgão, os efeitos resultantes são provavelmente diferentes dos outros órgãos.

Dois Tipos Principais de Receptores de Acetilcolina — Receptores

Muscarínicos e Nicotínicos

A acetilcolina ativa principalmente dois tipos de *receptores*. Eles são chamados receptores *muscarínicos* e *nicotínicos*. As razões para esses nomes é que a muscarina, veneno de cogumelos, ativa apenas os receptores muscarínicos, enquanto a nicotina ativa apenas os receptores nicotínicos. A acetilcolina ativa ambos.

Os receptores muscarínicos, que utilizam proteínas G como mecanismos de sinalização, são encontrados em todas as células efetoras estimuladas pelos neurônios colinérgicos pós-ganglionares tanto do sistema nervoso parassimpático quanto do simpático.

Os receptores nicotínicos são canais iônicos ativados por ligandos que se encontram nos gânglios autônomos nas sinapses entre os neurônios pré-ganglionares e pós-ganglionares tanto do sistema simpático quanto do parassimpático. (Os receptores nicotínicos estão também presentes em muitas terminações nervosas não autônomas — por exemplo, nas junções neuromusculares, nos músculos esqueléticos [discutido no Capítulo 7].)

O entendimento dos dois tipos de receptores é especialmente importante porque fármacos específicos são, com frequência, usados como medicamentos para estimular ou bloquear um ou outro dos dois tipos de receptores.

Receptores Adrenérgicos — Receptores Alfa e Beta

Existem também duas classes de receptores adrenérgicos; chamados *receptores alfa* e *receptores beta*. Existem dois tipos principais de receptores alfa, *alfa*$_1$ e *alfa*$_2$, que se ligam a diferentes proteínas G. Os receptores beta, são divididos em *beta*$_1$, *beta*$_2$ e *beta*$_3$ porque determinadas substâncias químicas afetam apenas certos receptores beta. Os receptores beta utilizam também proteínas G para a sinalização.

A norepinefrina e a epinefrina, secretadas no sangue pela medula adrenal, têm efeitos ligeiramente diferentes na excitação dos receptores alfa e beta. A norepinefrina excita principalmente os receptores alfa, mas excita os receptores beta em menor grau. A epinefrina excita ambos os tipos de receptores de forma aproximadamente igual. Portanto, os efeitos relativos da norepinefrina e da epinefrina nos diferentes órgãos efetores são determinados pelos tipos de receptores existentes nesses órgãos. Se forem todos receptores do tipo beta, a epinefrina terá ação mais eficaz.

A **Tabela 61-1** mostra a distribuição dos receptores alfa e beta em alguns órgãos e sistemas controlados pelos nervos simpáticos. Note que certas funções alfa são excitatórias, enquanto outras são inibitórias. Da mesma forma, certas funções beta são excitatórias e outras são inibitórias. Portanto, os receptores alfa e beta não estão necessariamente associados à excitação ou à inibição, mas simplesmente à afinidade do hormônio pelos receptores do dado órgão efetor.

Uma substância sintética quimicamente semelhante à epinefrina e à norepinefrina, a *isopropil*

norepinefrina, tem ação extremamente forte nos receptores beta e, em essência, nenhuma ação nos receptores alfa.

Tabela 61-1 Receptores Adrenérgicos e suas Funções

Receptor Alfa	Receptor Beta
Vasoconstrição	Vasodilatação (b_2)
Dilatação da íris	Cardioaceleração (b_1)
Relaxamento intestinal	Força aumentada do miocárdio (b_1)
Contração dos esfíncteres intestinais	Relaxamento intestinal (b_2) Relaxamento uterino (b_2)
Contração pilomotora	Broncodilatação (b_2)
Contração do esfíncter vesical	Calorigênese (b_2)
Inibe liberação de neurotransmissor (a_2)	Glicogenólise (b_2) Lipólise (b_1) Relaxamento da parede da bexiga (b_2) Termogênese (b_3)

AÇÕES EXCITATÓRIAS E INIBITÓRIAS DA ESTIMULAÇÃO SIMPÁTICA E PARASSIMPÁTICA

A **Tabela 61-2** lista os efeitos nas diferentes funções viscerais do organismo causadas pela estimulação dos nervos parassimpáticos e dos nervos simpáticos. Dessa tabela, pode-se ver novamente que a *estimulação simpática causa efeitos excitatórios em alguns órgãos, mas efeitos inibitórios em outros. Da mesma forma, a estimulação parassimpática causa excitação em alguns, mas inibição em outros*. Observe que algumas vezes quando a estimulação simpática excita um órgão em particular, a estimulação parassimpática o inibe, demonstrando que os dois sistemas, em alguns casos, agem antagonicamente. Entretanto, deve-se considerar que a maioria dos órgãos é controlada dominantemente por um ou outro dos dois sistemas.

Não existe generalização que possa ser usada para explicar se a estimulação simpática ou parassimpática irá causar excitação ou inibição de órgão em particular. Portanto, para entender a função simpática ou parassimpática, deve-se aprender todas as funções separadas desses dois sistemas nervosos, em cada órgão como listado na **Tabela 61-2**. Algumas dessas funções devem ser esclarecidas em mais detalhes como a seguir.

Tabela 61-2 Efeitos Autônomos em Vários Órgãos do Corpo

Órgão	Efeito da Estimulação Simpática	Efeito da Estimulação Parassimpática
Olho	Dilatada	Contraída

Pupila Músculo ciliar	Relaxamento leve (visão longínqua)	Contração (visão próxima)
Glândulas Nasais Lacrimais Parótidas Submandibulares Gástricas Pancreáticas	Vasoconstrição e secreção leve	Estimulação de secreção copiosa (contendo muitas enzimas nas glândulas secretoras de enzimas)
Glândulas sudoríparas	Transpiração abundante (colinérgica)	Transpiração nas palmas das mãos
Glândulas apócrinas	Secreção espessa, odorífica	Nenhum
Vasos sanguíneos	Na maioria das vezes, vasoconstrição	Na maioria das vezes, pouco ou nenhum efeito
Coração Músculo Coronárias	Frequência aumentada Força de contração aumentada Dilatadas (b_2); contraídas (a)	Frequência diminuída Força de contração diminuída (principalmente, dos átrios) Dilatadas
Pulmões Brônquios Vasos sanguíneos	Dilatação Vasoconstrição leve	Constrição? Dilatados
Intestino Lúmen Esfíncter	Peristaltismo e tônus diminuídos Tônus aumentado (maioria das vezes)	Peristaltismo e tônus aumentados Relaxado (maioria das vezes)
Fígado	Liberação de glicose	Pequena síntese de glicogênio
Vesícula e ductos biliares	Relaxados	Contraídos
Rim	Débito de urina diminuído e secreção de renina aumentado	Nenhum
Bexiga Músculo detrusor Músculo trígono	Relaxado (ligeiramente) Contraído	Contraído Relaxado
Pênis	Ejaculação	Ereção
Arteríolas sistêmicas Vísceras abdominais Músculo Pele	Contraídas Contraído (a-adrenérgicos) Dilatado (b_2-adrenérgicos) Dilatado (colinérgicos) Contraída	Nenhum Nenhum Nenhum
Sangue Coagulação Glicose Lipídios	Aumentada Aumentada Aumentados	Nenhum Nenhum Nenhum
Metabolismo basal	Aumentado por até 100%	Nenhum
Secreção medular adrenal	Aumentada	Nenhum
Atividade mental	Aumentada	Nenhum
Músculos piloeretores	Contraídos	Nenhum
Músculos	Glicogenólise aumentada	Nenhum

esqueléticos	Força aumentada	
Células gordurosas	Lipólise	Nenhum

Efeitos da Estimulação Simpática e Parassimpática em Órgãos Específicos

Olhos. Duas funções dos olhos são controladas pelo sistema nervoso autônomo. Elas são (1) a abertura das pupilas; e (2) o foco do cristalino.

A estimulação simpática *contrai as fibras meridionais da íris, provocando a dilatação* da pupila (midríase), enquanto a estimulação parassimpática contrai o *músculo circular da íris*, provocando a *constrição* da pupila (miose).

As eferências parassimpáticas que controlam a pupila são estimuladas por via reflexa quando luz excessiva entra nos olhos, como explicado no Capítulo 52; esse reflexo reduz o diâmetro pupilar, diminuindo a quantidade de luz que incide sobre a retina. Por sua vez, os eferentes simpáticos são, em particular, estimulados durante períodos de excitação e aumentam nesses momentos o diâmetro pupilar.

O processo de focalização do cristalino é quase inteiramente controlado pelo sistema nervoso parassimpático. O cristalino é nas condições normais mantido no estado achatado pela tensão elástica intrínseca dos seus ligamentos radiais. A excitação parassimpática contrai o *músculo ciliar* que é corpo anular de fibras musculares lisas que circundam as pontas exteriores dos ligamentos radiais do cristalino. Essa contração libera a tensão nos ligamentos e permite que o cristalino fique mais convexo, promovendo a focalização de objetos próximos. O mecanismo detalhado da focalização é discutido nos Capítulos 50 e 52, em relação à função dos olhos.

Glândulas do Corpo. As *glândulas nasais, lacrimais, salivares* e muitas *glândulas gastrointestinais* são intensamente estimuladas pelo sistema nervoso parassimpático, resultando, em geral, em abundantes quantidades de secreção aquosa. As glândulas do trato digestivo mais intensamente estimuladas pelos parassimpáticos são as do trato superior, especialmente as da boca e do estômago. Por sua vez, as glândulas dos intestinos delgado e grosso são controladas, em sua maior parte, por fatores locais do próprio trato intestinal e pelo *sistema nervoso entérico;* em muito menor grau são controlados pelos nervos autônomos.

A estimulação simpática tem efeito direto na maioria das células glandulares digestivas, provocando a formação de secreção concentrada contendo altas porcentagens de enzimas e muco. Entretanto, ela também causa vasoconstrição dos vasos sanguíneos que irrigam as glândulas, e, dessa forma, às vezes diminuem suas intensidades de secreção.

As *glândulas sudoríparas* secretam grande quantidade de suor quando os nervos simpáticos são estimulados, mas nenhum efeito é causado pela estimulação dos nervos parassimpáticos. Entretanto, as fibras simpáticas para a maioria das glândulas sudoríparas são *colinérgicas* (com exceção de algumas fibras adrenérgicas, nas palmas das mãos e solas dos pés), em contraste com quase todas as outras fibras simpáticas que são adrenérgicas. Além disso, as glândulas sudoríparas são estimuladas, sobretudo, por centros no hipotálamo que em geral são considerados parassimpáticos. Portanto, a sudorese poderia ser considerada função parassimpática, ainda que controlada por fibras nervosas que anatomicamente são distribuídas pelo sistema nervoso simpático.

As *glândulas apócrinas* nas axilas secretam secreção espessa, odorífera, como resultado de estimulação simpática, mas elas não respondem à estimulação parassimpática. Essa secreção na verdade funciona como lubrificante que permite movimentação deslizante fácil das superfícies embaixo da articulação do ombro. As glândulas apócrinas, apesar da sua relação embriológica íntima com as glândulas sudoríparas, são ativadas por fibras adrenérgicas em vez de fibras colinérgicas e também são controladas pelos centros simpáticos do sistema nervoso central, em vez de pelos centros parassimpáticos.

Plexo Nervoso Intramural do Sistema Gastrointestinal. O sistema gastrointestinal tem seu próprio conjunto

intrínseco de nervos, conhecido como *plexo intramural* ou *sistema nervoso entérico*, localizado nas paredes do intestino. Além disso, tanto a estimulação parassimpática como a estimulação simpática se originando no cérebro podem afetar a atividade gastrointestinal, principalmente pelo aumento ou pela diminuição de ações específicas no plexo intramural gastrointestinal. A estimulação parassimpática, em geral, aumenta o grau da atividade total do trato gastrointestinal, pela promoção do peristaltismo e relaxamento dos esfíncteres, permitindo, assim, a rápida propulsão dos conteúdos por esse trato. Esse efeito propulsivo é associado aos aumentos simultâneos na intensidade da secreção por muitas das glândulas gastrointestinais, como descrito antes.

As funções normais do trato gastrointestinal não são muito dependentes da estimulação simpática. Entretanto, forte estimulação simpática inibe o peristaltismo e aumenta o tônus dos esfíncteres. O resultado final é propulsão do alimento muito retardada pelo trato e às vezes também por secreção diminuída — até o ponto de às vezes causar constipação.

Coração. Em geral, a estimulação simpática eleva a atividade total do coração. Esse efeito é produzido pelo aumento tanto da frequência como da força da contração cardíaca.

A estimulação parassimpática causa efeitos opostos — frequência cardíaca e força de contração diminuídas. Expressando esses efeitos de outra forma, a estimulação simpática aumenta a eficácia do coração como bomba, da forma que é necessária durante exercício pesado, enquanto a estimulação parassimpática diminui o bombeamento do coração, permitindo que ele descanse entre períodos de atividade exaustiva.

Vasos Sanguíneos Sistêmicos. A maioria dos vasos sanguíneos sistêmicos, especialmente os das vísceras abdominais e da pele dos membros, é contraída pela estimulação simpática. A estimulação parassimpática quase não tem efeitos na maioria dos vasos sanguíneos. Em algumas condições, a função beta dos simpáticos causa dilatação vascular, em vez da constrição vascular simpática normal, mas essa dilatação ocorre raramente, exceto após a administração de fármacos que bloqueiam os efeitos vasoconstritores simpáticos alfa que por sinal são os receptores dominantes na vasculatura.

Efeito da Estimulação Simpática e Parassimpática na Pressão Arterial. A pressão arterial é determinada por dois fatores: a propulsão do sangue pelo coração e a resistência ao fluxo do sangue pelos vasos sanguíneos periféricos. A estimulação simpática aumenta tanto a propulsão pelo coração, como a resistência ao fluxo, o que em geral causa aumento *agudo* da pressão arterial, mas com frequência variação muito pequena, a longo prazo, a não ser que os efeitos simpáticos promovam também a retenção de água e sal pelos rins.

Por sua vez, estimulação parassimpática moderada, mediada pelos nervos vagos, diminui o bombeamento cardíaco não tendo quase nenhum efeito na resistência vascular periférica. Portanto, o efeito comum é a leve diminuição da pressão arterial. Entretanto, estimulação *parassimpática vagal muito forte* pode quase parar ou, em certas ocasiões, parar completamente o coração por alguns segundos e causar perda temporária de toda ou de grande parte da pressão arterial.

Efeitos da Estimulação Simpática e Parassimpática em Outras Funções do Corpo. Por causa da grande importância dos sistemas de controle simpático e parassimpático, eles são discutidos neste texto muitas vezes em relação às múltiplas funções orgânicas. Em geral, a maioria das estruturas de origem endodérmica, tais como ductos biliares, vesícula, uretra, bexiga e brônquios, é inibida pela estimulação simpática, mas excitada pela estimulação parassimpática. A estimulação simpática também tem múltiplos efeitos metabólicos, tais como liberação de glicose pelo fígado, elevação da concentração de glicose no sangue, elevação da glicogenólise, no fígado e no músculo, aumento da força de contração musculoesquelética, aumento do metabolismo basal e aumento da atividade mental. Por fim, os sistemas simpático e parassimpático participam na execução dos atos sexuais masculino e feminino, como explicado nos Capítulos 81 e 82.

FUNÇÃO DAS MEDULAS ADRENAIS

A estimulação dos nervos simpáticos, que vão até as medulas adrenais, causa a liberação de grande

quantidade de epinefrina e norepinefrina no sangue circulante, e esses dois hormônios são, por sua vez, levados para todos os tecidos do corpo. Em média, cerca de 80% da secreção são de epinefrina e 20% de norepinefrina, embora as proporções relativas possam variar bastante em diferentes condições fisiológicas.

A epinefrina e a norepinefrina circulantes têm quase os mesmos efeitos nos diferentes órgãos como os efeitos ocasionados pela estimulação simpática direta, exceto que *os efeitos duram 5 a 10 vezes mais tempo*, porque esses dois hormônios são removidos lentamente do sangue durante período de 2 a 4 minutos.

A norepinefrina circulante causa constrição da maioria dos vasos sanguíneos do corpo; acarreta também atividade aumentada do coração, inibição do trato gastrointestinal, dilatação das pupilas etc.

A epinefrina produz quase os mesmos efeitos que os causados pela norepinefrina, sendo diferentes nos seguintes aspectos: primeiro, a epinefrina, por provocar sua maior ação na estimulação dos receptores beta, tem efeito maior na estimulação cardíaca do que a norepinefrina. Segundo, a epinefrina causa somente a fraca constrição dos vasos sanguíneos dos músculos em comparação com a vasoconstrição muito mais forte causada pela norepinefrina. Como os vasos do músculo representam segmento importante dos vasos do organismo, essa diferença tem importância especial, pois a norepinefrina aumenta muito a resistência periférica total e eleva a pressão arterial, enquanto a epinefrina aumenta muito menos a pressão arterial, mas aumenta mais o débito cardíaco.

Terceira diferença entre as ações da epinefrina e da norepinefrina está relacionada a seus efeitos sobre o metabolismo nos tecidos. A epinefrina tem efeito metabólico 5 a 10 vezes mais forte que a norepinefrina. De fato, a epinefrina secretada pelas medulas adrenais pode aumentar o metabolismo do organismo, muitas vezes, por até 100% acima do normal, aumentando, dessa forma, a atividade e a excitabilidade do organismo. Ela também eleva a intensidade de outras atividades metabólicas, como a glicogenólise no fígado e no músculo e a liberação de glicose para o sangue.

Resumindo, a estimulação das medulas adrenais causa a liberação dos hormônios epinefrina e norepinefrina, que juntos têm quase os mesmos efeitos que a estimulação simpática direta tem sobre todo o organismo, exceto que os efeitos são muito mais prolongados, durando 2 a 4 minutos depois do término da estimulação.

O Valor das Medulas Adrenais para a Função do Sistema Nervoso Simpático. Epinefrina e norepinefrina são quase sempre liberadas pelas medulas adrenais, no mesmo momento em que os diferentes órgãos são estimulados diretamente pela ativação simpática generalizada. Portanto, os órgãos são, na verdade, estimulados duas vezes: de modo direto pelos nervos simpáticos e indiretamente pelos hormônios da medula adrenal. Esses dois meios de estimulação se apoiam mutuamente, e qualquer um dos dois pode, na maioria das vezes, substituir o outro. Por exemplo, a destruição das vias simpáticas diretas para os diferentes órgãos do corpo não abole a estimulação

simpática dos órgãos porque a norepinefrina e a epinefrina ainda são liberadas para o sangue circulante e causam a estimulação de forma indireta. Da mesma forma, a perda das duas medulas adrenais em geral tem pouco efeito na operação do sistema nervoso simpático porque as vias diretas podem ainda cumprir quase todos os deveres necessários. Assim, o mecanismo duplo de estimulação simpática representa fator de segurança, um mecanismo sendo substituído pelo outro, se estiver faltando.

Outro papel importante das medulas adrenais é a capacidade da epinefrina e da norepinefrina estimularem estruturas do corpo que não são inervadas por fibras simpáticas diretas. Por exemplo, o metabolismo de quase todas as células no corpo é aumentado por esses hormônios, principalmente pela epinefrina, mesmo que apenas pequena proporção de todas as células no corpo seja inervada diretamente por fibras simpáticas.

RELAÇÃO ENTRE A FREQUÊNCIA DE ESTIMULAÇÃO E O GRAU DOS EFEITOS SIMPÁTICOS E PARASSIMPÁTICOS

Diferença particular entre o sistema nervoso autônomo e o sistema nervoso esquelético é que somente baixa frequência de estimulação é necessária para a ativação completa dos efetores autônomos. Em geral, um só impulso no nervo a cada poucos segundos já é o suficiente para manter os efeitos simpáticos ou parassimpáticos normais, e a ativação plena só ocorre quando as fibras nervosas descarregam 10 a 20 vezes por segundo. Esse valor é comparável à ativação plena do sistema nervoso esquelético, que ocorre com 50 a 500 ou mais impulsos por segundo.

“TÔNUS” SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

Normalmente, os sistemas simpático e parassimpático estão continuamente ativos, e a intensidade da atividade basal é conhecida como *tônus simpático* e *tônus parassimpático,* respectivamente.

O valor do tônus é que ele *permite a um só sistema nervoso aumentar ou diminuir a atividade do órgão estimulado*. Por exemplo, o tônus simpático normalmente mantém quase todas as arteríolas sistêmicas constritas até cerca de metade do seu diâmetro máximo. Aumentando o grau de estimulação simpática acima da normal, esses vasos podem ser constringidos ainda mais; por sua vez, diminuindo a estimulação abaixo do normal, as arteríolas podem ser dilatadas. Se não fosse pelo contínuo tônus simpático de fundo, o sistema simpático poderia causar somente vasoconstrição, nunca vasodilatação.

Outro exemplo interessante de tônus é o “tônus” de fundo do sistema parassimpático no trato gastrointestinal. A retirada cirúrgica da inervação parassimpática para a maior parte do trato digestivo, cortando-se os nervos vagos, pode causar “atonia” gástrica e intestinal grave e prolongada, resultando no bloqueio de boa parte da propulsão gastrointestinal normal e constipação

séria, mostrando, dessa forma, que o tônus parassimpático no trato digestivo nas condições normais é muito necessário. Esse tônus pode ser diminuído pelo cérebro, inibindo, desse modo, a motilidade gastrointestinal, ou pode ser aumentado, promovendo, assim, atividade gastrointestinal aumentada.

Tônus Causado pela Secreção Basal de Epinefrina e Norepinefrina pelas Medulas Adrenais. A secreção normal em repouso pelas medulas adrenais é cerca de 0,2 mg/kg/min de epinefrina e aproximadamente 0,05 mg/kg/min de norepinefrina. Essas quantidades são consideráveis — na verdade, são suficientes para manter a pressão sanguínea quase normal, mesmo quando todas as vias simpáticas diretas para o sistema cardiovascular forem movidas. Portanto, é óbvio que muito do tônus total do sistema nervoso simpático resulta da secreção basal de epinefrina e norepinefrina, além do tônus resultante da estimulação simpática direta.

Efeito da Perda do Tônus Simpático ou Parassimpático após Desnervação. Imediatamente após o nervo simpático ou parassimpático ser seccionado, o órgão inervado perde seu tônus simpático ou parassimpático. No caso de muitos vasos sanguíneos, por exemplo, cortar os nervos simpáticos resulta, dentro de 5 a 30 segundos, em vasodilatação substancial. Entretanto, durante minutos, horas, dias ou semanas, o *tônus intrínseco* no músculo liso dos vasos aumenta — isto é, tônus aumentado, causado por força contrátil aumentada do músculo liso, que *não* é o resultado de estimulação simpática, mas de adaptações bioquímicas das próprias fibras musculares lisas. Esse tônus intrínseco depois de certo tempo restaura a vasoconstrição quase ao normal.

Efeitos basicamente iguais ocorrem na maioria dos outros órgãos efetores sempre que o tônus simpático ou parassimpático é perdido. Isso é, a compensação intrínseca se desenvolve rapidamente para levar a função do órgão de volta quase ao seu nível basal normal. Entretanto, no sistema parassimpático, a compensação às vezes necessita de muitos meses. Por exemplo, a perda do tônus parassimpático no coração depois de vagotomia cardíaca aumenta a frequência cardíaca para 160 batimentos/min no cão, e ela ainda estará parcialmente elevada 6 meses depois.

Supersensibilidade de Desnervação dos Órgãos Simpáticos e Parassimpáticos após Desnervação

Durante mais ou menos a primeira semana, depois de o nervo simpático ou parassimpático ter sido seccionado, o órgão inervado fica mais sensível à norepinefrina ou à acetilcolina injetada, respectivamente. Esse efeito é explicado na **Figura 61-4**, que mostra que o fluxo sanguíneo no antebraço antes da remoção da inervação simpática é de cerca de 200 mL/min; dose-teste de norepinefrina causa somente ligeira depressão do fluxo, com duração de mais ou menos 1 minuto. Em seguida, o gânglio estelar é retirado, e o tônus simpático normal é perdido. Primeiro, o fluxo de sangue aumenta muito por causa do tônus vascular perdido, mas durante período de dias a semanas o fluxo de sangue volta em boa parte ao normal, por causa de um aumento progressivo no tônus intrínseco da própria musculatura vascular, compensando, dessa forma, parcialmente a perda do tônus simpático. Em seguida, outra dose-teste de norepinefrina é injetada, e o fluxo de sangue diminui muito mais do que antes, mostrando que os vasos sanguíneos se tornaram cerca de duas a quatro vezes mais sensíveis à norepinefrina do que antes. Esse fenômeno é chamado *supersensibilidade da desnervação*. Ele ocorre nos órgãos simpáticos e nos parassimpáticos, mas tem grandeza muito maior em alguns órgãos do que em outros, aumentando a

resposta em algumas ocasiões por mais de 10 vezes.

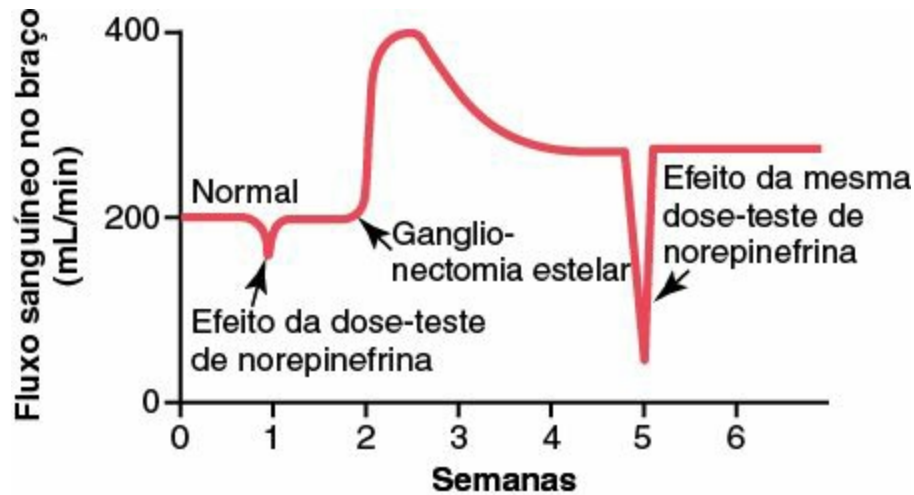



Figura 61-4. Efeito da simpatectomia no fluxo sanguíneo do braço e efeito de dose-teste de norepinefrina, antes e depois da simpatectomia, mostrando a *supersensibilidade* da vasculatura à norepinefrina.

Mecanismo da Supersensibilidade de Desnervação. A causa da supersensibilidade de desnervação só é conhecida parcialmente. Parte da resposta se deve ao fato de que o número de receptores nas membranas pós-sinápticas das células efetoras aumenta — às vezes, multiplica-se por várias vezes — quando norepinefrina ou acetilcolina não é mais liberada nas sinapses, processo chamado "regulação para cima" (*upregulation*) dos receptores. Portanto, quando dose do hormônio é agora injetada no sangue circulante, a reação efetora é imensamente elevada.

Reflexos Autônomos

Muitas funções viscerais do organismo são reguladas por *reflexos autônomos.* Ao longo de todo este livro, as funções desses reflexos são discutidas em relação aos sistemas de órgãos individuais; para ilustrar sua importância, alguns poucos são apresentados aqui brevemente.

Reflexos Autônomos Cardiovasculares. Vários reflexos do sistema cardiovascular ajudam a controlar a pressão do sangue arterial e a frequência cardíaca. Um deles é o *reflexo barorreceptor*, descrito no Capítulo 18, junto com outros reflexos cardiovasculares. Resumidamente, receptores de estiramento, chamados *barorreceptores*, se localizam nas paredes de várias artérias principais, incluindo especialmente as artérias carótidas internas e o arco da aorta. Quando são estirados pela alta da pressão, sinais são transmitidos ao tronco cerebral, onde inibem os impulsos simpáticos para o coração e para os vasos sanguíneos e excitam os parassimpáticos; isso permite que a pressão arterial caia de volta ao normal.

Reflexos Autônomos Gastrointestinais. A parte mais superior do trato gastrointestinal e o reto são controlados, principalmente, por reflexos autônomos. Por exemplo, o cheiro de comida saborosa ou a presença de comida na boca iniciam sinais da boca e do nariz para os núcleos vagais, glossofaríngeos e salivatórios do tronco cerebral. Esses núcleos por sua vez transmitem sinais pelos nervos parassimpáticos para as glândulas secretoras da boca e do estômago, causando a secreção de fluidos digestivos às vezes antes mesmo que a comida entre na boca.

Quando o material fecal preenche o reto, na outra ponta do trato digestivo, impulsos sensoriais, iniciados pelo estiramento do reto, são transmitidos à porção sacral da medula espinal, e o sinal de reflexo é transmitido de volta pelos parassimpáticos sacrais até as partes distais do cólon; esses sinais provocando fortes contrações peristálticas que ocasionam a defecação.

Outros Reflexos Autônomos. O esvaziamento da bexiga é controlado da mesma forma que o esvaziamento do reto; o estiramento da bexiga transmite impulsos à medula espinal sacra e esta, por sua vez, causa a

contração reflexa da bexiga e o relaxamento dos esfíncteres urinários promovendo dessa forma a micção.

Importantes também são os reflexos sexuais, iniciados tanto por estímulos psíquicos, vindo do encéfalo, como por estímulos dos órgãos sexuais. Impulsos dessas duas fontes convergem na medula espinal sacral e no homem, resultam primeiro na *ereção em grande parte função parassimpática* e depois, na *ejaculação, função parcialmente simpática*.

Outras funções de controle autônomo incluem contribuições dos reflexos à regulação da secreção pancreática, esvaziamento da vesícula biliar, excreção de urina pelos rins, sudorese, concentração de glicose no sangue e muitas outras funções viscerais, que são discutidas detalhadamente em outros pontos deste livro.

ESTIMULAÇÃO DE ÓRGÃOS DISCRETOS EM ALGUMAS CIRCUNSTÂNCIAS E ESTIMULAÇÃO EM MASSA EM OUTRAS CIRCUNSTÂNCIAS PELOS SISTEMAS SIMPÁTICO E PARASSIMPÁTICO

O Sistema Simpático às Vezes Responde por Descarga em Massa. Em algumas circunstâncias, quase todas as porções do sistema nervoso simpático descarregam simultaneamente como unidade completa, fenômeno chamado *descarga de massa*. Isso ocorre com frequência quando o hipotálamo é ativado por medo ou terror, ou por dor intensa. O resultado é a reação disseminada por todo o corpo chamada *resposta de alarme* ou de *estresse*, que discutiremos resumidamente.

Em outras ocasiões, a ativação ocorre em porções isoladas do sistema nervoso simpático. Exemplos importantes são:

1. Durante o processo da regulação de calor, os simpáticos controlam a sudorese e o fluxo sanguíneo na pele, sem afetar os outros órgãos inervados pelos simpáticos.
2. Muitos “reflexos locais” envolvem fibras aferentes sensoriais que trafegam pelos nervos periféricos, em direção aos gânglios simpáticos e à medula espinal, e causam respostas reflexas muito localizadas. Por exemplo, o aquecimento de área da pele provoca vasodilatação local e sudorese aumentada nesse mesmo local, enquanto o resfriamento causa efeitos opostos.
3. Muitos dos reflexos simpáticos que controlam funções gastrointestinais operam por vias neurais que não entram na medula espinal simplesmente passando do trato digestivo até os gânglios paravertebrais, e, depois, de volta ao trato digestivo pelos nervos simpáticos para controlar a atividade motora ou secretora.

O Sistema Parassimpático, Usualmente, Causa Respostas Localizadas Específicas. As funções controladas pelo sistema parassimpático são, com frequência, muito específicas. Por exemplo, os reflexos cardiovasculares parassimpáticos, em geral, só agem no coração para aumentar ou diminuir sua frequência de batimentos. De forma semelhante, outros reflexos parassimpáticos causam secreção principalmente pelas glândulas da boca, e em outras ocasiões, de modo majoritário pelas glândulas do estômago. Por fim, o reflexo de esvaziamento retal não afeta outras partes do intestino de modo significativo.

Mesmo assim, muitas vezes há associação entre funções parassimpáticas intimamente conectadas. Por exemplo, embora a secreção salivar possa ocorrer, independentemente da secreção gástrica, essas duas muitas vezes também acontecem juntas, e a secreção pancreática também ocorre com frequência no mesmo momento. O reflexo de esvaziamento retal também muitas vezes inicia o reflexo de esvaziamento vesical, resultando no esvaziamento simultâneo da bexiga e do reto. Por sua vez, o reflexo de esvaziamento vesical pode ajudar a iniciar o esvaziamento retal.

RESPOSTA DE "ALARME" OU "ESTRESSE" DO SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Quando grandes porções do sistema nervoso simpático descarregam ao mesmo tempo — isto é, por *descarga em massa* — isto aumenta de muitas formas a capacidade do organismo exercer atividade muscular vigorosa, como se resume na lista seguinte:

1. Pressão arterial elevada.
2. Fluxo sanguíneo para os músculos ativos aumentado e, ao mesmo tempo, fluxo sanguíneo diminuído para os órgãos não necessários para a rápida atividade motora, tais como o trato gastrointestinal e os rins.
3. O metabolismo celular aumentado no corpo todo.
4. Concentração de glicose no sangue aumentada.
5. Glicólise aumentada no fígado e no músculo.
6. Força muscular aumentada.
7. Atividade mental aumentada.
8. Velocidade/intensidade da coagulação sanguínea elevada.

A soma desses efeitos permite à pessoa exercer atividade física com muito mais energia do que seria possível de outra forma. Como o *estresse mental* ou *físico* pode excitar o sistema simpático, muitas vezes se diz que a finalidade do sistema simpático é a de fornecer a ativação extra do corpo nos estados de estresse, que é chamado *resposta ao estresse* simpática.

O sistema simpático é ativado de forma especialmente forte em muitos estados emocionais. Por exemplo, no estado de *raiva* suscitado, em grande parte, pela estimulação do hipotálamo sinais são transmitidos pela formação reticular do tronco cerebral para a medula espinal, causando descarga simpática maciça; a maioria dos efeitos simpáticos mencionados se segue imediatamente. Isso é chamado *reação de alarme* simpática. Também é chamado *reação de luta ou fuga* porque o animal, nesse estado, decide quase instantaneamente se é para parar e lutar ou para fugir. Em ambos os casos, a reação de alarme simpática torna as atividades subsequentes do animal mais vigorosas.

CONTROLE BULBAR, PONTINO E MESENCEFÁLICO DO SISTEMA

NERVOSO AUTÔNOMO

Muitas áreas da formação reticular no tronco cerebral e, ao longo do trato solitário do bulbo, da ponte e do mesencéfalo, bem como em muitos núcleos especiais (**Figura 61-5**), controlam funções autônomas diferentes, tais como a pressão arterial, a frequência cardíaca, a secreção glandular no trato gastrointestinal, o peristaltismo gastrointestinal e o grau de contração da bexiga. O controle de cada uma delas é discutido nos pontos adequados deste livro. Alguns dos *fatores mais importantes controlados pelo tronco cerebral são a pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória*. De fato, a transecção do tronco cerebral acima do nível médio-pontino permite ao controle basal da pressão arterial continuar como antes, mas impede sua modulação pelos centros nervosos superiores, como o hipotálamo. Por sua vez, a transecção, imediatamente abaixo do bulbo, faz com que a pressão arterial caia para menos da metade do normal.

Os centros bulbares e pontinos para a regulação da respiração, discutidos no Capítulo 42, estão intimamente associados aos centros regulatórios cardiovasculares, no tronco cerebral. Embora a regulação da respiração não seja considerada uma função autônoma, é uma das funções *involuntárias* do organismo.

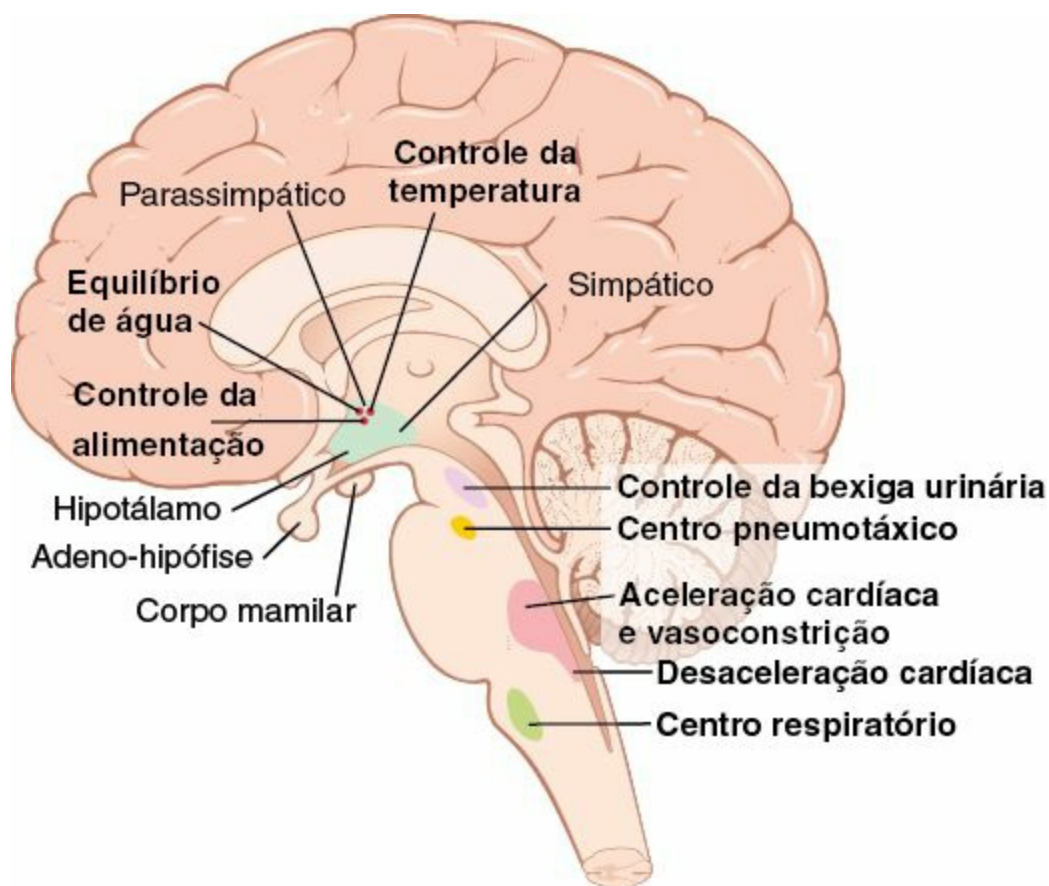



Figura 61-5. Áreas de controle autônomo no tronco cerebral e no hipotálamo.

Controle dos Centros Autônomos do Tronco Cerebral por Áreas Superiores. Sinais do hipotálamo e até mesmo do telencéfalo podem afetar as atividades de quase todos os centros de

controle autônomos no tronco cerebral. Por exemplo, a estimulação em áreas corretas, sobretudo do hipotálamo posterior, pode ativar os centros de controle cardiovasculares bulbares o suficiente para aumentar a pressão arterial a mais que o dobro do normal. De forma semelhante, outros centros hipotalâmicos controlam a temperatura do corpo, aumentam ou diminuem a salivação e a atividade gastrointestinal e causam o esvaziamento da bexiga. Até certo grau então os centros autônomos no tronco cerebral funcionam como estações de retransmissão para controlar as atividades iniciadas em níveis superiores do encéfalo, especialmente no hipotálamo.

Nos Capítulos 59 e 60 foi também mostrado que muitas das nossas respostas comportamentais são mediadas (1) pelo hipotálamo; (2) por áreas reticulares do tronco cerebral; e (3) pelo sistema nervoso autônomo. De fato, algumas áreas superiores do encéfalo podem alterar certas funções do sistema nervoso autônomo, como um todo ou de porções dele, forte o suficiente para ocasionar doença grave induzida de forma autônoma, como úlcera péptica do estômago ou duodeno, constipação, palpitação cardíaca ou até ataque cardíaco.

Farmacologia do Sistema Nervoso Autônomo

Fármacos que Atuam em Órgãos Efetores Adrenérgicos — Fármacos Simpatomiméticos

Da discussão recente, fica óbvio que a injeção intravenosa de norepinefrina causa no organismo praticamente os mesmos efeitos que a estimulação simpática. Portanto, a norepinefrina é referida como *fármaco simpatomimético* ou *adrenérgico. Epinefrina* e *metoxamina* são também fármacos simpatomiméticos, e ainda existem diversos outros. Elas diferem entre si no grau em que estimulam diferentes órgãos efetores simpáticos e na duração de sua ação. Norepinefrina e epinefrina têm ações tão curtas quanto 1 a 2 minutos, enquanto a ação de alguns outros fármacos simpatomiméticos comumente usados dura por 30 minutos a 2 horas.

Fármacos importantes, que estimulam receptores adrenérgicos específicos, são a *fenilefrina* (receptores alfa), o *isoproterenol* (receptores beta) e o *albuterol* (apenas receptores $beta_2$).

Fármacos que Promovem a Liberação de Norepinefrina das Terminações Nervosas. Certos fármacos têm ação simpatomimética indireta, em vez de excitarem diretamente os órgãos efetores adrenérgicos. Esses fármacos incluem a *efedrina*, a *tiramina* e a *anfetamina*. Seu efeito é causar a liberação de norepinefrina de suas vesículas de armazenamento nas terminações nervosas simpáticas. A liberação de norepinefrina em retorno ocasiona efeitos simpáticos.

Fármacos que Bloqueiam a Atividade Adrenérgica. A atividade adrenérgica pode ser bloqueada em diversos pontos no processo estimulatório, como a seguir:

1. A síntese e o armazenamento da norepinefrina, nas terminações nervosas simpáticas, podem ser evitados. O fármaco melhor conhecido que provoca esse efeito é a *reserpina*.
2. A liberação da norepinefrina das terminações simpáticas pode ser bloqueada. Isso pode ser causado pela *guanetidina*.
3. Os receptores simpáticos *alfa* podem ser bloqueados. Dois fármacos que bloqueiam os receptores adrenérgicos $alfa_1$ e $alfa_2$ são a *fenoxibenzamina* e a *fentolamina*. Os bloqueadores adrenérgicos $alfa_1$ seletivos incluem a *prazosina* e a *terazosina*, enquanto a *ioimbina* bloqueia os receptores $alfa_2$.
4. Os receptores simpáticos *beta* podem ser bloqueados. Fármaco que bloqueia os receptores $beta_1$ e $beta_2$ é o *propranolol*. Drogas que bloqueiam principalmente os receptores $beta_1$ são *atenolol*, *nebivolol* e *metoprolol*.

5. A atividade simpática pode ser bloqueada por fármacos que bloqueiam a transmissão de impulsos nervosos pelos gânglios autônomos. Eles são discutidos em seção posterior; mas fármaco importante para o bloqueio da transmissão simpática e da parassimpática através do gânglio é o *hexametônio*.

Fármacos que Agem nos Órgãos Efetores Colinérgicos

Fármacos Parassimpatomiméticos (Fármacos Colinérgicos). A acetilcolina injetada intravenosamente, em geral, não causa exatamente os mesmos efeitos no organismo que a estimulação parassimpática, porque a maior parte da acetilcolina é destruída pela colinesterase no sangue e nos líquidos corporais antes que possa alcançar todos os órgãos efetores. Ainda assim, diversos outros fármacos, que não são tão rapidamente destruídos, podem produzir efeitos parassimpáticos típicos disseminados; são chamados *fármacos parassimpatomiméticos*.

Dois fármacos parassimpatomiméticos comumente usados são a *pilocarpina* e a *metacolina*. Elas agem diretamente no tipo muscarínico dos receptores colinérgicos.

Fármacos que Potencializam os Efeitos Parassimpáticos — Fármacos Anticolinesterásicos. Alguns fármacos não exercem efeito direto sobre algum órgão efetor parassimpático, mas potencializam os efeitos da acetilcolina naturalmente secretada nas terminações parassimpáticas. Eles são os mesmos fármacos discutidos no Capítulo 7, que potencializam o efeito da acetilcolina na junção neuromuscular. Incluem a *neostigmina*, a *piridostigmina* e o *ambenônio*. Esses fármacos inibem a acetilcolinesterase, *evitando a destruição rápida da acetilcolina*, liberada nas terminações nervosas parassimpáticas. Como consequência, a quantidade de acetilcolina aumenta com estímulos sucessivos, e o grau de ação também aumenta.

Fármacos que Bloqueiam a Atividade Colinérgica nos Órgãos Efetores — Fármacos Antimuscarínicos. *A atropina e fármacos semelhantes, como homatropina e escopolamina, bloqueiam a ação da acetilcolina nos receptores colinérgicos de tipo muscarínico dos órgãos efetores*. Esses fármacos *não* afetam a ação nicotínica da acetilcolina nos neurônios pós-ganglionares ou nos músculos esqueléticos.

Fármacos que Estimulam ou Bloqueiam os Neurônios Simpáticos e Parassimpáticos Pós-ganglionares

Fármacos que Estimulam os Neurônios Autônomos Pós-ganglionares. Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático e do simpático secretam acetilcolina nas suas terminações, e a acetilcolina, por sua vez, estimula os neurônios pós-ganglionares. Além disso, a acetilcolina injetada também pode estimular os neurônios pós-ganglionares de ambos os sistemas, consequentemente, causando ao mesmo tempo efeitos simpáticos e parassimpáticos pelo corpo todo.

A *nicotina* é outro fármaco que pode estimular neurônios pós-ganglionares, da mesma forma que a acetilcolina, porque todas as membranas desses neurônios contêm o *tipo nicotínico do receptor de acetilcolina*. Portanto, fármacos que causam efeitos autônomos, pela estimulação de neurônios pós-ganglionares, são chamados *fármacos nicotínicos*. Alguns outros fármacos, como a *metacolina*, têm ações tanto nicotínicas quanto muscarínicas, enquanto a *pilocarpina* só tem efeitos muscarínicos.

A nicotina excita tanto os neurônios pós-ganglionares simpáticos quanto os parassimpáticos, ao mesmo tempo, levando à forte vasoconstrição simpática nos órgãos abdominais e membros, mas ao mesmo tempo resultando em efeitos parassimpáticos, tais como atividade gastrointestinal aumentada.

Fármacos Bloqueadores Ganglionares. Entre os fármacos que bloqueiam a transmissão de impulsos dos neurônios pré-ganglionares autônomos para os neurônios pós-ganglionares, incluem-se o *íon tetraetilamônia*, o *íon hexametônio* e o *pentolínio*. Esses fármacos bloqueiam a estimulação pela acetilcolina dos neurônios pós-ganglionares nos sistemas simpáticos e parassimpáticos simultaneamente. Eles são usados, muitas vezes, para bloquear a atividade simpática, mas raramente para bloquear a atividade parassimpática porque seus efeitos de bloqueio simpático geralmente prevalecem muito sobre seus efeitos de bloqueio parassimpático. Os fármacos bloqueadores ganglionares podem reduzir especialmente a pressão arterial rapidamente, mas não são úteis clinicamente porque seus efeitos são difíceis de se controlar.

Bibliografia

Bloom GS: Amyloid-β and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. JAMA Neurol 71:505, 2014.

Brown RE, Basheer R, McKenna JT, et al: Control of sleep and wakefulness. Physiol Rev 92:1087, 2012.

Buysse DJ: Insomnia. JAMA 309:706, 2013.

Cirelli C: The genetic and molecular regulation of sleep: from fruit flies to humans. Nat Rev Neurosci 10:549, 2009.

Corti O, Lesage S, Brice A: What genetics tells us about the causes and mechanisms of Parkinson's disease. Physiol Rev 91:1161, 2011.

Craddock N, Sklar P: Genetics of bipolar disorder. Lancet 381:1654, 2013.

Faraco G, Iadecola C: Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. Hypertension 62:810, 2013.

Goldberg EM, Coulter DA: Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. Nat Rev Neurosci 14:337, 2013.

Iadecola C: Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. Nat Rev Neurosci 5:347, 2004.

Irwin DJ, Lee VM, Trojanowski JQ: Parkinson's disease dementia: convergence of α-synuclein, tau and amyloid-β pathologies. Nat Rev Neurosci 14:626, 2013.

Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. Nat Rev Neurosci 9:331, 2008.

Loy CT, Schofield PR, Turner AM, Kwok JB: Genetics of dementia. Lancet 383:828, 2014.

Luppi PH, Clément O, Fort P: Paradoxical (REM) sleep genesis by the brainstem is under hypothalamic control. Curr Opin Neurobiol 23:786, 2013.

Maren S, Phan KL, Liberzon I: The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. Nat Rev Neurosci 14:417, 2013.

Peever J, Luppi PH, Montplaisir J: Breakdown in REM sleep circuitry underlies REM sleep behavior disorder. Trends Neurosci 37:279, 2014.

Querfurth HW, LaFerla FM: Alzheimer's disease. N Engl J Med 362:329, 2010.

Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. Physiol Rev 93:681, 2013.

Sakurai T: Orexin deficiency and narcolepsy. Curr Opin Neurobiol 23:760, 2013.

Saper CB: The central circadian timing system. Curr Opin Neurobiol 23:747, 2013.

Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. Nat Neurosci 16:139, 2013.

Tononi G, Cirelli C: Staying awake puts pressure on brain arousal systems. J Clin Invest 117:3648, 2007.

Xanthos DN, Sandkühler J: Neurogenic neuroinflammation: inflammatory CNS reactions in response to neuronal activity. Nat Rev Neurosci 15:43, 2014.

CAPÍTULO 62

Fluxo Sanguíneo Cerebral, Líquido Cefalorraquidiano e Metabolismo Cerebral

Até este ponto, discutimos a função do cérebro como se ele fosse independente do seu fluxo sanguíneo, do metabolismo e do líquido cefalorraquidiano. Entretanto, isso está longe de ser verdade, pois anormalidades de qualquer um desses aspectos podem afetar profundamente a função cerebral. Por exemplo, a cessação completa do fluxo sanguíneo para o cérebro leva à inconsciência dentro de 5 a 10 segundos, porque a falta do aporte de oxigênio às células cerebrais impede a maior parte do metabolismo dessas células. Em escala de tempo maior, anormalidades do líquido cefalorraquidiano, tanto na sua composição, quanto na sua pressão hidrostática, também podem ter efeitos igualmente graves sobre a função cerebral.

FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

O fluxo sanguíneo no cérebro é suprido por quatro grandes artérias — duas carótidas e duas artérias vertebrais — que se fundem para formar o *círculo de Willis* na base do cérebro. As artérias, originadas do círculo de Willis, percorrem a superfície do cérebro e dão origem às artérias *piais* que se ramificam em vasos menores, chamados *artérias e arteríolas de penetração* (**Figura 62-1**). Os vasos penetrantes são levemente separados do tecido cerebral pelo extenso espaço subaracnoide, denominado *espaço de Virchow-Robin*. Os vasos penetrantes mergulham no tecido cerebral, dando origem às arteríolas intracerebrais, que eventualmente se ramificam em capilares, onde ocorre a troca de oxigênio, nutrientes, dióxido de carbono e metabólitos entre o sangue e os tecidos.

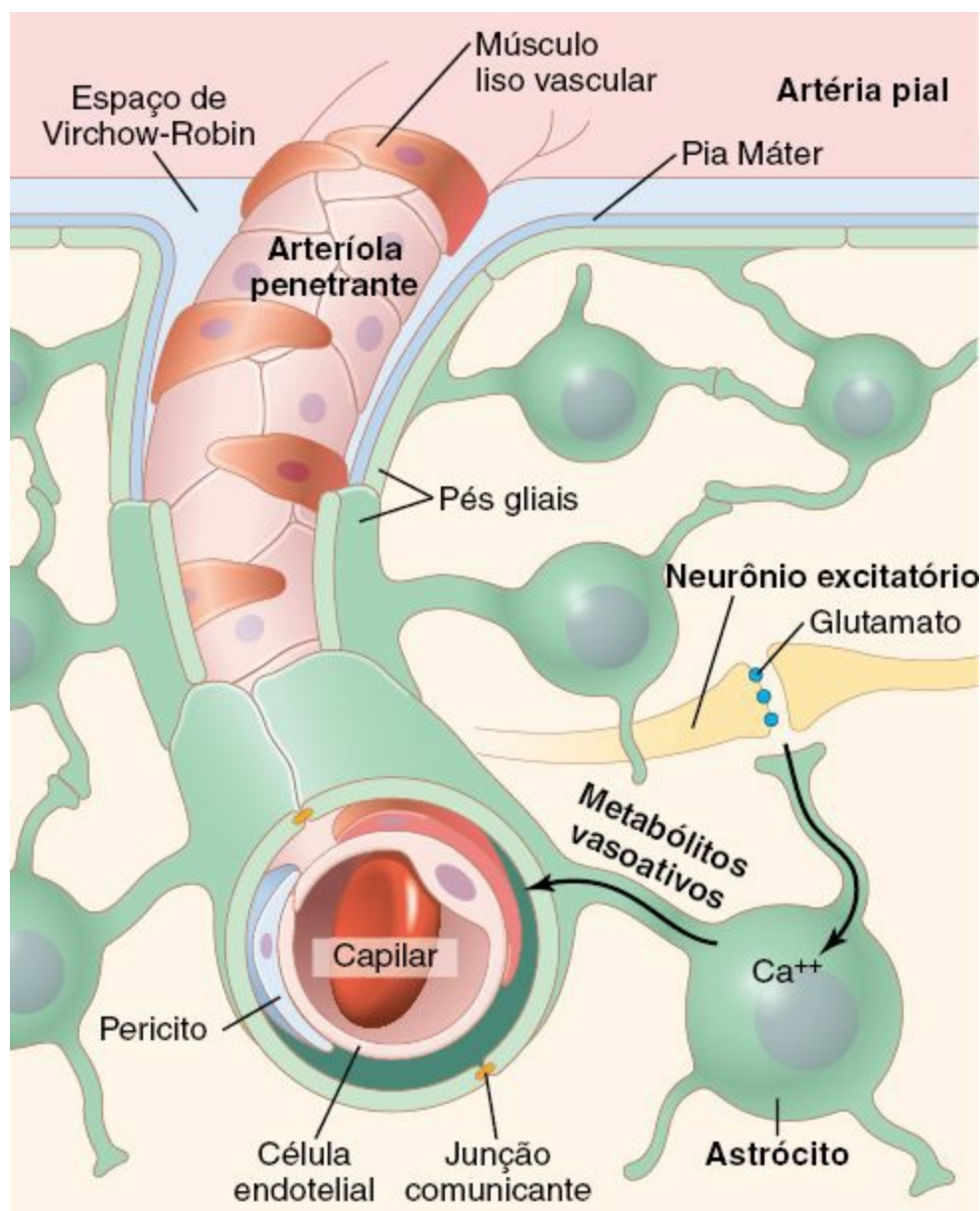



Figura 62-1. Arquitetura dos vasos sanguíneos e do mecanismo potencial para a regulação do fluxo sanguíneo pelos astrócitos. As artérias piais se situam nos limitantes gliais e as artérias penetrantes estão cercadas por pés gliais dos astrócitos. Note que os astrócitos também têm finos processos estreitamente associados às sinapses.

REGULAÇÃO DO FLUXO SANGUÍNEO CEREBRAL

O fluxo normal de sangue pelo cérebro da pessoa adulta é, em média, de 50 a 65 mililitros por 100 gramas de tecido encefálico por minuto. Para todo o encéfalo, isso equivale a 750 a 900 mL/min. Assim, o cérebro constitui apenas cerca de 2% do peso corporal, mas recebe 15% do débito cardíaco de repouso.

Como na maioria dos outros tecidos, o fluxo sanguíneo cerebral é muito correlacionado ao metabolismo tecidual. Acredita-se que vários fatores metabólicos contribuam para a regulação do fluxo sanguíneo cerebral: (1) concentração de dióxido de carbono; (2) concentração de íons hidrogênio; (3) concentração de oxigênio; e (4) substâncias liberadas pelos *astrócitos*, células especializadas não neuronais que parecem acoplar a atividade neuronal à regulação do fluxo sanguíneo local.

O Excesso de Concentração de Dióxido de Carbono ou de Íons Hidrogênio Aumenta o Fluxo Sanguíneo Cerebral. Aumento da concentração de dióxido de carbono, no sangue arterial que perfunde o tecido cerebral aumenta muito o fluxo sanguíneo. Isso está explicado na Figura 62-2, que mostra que o fluxo sanguíneo cerebral é aproximadamente duplicado com elevação de 70% da pressão parcial de dióxido de carbono (Pco_2) arterial.

Acredita-se que o dióxido de carbono aumente o fluxo sanguíneo cerebral, ligando-se primeiro à água nos líquidos corporais para formar ácido carbônico que se dissocia para liberar íons hidrogênio. Esses íons hidrogênio então provocam a vasodilatação dos vasos cerebrais — sendo essa dilatação quase diretamente proporcional ao aumento da concentração de íons hidrogênio, até que o fluxo sanguíneo atinja aproximadamente o dobro do normal.

Outras substâncias que aumentem a acidez do tecido cerebral e, portanto, a concentração de íons hidrogênio, aumentarão da mesma forma o fluxo sanguíneo cerebral. Tais substâncias incluem os ácidos lático e pirúvico e qualquer outra substância ácida formada durante o metabolismo tecidual.

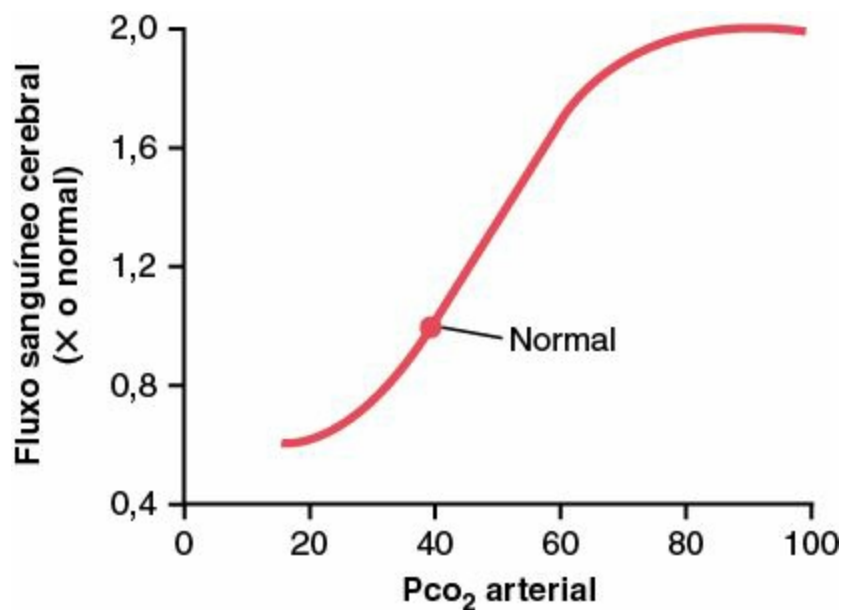



Figura 62-2. Relação entre Pco_2 arterial e fluxo sanguíneo cerebral.

Importância do Controle do Fluxo Sanguíneo Cerebral por Dióxido de Carbono e Íons Hidrogênio. Uma concentração de íon hidrogênio aumentada deprime muito a atividade neuronal. Portanto, é extremamente adequada que uma elevação na concentração de íons hidrogênio também cause um aumento no fluxo de sangue, que, por sua vez, leva os íons hidrogênio, o dióxido de carbono e outras substâncias de caráter ácido para longe dos tecidos cerebrais. A perda de dióxido de carbono tira o ácido carbônico dos tecidos; essa ação, juntamente com a retirada de outros ácidos, reduz a concentração de íons hidrogênio de volta ao normal. Dessa forma, tal mecanismo ajuda a manter uma concentração de íon hidrogênio constante nos líquidos cerebrais e assim auxilia a manter um nível normal e constante de atividade neuronal.

Deficiência de Oxigênio como Regulador do Fluxo Sanguíneo Cerebral. Com exceção de períodos de intensa atividade cerebral, a intensidade/velocidade de utilização de oxigênio pelo tecido encefálico permanece dentro de limites estreitos — quase exatamente 3,5 (±0,2) mililitros de oxigênio por 100 gramas de tecido cerebral por minuto. Se em algum momento o fluxo sanguíneo para o cérebro fica insuficiente para fornecer essa quantidade necessária de oxigênio, o mecanismo de vasodilatação por deficiência de oxigênio entra quase imediatamente em ação, deixando o fluxo sanguíneo cerebral e o transporte de oxigênio para os tecidos cerebrais, próximos do normal. Portanto, esse mecanismo regulatório do fluxo sanguíneo local é quase exatamente o mesmo no cérebro, assim como nos vasos sanguíneos coronários, no músculo esquelético e na maioria das outras áreas vasculares do corpo.

Experimentos mostraram que a diminuição da pressão parcial de oxigênio (Po_2) *tecidual* cerebral para menos de 30 mmHg (o valor normal é 35 a 40 mmHg) começa a aumentar de imediato o fluxo sanguíneo. Isso é extremamente adequado, pois a função cerebral fica alterada com valores de Po_2 não muito menores e, em especial, nos níveis de Po_2 menores que 20 mmHg. Até mesmo coma pode resultar desses níveis muito baixos. Assim, os mecanismos dependentes do oxigênio, responsáveis pela regulação local do fluxo sanguíneo cerebral se constituem em resposta protetora muito importante contra a atividade neuronal cerebral diminuída e, portanto, contra qualquer eventual distúrbio da capacidade mental.

As Substâncias Liberadas dos Astrócitos Regulam o Fluxo Sanguíneo Cerebral. Número cada vez maior de evidências tem sugerido que o acoplamento entre a atividade neuronal e o fluxo sanguíneo cerebral é devido, em parte, às substâncias liberadas pelos *astrócitos* (também chamadas *células astrogliais*) que cercam os vasos sanguíneos no sistema nervoso central. Os astrócitos são *células não neuronais* com formato de estrela que suportam e protegem os neurônios, assim como fornecem nutrientes. Para eles têm inúmeras projeções que fazem contato com neurônios e os vasos sanguíneos a seu redor, compondo mecanismo potencial para a comunicação neurovascular. Os astrócitos da massa cinzenta (*astrócitos protoplasmáticos*) estendem finos processos que cobrem a maior parte das sinapses e *pés gliais* que estão intimamente justapostos à parede vascular (**Figura 62-1**).

Estudos experimentais têm mostrado que a estimulação elétrica de neurônios excitatórios glutamatérgicos levam aos aumentos da concentração de íons cálcio nos pés gliais de astrócitos e à vasodilatação das arteríolas adjacentes. Estudos adicionais têm sugerido que essa vasodilatação é mediada por diversos metabólitos vasoativos liberados pelos astrócitos. Apesar de os mediadores verdadeiros ainda não serem identificados, o óxido nítrico, metabólitos do ácido araquidônico, íons potássio, adenosina, e outras substâncias, geradas pelos astrócitos, em resposta à estimulação dos neurônios excitatórios adjacentes, têm sido apontados como importantes mediadores da vasodilatação local.

Medidas do Fluxo Sanguíneo Cerebral e Efeito da Atividade Cerebral sobre o Fluxo. Foi desenvolvido método para medir simultaneamente o fluxo de sangue em até 256 segmentos isolados do córtex cerebral humano. Para medir o fluxo sanguíneo nesses segmentos, uma *substância radioativa, tal como xenônio radioativo, é injetada na artéria carótida; depois de a radioatividade de cada segmento do córtex ser registrada enquanto a substância radioativa passa pelo tecido cerebral. Para esse fim, 256 pequenos detectores de radioatividade por cintilação são apostos sobre a superfície cortical*. A velocidade do aumento e a redução da radioatividade em cada segmento tecidual são medidas diretas da intensidade/velocidade do fluxo sanguíneo

cerebral por esse segmento.

Usando-se essa técnica, ficou claro que o fluxo sanguíneo em cada segmento individual do córtex muda por até 100% a 150% dentro de segundos, em resposta às variações locais na atividade neuronal. Por exemplo, simplesmente o cerrar o punho causa aumento imediato do fluxo sanguíneo do córtex motor do lado oposto do cérebro. Ler um livro aumenta o fluxo sanguíneo, especialmente nas áreas visuais do córtex occipital e nas áreas de percepção linguística do córtex temporal. Esse procedimento de medida pode também ser usado para localizar a origem de ataques epilépticos, pois o fluxo sanguíneo cerebral local aumenta, aguda e significativamente, no ponto focal de cada crise.

A **Figura 62-3** ilustra o efeito da atividade neuronal local sobre o fluxo sanguíneo, ao mostrar um aumento típico no fluxo sanguíneo occipital, registrado no cérebro de gato enquanto a luz intensa estimula seus olhos, durante meio minuto.

O fluxo sanguíneo e a atividade nervosa em diferentes regiões do cérebro podem ser avaliadas, de modo indireto, mediante *ressonância magnética funcional (RMf).* Esse método baseia-se na observação de que a hemoglobina rica em oxigênio (oxi-hemoglobina) e a pobre em oxigênio (desoxi-hemoglobina) no sangue se comportam de forma diferente na presença de um campo magnético. A *desoxi-hemoglobina é uma molécula paramagnética* (*i. e.*, é atraída por um campo magnético aplicado de forma externa), enquanto a *oxi-hemoglobina é diamagnética* (*i. e.*, é repelida por um campo magnético). A presença de desoxi-hemoglobina num vaso sanguíneo provoca uma diferença mensurável no sinal de prótons da ressonância magnética (RM) do vaso e no tecido que o rodeia. Entretanto, os sinais dependentes da concentração de oxigênio no sangue (BOLD), obtidos por RMf, dependem da quantidade total de desoxi-hemoglobina no espaço tridimensional específico (voxel) do tecido cerebral submetido à avaliação; isso, por sua vez, é influenciado pela intensidade do fluxo sanguíneo, pelo volume de sangue e pelo consumo de oxigênio no voxel específico do tecido cerebral. Por esse motivo, a RMf BOLD fornece apenas uma estimativa indireta do fluxo sanguíneo regional, embora possa também ser utilizada para produzir mapas que mostram que partes do cérebro são ativadas em um determinado processo mental.

Um método alternativo de RM, chamado *marcação de spins arteriais* (*ASL*), pode ser utilizado para proporcionar uma avaliação mais quantitativa do fluxo sanguíneo regional. A ASL funciona ao manipular o sinal de RM do sangue arterial antes de ser fornecido às diferentes regiões cerebrais. Ao subtrair duas imagens nas quais o sangue arterial é manipulado de modo diferente, o sinal estático de prótons é subtraído no tecido restante, ficando unicamente o sinal vindo do sangue arterial fornecido. As técnicas de imagem ASL e BOLD podem ser utilizadas juntamente para fornecer de forma simultânea uma sondagem do fluxo sanguíneo cerebral regional e da função neuronal.

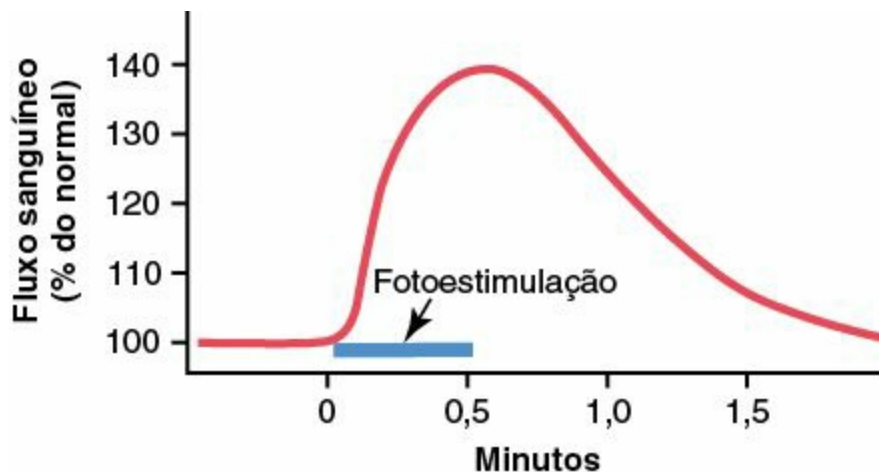



Figura 62-3. Aumento do fluxo sanguíneo para as regiões occipitais do cérebro de gato quando a luz incide sobre a retina.

A Autorregulação do Fluxo Sanguíneo Cerebral Protege o Cérebro de Flutuações Quando a Pressão

Arterial Varia. Durante as atividades diárias normais, a pressão arterial pode variar muito chegando a níveis elevados durante os estados de excitação ou atividade árdua e caindo a níveis baixos durante o sono. Entretanto, o fluxo sanguíneo cerebral é extremamente bem "autorregulado", entre os limites da pressão arterial de 60 e 140 mmHg. Isto é, a pressão arterial média pode ser diminuída agudamente para valores de 60 mmHg, ou aumentada para valores de 140 mmHg, sem variação significativa do fluxo sanguíneo cerebral. Além disso, em pessoas hipertensas, a autorregulação do fluxo de sangue cerebral ocorre até mesmo quando a pressão arterial média aumenta para valores entre 160 e 180 mmHg. Isso é explicado na **Figura 62-4**, que mostra o fluxo sanguíneo cerebral medido em pacientes com pressão sanguínea normal e em pacientes hipertensos e hipotensos. Note a constância extrema do fluxo sanguíneo cerebral entre os limites de 60 e 180 mmHg de pressão arterial média. Entretanto, se a pressão arterial cair para menos que 60 mmHg, então o fluxo sanguíneo cerebral fica gravemente diminuído.

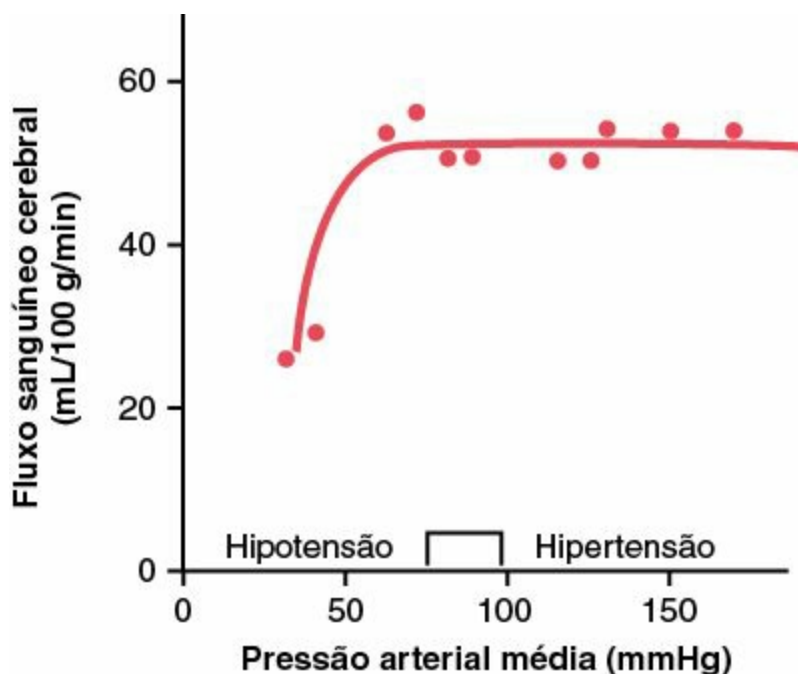



Figura 62-4. Efeito de diferenças da pressão arterial média, variando de níveis indicativos de hipotensão em níveis indicativos de hipertensão, no fluxo sanguíneo cerebral, em diferentes seres humanos. *(Modificada de Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.)*

Papel do Sistema Nervoso Simpático no Controle do Fluxo Sanguíneo Cerebral. O sistema circulatório cerebral tem forte inervação simpática que se origina nos gânglios simpáticos cervicais superiores, passa pelo pescoço e depois para o tecido cerebral, acompanhando as artérias cerebrais. Essa inervação supre tanto as grandes artérias cerebrais como as artérias menores que penetram na própria substância cerebral. No entanto, a transecção dos nervos simpáticos ou a sua estimulação branda a moderada, em geral, provoca poucas variações do fluxo sanguíneo cerebral, porque o mecanismo autorregulatório pode prevalecer sobre os efeitos nervosos.

Quando a pressão arterial média aumenta de forma aguda para nível excepcionalmente alto como durante o exercício extenuante, ou durante outros estados de atividade circulatória excessiva, o sistema nervoso simpático normalmente provoca vasoconstrição das artérias cerebrais grandes e de tamanho intermediário, o suficiente para impedir que a alta pressão chegue aos vasos sanguíneos menores do cérebro. Esse mecanismo é importante para impedir hemorragia vascular no interior do cérebro — isto é, para impedir a ocorrência de "acidente vascular cerebral".

MICROCIRCULAÇÃO CEREBRAL

Como ocorre em quase todos os outros tecidos do organismo, o número de capilares sanguíneos no cérebro é maior onde as demandas metabólicas são maiores. A intensidade metabólica total da substância cinzenta cerebral, onde ficam os corpos celulares dos neurônios, é cerca de quatro vezes maior do que a da substância branca; de forma correspondente, o número de capilares e a intensidade do fluxo sanguíneo também são cerca de quatro vezes mais altos.

Característica importante estrutural dos capilares cerebrais é que, em sua maioria, eles são muito menos "permeáveis" do que os capilares sanguíneos em quase qualquer outro tecido do corpo. A razão para esse fenômeno é que os capilares são sustentados de todos os lados pelos "pés gliais", pequenas projeções das células gliais que ficam ao seu redor, estendendo-se por toda a superfície das capilares, e responsáveis pelo suporte físico para impedir dilatação exagerada dos capilares no caso de pressão sanguínea alta no seu interior.

As paredes das pequenas arteríolas que levam aos capilares cerebrais ficam muito mais grossas em pessoas que desenvolvem hipertensão, e essas arteríolas permanecem no estado de considerável vasoconstrição o tempo todo para impedir a transmissão da pressão alta aos capilares. Veremos adiante, neste Capítulo, que cada vez que esses sistemas de proteção contra a transudação de líquido dos capilares para o tecido cerebral deixam de funcionar, segue-se edema cerebral grave, o que pode levar rapidamente ao coma e à morte.

Ocorre "Acidente Vascular Cerebral" Quando Vasos Sanguíneos Cerebrais São Obstruídos

Quase todas as pessoas idosas têm bloqueios de algumas pequenas artérias cerebrais, e até 10% delas eventualmente chegam a ter bloqueios sérios o suficiente para causar perturbação grave da função cerebral, condição chamada "acidente vascular cerebral".

A maioria dos acidentes vasculares cerebrais é ocasionada por placas arterioescleróticas que ocorrem em uma ou mais das artérias cerebrais. Essas placas podem ativar o mecanismo de coagulação do sangue, e o coágulo que surge bloqueia o fluxo sanguíneo na artéria, levando, assim, à perda aguda da função cerebral em área localizada.

Em cerca de um quarto das pessoas que apresentam acidentes vasculares cerebrais, a hipertensão provoca o rompimento de um vaso sanguíneo; ocorre então hemorragia, que comprime o tecido cerebral local e compromete ainda mais suas funções. Os efeitos neurológicos do acidente vascular cerebral são determinados pela área do cérebro afetada. Um dos tipos mais comuns de acidente vascular cerebral é o bloqueio da *artéria cerebral média* que abastece a porção medial de um hemisfério do cérebro. Por exemplo, se a artéria cerebral média for bloqueada do lado esquerdo do cérebro, a pessoa provavelmente terá disfunção neural séria, por causa da perda de função na área de Wernicke de compreensão da fala no hemisfério cerebral esquerdo e ela também ficará incapaz de enunciar palavras, por causa da perda da área motora de Broca para a formação de palavras. Além disso, a perda de função nas áreas neurais de controle motor no hemisfério esquerdo pode provocar a paralisia espástica da maioria dos músculos do lado oposto do corpo.

De forma semelhante, o bloqueio da *artéria cerebral posterior* causará o infarto do polo occipital do hemisfério do mesmo lado, o que leva à perda de visão em ambos os olhos, na metade da retina que fica do mesmo lado que a lesão. Infartos que envolvem o suprimento de sangue ao mesencéfalo são especialmente devastadores, porque podem bloquear a condução neural nas principais vias de conexão entre o cérebro e a medula espinal, acarretando *tanto anormalidades sensoriais quanto motoras*.

SISTEMA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Toda a cavidade craniana inteira, incluindo o cérebro e a medula espinal, tem volume de aproximadamente 1.600 a 1.700 mililitros. Desse volume total, aproximadamente 150 mililitros são ocupados pelo *líquido cefalorraquidiano,* e o resto pelo cérebro e pela medula. O líquido cefalorraquidiano, como mostrado na **Figura 62-5**, está presente nos *ventrículos cerebrais*, nas *cisternas ao redor do encéfalo* e no *espaço subaracnoide, ao redor tanto do encéfalo e da medula espinal*. Todas essas câmaras são conectadas entre si, e a pressão liquórica é mantida em nível surpreendentemente constante.

FUNÇÃO AMORTECEDORA DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

Uma das principais funções do líquido cefalorraquidiano é a de proteger o cérebro no interior de sua caixa óssea. O cérebro e o líquido cefalorraquidiano têm mais ou menos, a mesma gravidade específica (diferença de somente 4%), de forma que o cérebro simplesmente flutua no líquido. Por isso, um soco na cabeça, se não for muito intenso, movimenta em conjunto o cérebro e o crânio, fazendo com que nenhuma parte do cérebro seja momentaneamente distorcida pelo soco.

Contragolpe. Quando o golpe na cabeça é extremamente grave, ele pode danificar o cérebro, não do lado da cabeça em que incidiu o golpe, mas é provável que o dano ocorra do lado oposto. Esse fenômeno é conhecido como "contragolpe", e a causa desse efeito é o seguinte: quando o golpe é dado em um lado, o líquido desse lado é tão incompressível que, conforme o crânio se move, o líquido empurra o cérebro ao mesmo tempo com o crânio. Do lado oposto ao golpe, o movimento brusco do crânio provoca, por causa da inércia, movimento relativo do encéfalo em relação ao crânio, criando durante fração de segundo um vácuo na caixa craniana na área oposta ao golpe. Depois, quando o crânio não está mais sendo acelerado pelo golpe, o vácuo de repente se colapsa, e o encéfalo se choca contra a superfície interior do crânio.

Os polos e as superfícies inferiores dos lobos frontal e temporal, onde o cérebro entra em contato com protuberâncias ósseas na base do crânio, muitas vezes são locais de lesões e *contusões* após golpe grave contra a cabeça, como os sofridos por pugilista. Se a contusão ocorrer do mesmo lado do impacto, é chamada *lesão por golpe*; se ocorrer do lado oposto, a contusão é uma *lesão por contragolpe*.

Golpe e contragolpe podem também ser causados pela rápida aceleração ou desaceleração isoladas na ausência de impacto físico devido a golpe na cabeça. Nesses casos, o cérebro pode ricochetear, na parede do crânio, causando contusão de contragolpe. Pensa-se que lesões como essa ocorrem na "síndrome do bebê sacudido" ou, por vezes, em acidentes de automóveis.

FORMAÇÃO, FLUXO E ABSORÇÃO DO LÍQUIDO CEFALORRAQUIDIANO

O líquido cefalorraquidiano é formado na intensidade/velocidade de cerca de 500 mililitros por dia, o que é três a quatro vezes maior do que o volume total de líquido em todo o sistema liquórico. Em torno de dois terços ou mais desse líquido surgem como *secreção dos plexos coroides* nos quatro ventrículos cerebrais, *principalmente nos dois ventrículos laterais*. Pequenas quantidades adicionais de líquido são secretadas pelas superfícies ependimárias de todos os ventrículos e pelas

membranas aracnoides. Pequena quantidade vem do cérebro pelos espaços perivasculares que circundam os vasos sanguíneos cerebrais.

As setas na **Figura 62-5** mostram que o sentido principal do fluxo liquórico se dá dos *plexos coroides* para o sistema do líquido cefalorraquidiano. O líquido, secretado nos *ventrículos laterais*, passa primeiro para o *terceiro ventrículo*; então, depois da adição de quantidades mínimas de líquido, do terceiro ventrículo ele flui para baixo, seguindo o *aqueduto de Sylvius* para o *quarto ventrículo*, onde uma pequena quantidade de líquido é acrescentada. Finalmente, o líquido sai do quarto ventrículo por três pequenas aberturas, os *dois forames laterais de Luschka* e o *forame medial de Magendie*, adentrando a *cisterna magna*, o espaço liquórico que fica por trás do bulbo e embaixo do cerebelo.

A cisterna magna é contínua com o *espaço subaracnoide* que circunda todo o encéfalo e a medula espinal. Quase todo o líquido cefalorraquidiano então flui da cisterna magna para cima pelo espaço subaracnoide que fica ao redor do cérebro. A partir daí, o líquido entra e passa por múltiplas *vilosidades aracnoides* que se projetam para o grande seio venoso sagital e outros seios venosos do prosencéfalo. Dessa forma, qualquer líquido em excesso é drenado para o sangue venoso pelos poros dessas vilosidades.

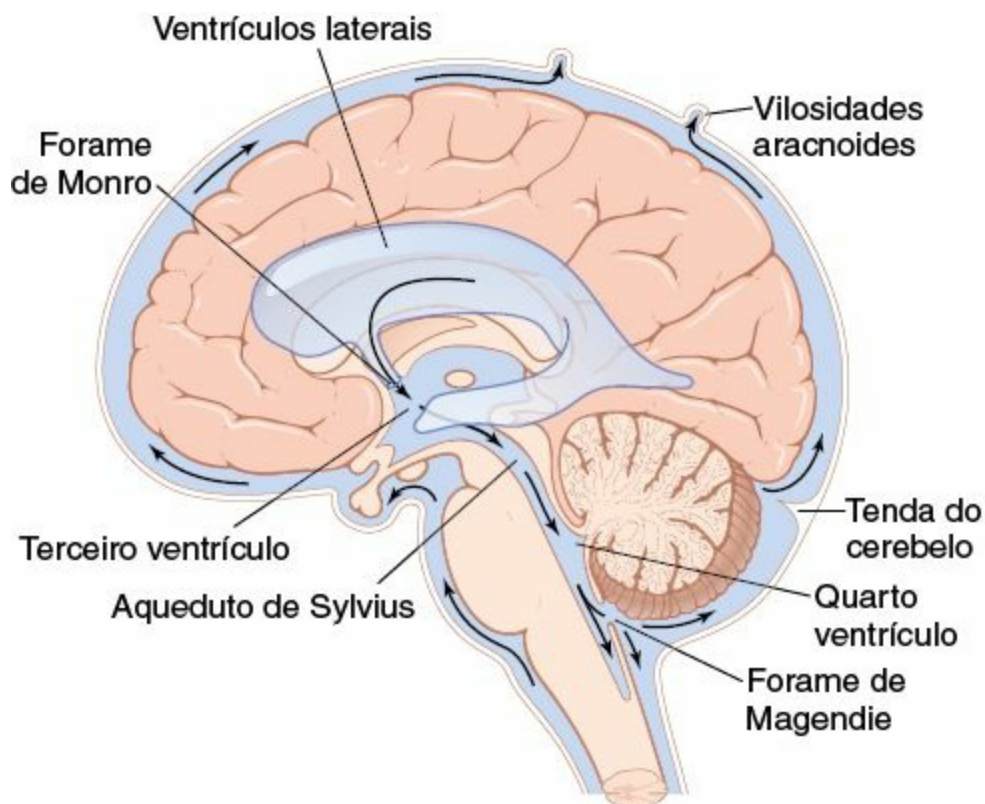



Figura 62-5. As setas mostram as vias do líquido cefalorraquidiano dos plexos coroides nos ventrículos laterais para as vilosidades aracnoides que se projetam para os seios da dura.

Secreção pelo Plexo Coroide. O *plexo coroide*, cuja seção é mostrada na **Figura 62-6**, é a proliferação de vasos sanguíneos em forma de couve-flor, coberta por fina camada de células

epiteliais. Esse plexo se projeta para dentro do corno temporal dos ventrículos laterais, a porção posterior do terceiro ventrículo e o teto do quarto ventrículo.

A secreção de líquido para os ventrículos pelo plexo coroide depende, em sua grande parte, do transporte ativo de íons sódio, através das células epiteliais que revestem o exterior do plexo. Os íons sódio, por sua vez, também puxam consigo grande quantidade de íons cloreto, porque a carga positiva do íon sódio atrai a carga negativa do íon cloreto. Esses dois íons combinados aumentam a quantidade de cloreto de sódio, osmoticamente ativo, no líquido cefalorraquidiano, o que então causa o transporte osmótico, quase imediato, de água através da membrana, constituindo-se, dessa forma, na secreção liquórica.

Processos de transporte menos importantes trazem pequenas quantidades de glicose para o líquido cefalorraquidiano, e íons potássio e bicarbonato do líquido cefalorraquidiano para os capilares. Portanto, as características do líquido cefalorraquidiano que resultam são as seguintes: pressão osmótica quase igual à do plasma; concentração de íons sódio, também quase igual à do plasma; íons cloreto, cerca de 15% mais alta do que no plasma; íons potássio aproximadamente 40% mais baixa; glicose, cerca de 30% mais baixa.

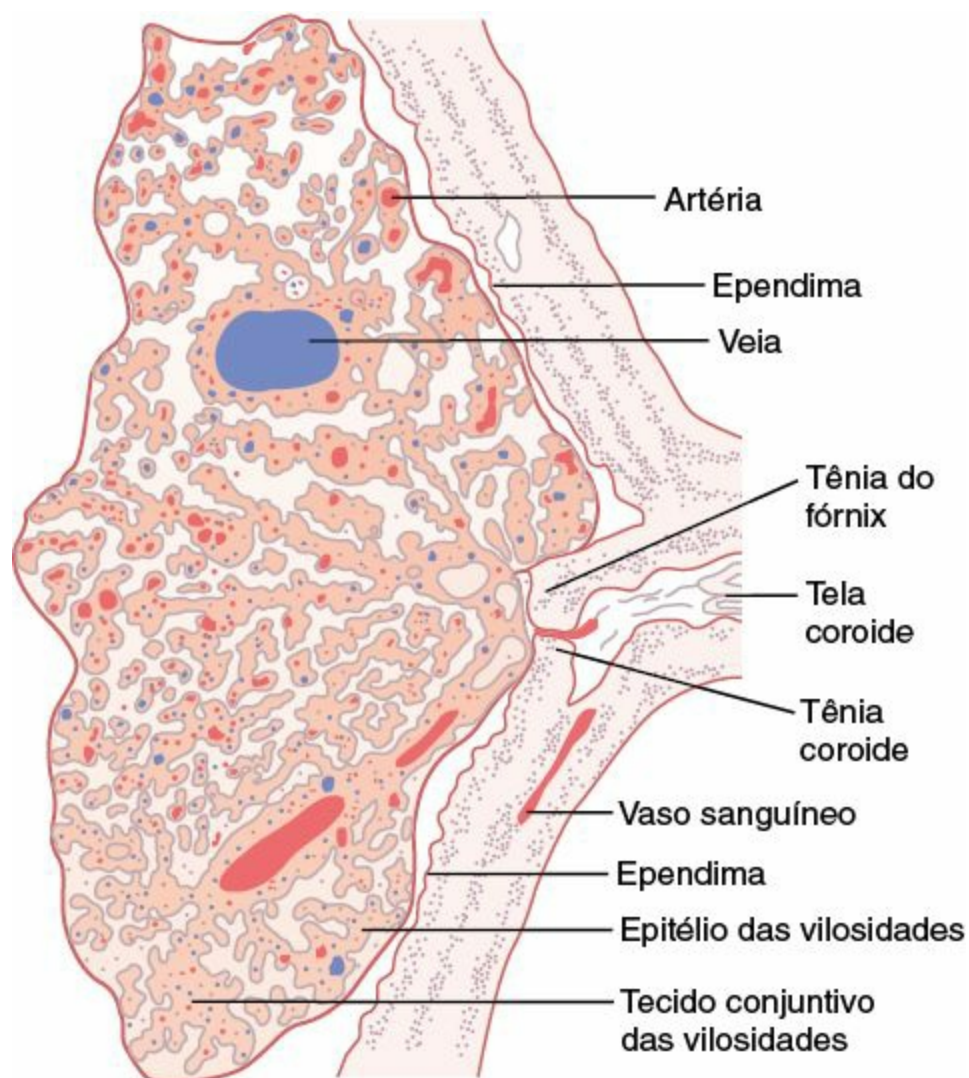



Figura 62-6. Plexo coroide no ventrículo lateral.

Absorção do Líquido Cefalorraquidiano Através das Vilosidades Aracnoides. As *vilosidades aracnoides* são projeções microscópicas da membrana aracnoide em forma de dedos, que vão para o interior do crânio pelas paredes e para dentro dos seios venosos. Conglomerados dessas vilosidades formam estruturas macroscópicas chamadas *granulações aracnoides*, que podem ser vistas como protrusões nos seios. Foi mostrado por microscopia eletrônica que as células endoteliais que revestem as vilosidades apresentam vesículas, as quais passam diretamente pelos corpos celulares e são grandes o suficiente para permitir fluxo relativamente livre de (1) líquido cefalorraquidiano; (2) moléculas proteicas dissolvidas; e (3) até partículas do tamanho das hemácias e leucócitos diretamente para o sangue venoso.

Espaços Perivasculares e Líquido Cefalorraquidiano. As grandes artérias e veias do cérebro ficam na superfície dos hemisférios cerebrais, mas suas terminações penetram neles, carregando consigo uma camada de *pia máter*, a membrana que cobre o cérebro, como mostrado na Figura 62-7. A pia só adere frouxamente aos vasos, de tal forma que um espaço, o *espaço perivascular*, exista entre ela e cada vaso. Portanto, espaços perivasculares seguem tanto as artérias quanto as veias do cérebro até onde as arteríolas e vênulas vão.

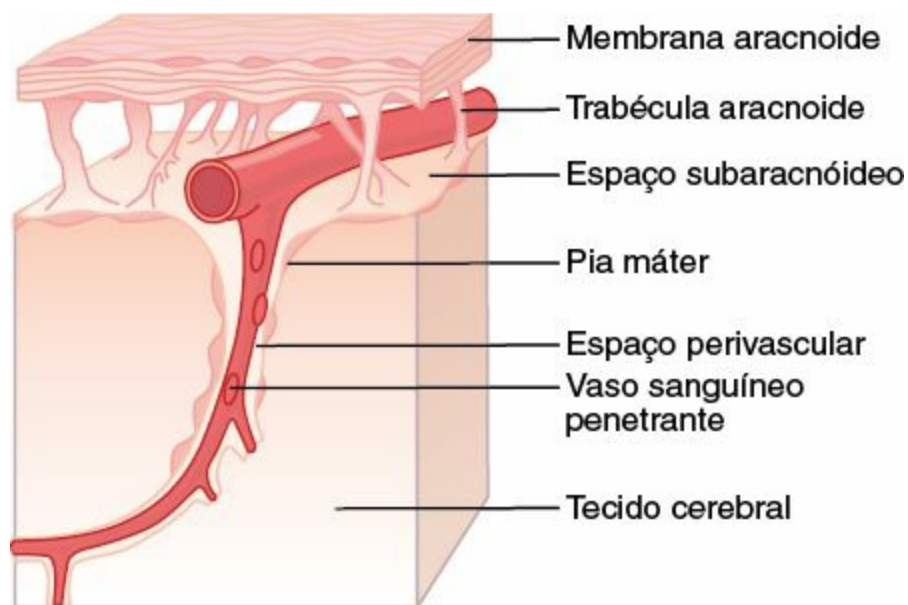



Figura 62-7. Drenagem do espaço perivascular para o espaço subaracnoide. *(Modificada de Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)*

Função Linfática dos Espaços Perivasculares. Da mesma forma como ocorre em outras partes do organismo, pequena quantidade de proteínas se difunde para fora dos capilares cerebrais, para os espaços intersticiais do cérebro. Como não existem linfáticos verdadeiros no tecido cerebral, a proteína em excesso no tecido cerebral sai do tecido levada pelo líquido, através dos espaços perivasculares até os espaços subaracnoides. Ao chegar aos espaços subaracnoides, a proteína então se difunde pelo líquido cefalorraquidiano para ser absorvida pelas *vilosidades aracnoides* para as

grandes veias cerebrais. Assim, os espaços perivasculares formam na realidade um sistema linfático especializado para o cérebro.

Além de transportar líquidos e proteínas, os espaços perivasculares transportam material particulado estranho para fora do cérebro. Por exemplo, cada vez que houver infecção no cérebro, leucócitos mortos e outros fragmentos celulares são eliminados pelos espaços perivasculares.

Pressão do Líquido Cefalorraquidiano

A pressão normal no sistema do líquido cefalorraquidiano, *quando a pessoa está deitada em posição horizontal*, chega em média a 130 mm de água (10 mmHg), embora essa pressão possa variar de 65 mm a 195 mm de água mesmo na pessoa normal e saudável.

Regulação da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano pelas Vilosidades Aracnoides. A intensidade normal de formação do líquido cefalorraquidiano permanece muito próxima a valores constantes, tanto que alterações na formação do líquido raramente se refletem no controle da pressão. Por outro lado, as vilosidades aracnoides funcionam como "válvulas" que deixam o líquido cefalorraquidiano e seu conteúdo fluir facilmente para o sangue dos seios venosos, sem deixar o sangue fluir para trás, na direção oposta. Normalmente, essa ação de válvula das vilosidades permite que o líquido cefalorraquidiano comece a fluir para o sangue, quando a pressão liquórica é cerca de 1,5 mmHg mais alta que a pressão do sangue nos seios venosos. Depois, se a pressão liquórica subir ainda mais, as válvulas se abrem mais. Em condições normais, a pressão do líquido cefalorraquidiano quase nunca sobe por mais do que alguns milímetros de mercúrio acima da pressão nos seios venosos cerebrais.

Em algumas situações patológicas, as vilosidades às vezes ficam bloqueadas por material particulado grande, por fibrose ou por excessos de células do sangue que vazaram para o líquido cefalorraquidiano, em decorrência de doenças cerebrais. Tal bloqueio pode causar hipertensão liquórica, tal como se descreve na seção seguinte.

Aumento da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano em Condições Patológicas do Cérebro. Muitas vezes, grande *tumor cerebral* eleva a pressão do líquido cefalorraquidiano por diminuir sua reabsorção deste. Como resultado, a pressão do líquido cefalorraquidiano pode subir até valores de 500 mm de água (37 mmHg), o que equivale a quatro vezes a normal.

A pressão do líquido cefalorraquidiano pode também subir, consideravelmente, quando ocorre *hemorragia* ou *infecção* intracraniana. Nessas duas condições, grande número de hemácias e/ou leucócitos aparece subitamente no líquido cefalorraquidiano e pode causar grave bloqueio dos pequenos canais de absorção, que atravessam as vilosidades aracnoides. Isso também às vezes eleva a pressão do líquido cefalorraquidiano para 400 a 600 mm de água (cerca de quatro vezes o normal).

Algumas crianças nascem com hipertensão liquórica o que, muitas vezes, é ocasionada por resistência extraordinariamente alta à reabsorção de líquido pelas vilosidades aracnoides, resultado de muito poucas vilosidades aracnoides ou de vilosidades com propriedades absortivas anormais. Isso será discutido posteriormente em conexão com a *hidrocefalia*.

Medidas da Pressão do Líquido Cefalorraquidiano. O procedimento normal para medir a pressão do líquido cefalorraquidiano é simples: primeiro, a pessoa deita-se de lado, horizontalmente, de forma que a pressão do líquido cefalorraquidiano no canal espinal seja igual à pressão intracraniana. Então, uma agulha de punção espinal é inserida no canal espinal lombar, abaixo da parte mais inferior da medula espinal, e a agulha é conectada a um tubo de vidro vertical que é aberto ao ar no seu topo. Permite-se que o líquido cefalorraquidiano suba por esse tubo. Se subir até nível 136 milímetros acima do nível da agulha, diz-se que a pressão é de 136 mm de pressão de água, ou dividindo esse valor por 13,6, que é a gravidade específica do mercúrio, pressão de cerca de 10 mmHg.

Obstrução do Fluxo do Líquido Cefalorraquidiano Pode Causar Hidrocefalia. "Hidrocefalia" significa água em excesso na caixa craniana. Essa condição frequentemente é dividida em *hidrocefalia comunicante* e *hidrocefalia não comunicante*. Na hidrocefalia comunicante, o líquido se desloca facilmente do sistema ventricular

para o espaço subaracnoide, enquanto na hidrocefalia não comunicante, o efluxo de líquido de um ou mais ventrículos está bloqueado.

Em geral, o tipo *não comunicante* de hidrocefalia é causado por *bloqueio do aqueduto de Sylvius*, resultado de *atresia* (fechamento) pré-natal em crianças, ou de bloqueio por tumor cerebral em qualquer idade. Conforme o líquido é formado pelos plexos coroides nos dois ventrículos laterais e no terceiro ventrículo, os volumes desses três ventrículos aumentam muito, o que comprime o cérebro contra o crânio. Em neonatos, a pressão aumentada também faz a cabeça toda inchar, porque os ossos cranianos ainda não se fusionaram.

O tipo *comunicante* de hidrocefalia é geralmente causado pelo bloqueio do fluxo nos espaços subaracnoides, ao redor das regiões basais do encéfalo ou pelo bloqueio das vilosidades aracnoides de onde o líquido seria normalmente absorvido pelos seios venosos. Assim, o líquido se acumula no lado exterior do cérebro e de forma menos intensa dentro dos ventrículos. Isso também fará a cabeça inchar de modo muito intenso se ocorrer na infância, quando o crânio ainda está maleável e pode ser estirado, podendo danificar o cérebro em qualquer idade. A colocação cirúrgica de *shunt*, feito de tubo de silicone, conectando um dos ventrículos cerebrais à cavidade peritoneal onde o líquido em excesso pode ser absorvido pelo sangue é terapia para muitos tipos de hidrocefalia.

Barreiras Hematoliquórica e Hematoencefálica

Já foi explicado que as concentrações de vários componentes importantes do líquido cefalorraquidiano não são as mesmas do líquido extracelular em outras partes do corpo. Além disso, muitas moléculas de alto peso molecular mal passam do sangue para o líquido cefalorraquidiano ou para os líquidos intersticiais do cérebro, embora essas mesmas substâncias passem facilmente para os líquidos intersticiais de outras partes do organismo. Por isso, diz-se que existem barreiras, chamadas *barreira hematoliquórica* e *barreira hematoencefálica*, entre o sangue e os líquidos cefalorraquidianos e cerebral, respectivamente.

Existem barreiras tanto no plexo coroide, como nas membranas capilares teciduais em praticamente todas as áreas do parênquima cerebral, *com exceção de algumas áreas do hipotálamo, da glândula pineal* e da *área postrema*, onde as substâncias se difundem com mais facilidade para os espaços teciduais. A facilidade de difusão nessas áreas é importante, porque elas contêm receptores sensoriais que respondem às variações específicas nos líquidos do corpo, tais como alterações na osmolalidade e na concentração de glicose, além de conter receptores para hormônios peptídicos que regulam a sede, como a angiotensina II. A barreira hematoencefálica conta também com moléculas transportadoras específicas que facilitam o transporte de hormônios como, por exemplo, leptina do sangue para o hipotálamo, onde eles se ligam a receptores específicos que controlam outras funções, tais quais o apetite e a atividade do sistema nervoso simpático.

De forma geral, as barreiras hematoliquórica e hematoencefálica são muito permeáveis à água, ao dióxido de carbono, ao oxigênio e à maioria das substâncias lipossolúveis, tais como álcool e anestésicos; pouco permeáveis a eletrólitos como sódio, cloreto e potássio; são quase totalmente impermeáveis a proteínas plasmáticas e à maioria das grandes moléculas orgânicas não lipossolúveis. Portanto, as barreiras hematoliquórica e hematoencefálica muitas vezes impossibilitam a obtenção de concentrações efetivas de fármacos terapêuticos, como anticorpos proteicos e fármacos não lipossolúveis no líquido cefalorraquidiano ou no parênquima cerebral.

A causa da baixa permeabilidade das barreiras hematoliquórica e hematoencefálica é a forma como as células endoteliais dos capilares do tecido cerebral são justapostas. Elas são conectadas entre si pelas chamadas *junções fechadas*. Isto é, as membranas das células endoteliais adjacentes são intimamente unidas, em vez de terem grandes espaços entre elas, como é o caso na maioria dos outros capilares do corpo.

Edema Cerebral

Uma das complicações mais sérias da dinâmica anormal dos líquidos cerebrais é o desenvolvimento de *edema cerebral*. Como o cérebro fica contido na sólida caixa craniana, o acúmulo de líquido adicional, proveniente do edema, comprime os vasos sanguíneos muitas vezes causando fluxo sanguíneo seriamente diminuído e a

destruição de tecido cerebral.

A causa do edema cerebral, em geral, é a pressão capilar muito elevada ou danos à parede capilar que fazem com que o líquido vaze pela parede. Causa muito comum é um grave golpe deferido na cabeça, levando à *concussão cerebral*, na qual os tecidos e capilares cerebrais são traumatizados de forma que o líquido capilar vaze para os tecidos traumatizados.

Uma vez iniciado o edema cerebral, ele muitas vezes dá origem a dois processos em ciclos viciosos por causa dos seguintes fatores de *feedback* positivo:

1. O edema comprime a vasculatura, o que, por sua vez, diminui o fluxo sanguíneo e provoca isquemia cerebral. A isquemia, por sua vez, causa dilatação arteriolar com aumentos ainda maiores da pressão capilar. A pressão capilar aumentada leva, então, ao maior extravasamento de líquido para o interstício, fazendo com que o edema fique ainda maior.
2. O fluxo sanguíneo cerebral reduzido também diminui o aporte de oxigênio. Isso aumenta a permeabilidade dos capilares, permitindo ainda mais extravasamento de líquido. Além disso, bloqueia o funcionamento da bomba de sódio das células do tecido neuronal, dessa forma permitindo que ocorra então aumento da turgescência dessas células.

Uma vez iniciados esses dois ciclos viciosos, medidas heroicas precisam ser implementadas para impedir a destruição total do cérebro. Medida desse tipo é a infusão intravenosa de substância osmótica concentrada, por exemplo, solução muito concentrada de manitol, o que puxa líquido do tecido cerebral, por osmose, e quebra os ciclos viciosos. Outra medida é retirar rapidamente líquido dos ventrículos laterais do cérebro, mediante punções ventriculares, aliviando, assim, a pressão intracerebral.

METABOLISMO CEREBRAL

Como outros tecidos, o cérebro precisa de oxigênio e nutrientes para suprir suas necessidades metabólicas. Entretanto, há peculiaridades especiais do metabolismo cerebral que merecem ser mencionadas.

Taxa Metabólica Total do Cérebro e a Taxa Metabólica dos Neurônios. Em condições de repouso, mas na pessoa acordada, o metabolismo cerebral equivale a cerca de 15% do metabolismo total do corpo, embora a massa encefálica seja somente 2% da massa corporal total. Assim, em condições de repouso, o metabolismo cerebral por unidade de massa é cerca de 7,5 vezes o metabolismo médio dos tecidos não neurais.

A grande parte desse metabolismo ocorre nos neurônios, e não nos tecidos gliais de suporte. A maior necessidade metabólica dos neurônios tem a finalidade de bombear íons através de suas membranas principalmente para transportar íons sódio e íons cálcio para fora da membrana neuronal e íons potássio para o interior. Cada vez que o neurônio conduz potencial de ação, esses íons se movem pelas membranas, aumentando a necessidade de transporte adicional pela membrana para restaurar as diferenças de concentração iônicas corretas entre os dois lados das membranas neuronais. Por isso, durante altos níveis de atividade cerebral, o metabolismo neuronal pode aumentar por até 100% a 150%.

Requisitos Especiais do Cérebro por Oxigênio — Falta de Metabolismo Anaeróbico Significativo. A maioria dos tecidos do corpo pode viver sem oxigênio durante vários minutos e alguns por até 30 minutos. Durante esse tempo, as células do tecido obtêm sua energia de processos metabólicos anaeróbicos, que significa a liberação de energia pela quebra parcial das moléculas de glicose e glicogênio, mas sem combiná-las com oxigênio. Esse processo produz energia somente à custa do consumo de quantidades enormes de glicose e glicogênio. Entretanto, isso permite manter os tecidos vivos.

O cérebro não é capaz de muito metabolismo anaeróbico. Uma das razões para isto é a alta intensidade metabólica dos neurônios, de forma que a maior parte da atividade neuronal depende do aporte sanguíneo de oxigênio a cada segundo. Juntando esses fatores, é possível entender por que a cessação súbita do fluxo de sangue para o cérebro ou a falta súbita total de oxigênio no sangue podem causar inconsciência dentro de 5 a 10 segundos.

Em Condições Normais, a Maior Parte da Energia Cerebral É Fornecida pela Glicose. Em condições normais, quase toda a energia usada pelas células cerebrais é fornecida pela glicose proveniente do sangue. Da mesma forma, como no caso do oxigênio, a maior parte da glicose é trazida a cada instante pelo sangue capilar, uma vez que o total de glicose armazenada sob a forma de glicogênio nos neurônios não seria capaz de suprir as demandas funcionais por mais do que 2 minutos.

Característica especial do aporte de glicose para os neurônios é que seu transporte para os neurônios através da membrana celular não depende da insulina, embora a insulina seja necessária para o transporte de glicose para a maioria das outras células do corpo. Portanto, em pacientes com diabetes grave com secreção praticamente zero de insulina, a glicose ainda se difunde facilmente para os neurônios — o que é muito importante, porque impede a perda de função mental em pessoas com diabetes. Entretanto, quando o paciente diabético é tratado com doses altas demais de insulina, a concentração de glicose no sangue pode cair para valores extremamente baixos, porque a insulina excessiva faz com que quase toda a glicose no sangue seja transportada rapidamente para o número enorme de células não neurais sensíveis à insulina em todo o corpo, principalmente as células musculares e os hepatócitos. Quando isso acontece, não sobra glicose suficiente no sangue para suprir as necessidades dos neurônios de forma correta, e a função mental se torna então gravemente prejudicada, levando às vezes ao coma e, mais frequentemente, a desequilíbrios mentais e distúrbios psicóticos — todos eles causados pelo tratamento com doses excessivas de insulina.

Bibliografia

Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO_2 reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296:R1473, 2009.

Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 60:430, 2008.

Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. Physiol Rev 83:1183, 2003.

Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.

Dunn KM, Nelson MT: Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 306:H1, 2014.

Filosa JA, Iddings JA: Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H609, 2013.

Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 112:4, 2003.

Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Rev 86:1009, 2006.

Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci 10:1369, 2007.

Iliff JJ, Nedergaard M: Is there a cerebral lymphatic system? Stroke 44(6 Suppl 1):S93, 2013.

Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al: Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology (Bethesda) 24:257, 2009.

Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM: The effects of hypertension on the cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H1598, 2013.

Schönfeld P, Reiser G: Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. J Cereb Blood Flow Metab 33:1493, 2013.

Sloan SA, Barres BA: Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurobiol 27C:75, 2014.

Syková E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space. Physiol Rev 88:1277, 2008.

UNIDADE XII

Fisiologia Gastrointestinal

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 63

Princípios Gerais da Função Gastrointestinal — Motilidade, Controle Nervoso e Circulação Sanguínea

O trato alimentar abastece o corpo com suprimento contínuo de água, eletrólitos, vitaminas e nutrientes. Isso requer (1) movimentação do alimento pelo trato alimentar; (2) secreção de soluções digestivas e digestão dos alimentos; (3) absorção de água, diversos eletrólitos, vitaminas e produtos da digestão; (4) circulação de sangue pelos órgãos gastrointestinais para transporte das substâncias absorvidas; (5) controle de todas essas funções pelos sistemas nervoso e hormonal locais.

A **Figura 63-1** exibe o trato alimentar completo. Cada parte está adaptada às suas funções específicas: algumas para a simples passagem do alimento, como o esôfago; outras para o armazenamento temporário do alimento, como o estômago; e outras para digestão e absorção, como o intestino delgado. Neste Capítulo, discutimos os princípios básicos da função de todo o sistema alimentar e nos Capítulos subsequentes discutiremos as funções específicas dos diferentes segmentos do trato.

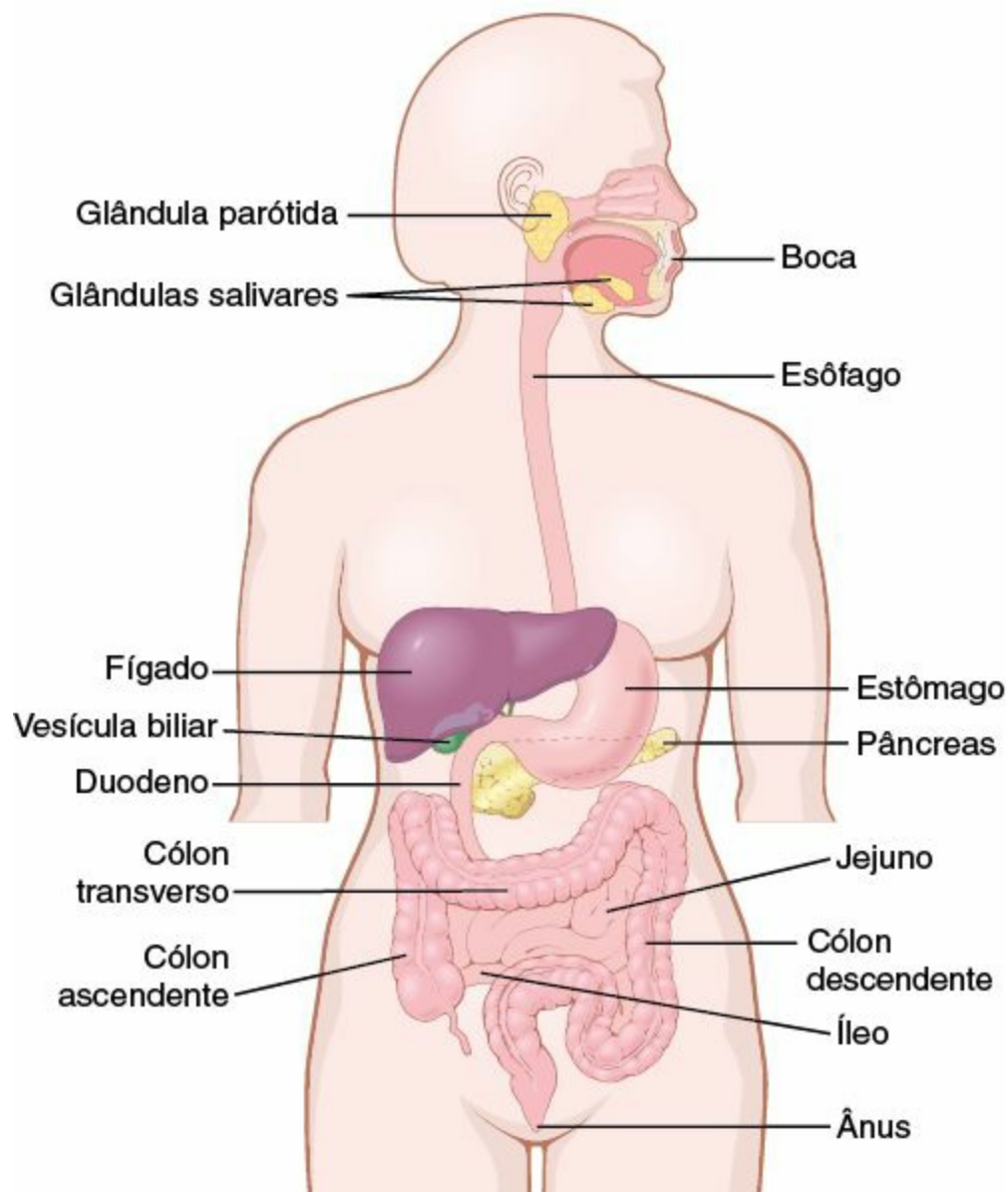



Figura 63-1. Trato alimentar.

PRINCÍPIOS GERAIS DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

ANATOMIA FISIOLÓGICA DA PAREDE GASTROINTESTINAL

A **Figura 63-2** mostra típico corte transversal da parede intestinal, incluindo as seguintes camadas de fora para dentro: (1) a *serosa*; (2) *camada muscular lisa longitudinal*; (3) *camada muscular lisa circular*; (4) a *submucosa*; e (5) a *mucosa*. Além disso, encontram-se feixes esparsos de fibras de músculos lisos, a *muscular da mucosa*, nas camadas mais profundas da mucosa. As funções motoras do intestino são realizadas pelas diferentes camadas de músculos lisos.

As características gerais do músculo liso e suas funções são discutidas no Capítulo 8, que deverá ser revisado como fundamento para as seções subsequentes deste Capítulo.

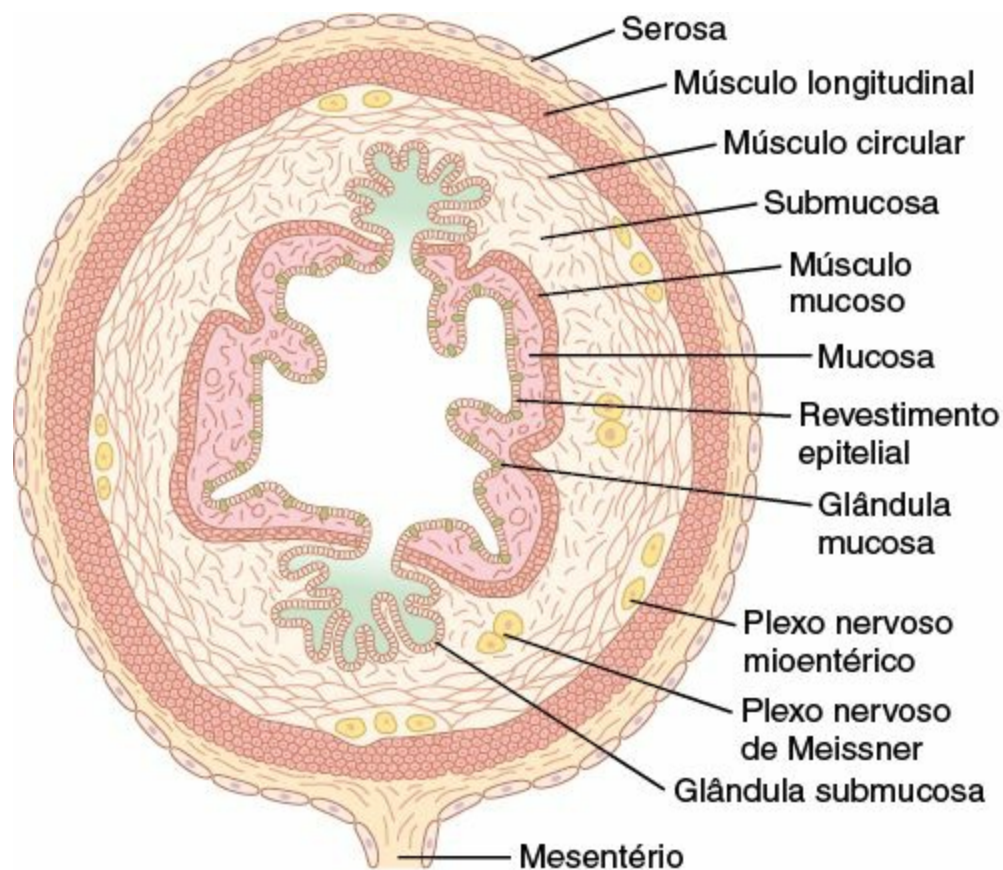



Figura 63-2. Corte transversal típico do intestino.

O Músculo Liso Gastrointestinal Funciona como um Sincício. As fibras musculares lisas individuais, no trato gastrointestinal, medem de 200 a 500 micrômetros de comprimento e de 2 a 10 micrômetros de diâmetro; dispõem-se em feixes de até 1.000 fibras paralelas. Na *camada muscular longitudinal*, os feixes se estendem longitudinalmente no trato intestinal; na *camada muscular circular*, se dispõem em torno do intestino.

No interior de cada feixe, as fibras musculares se conectam eletricamente por meio de grande quantidade de *junções comunicantes*, com baixa resistência à movimentação dos íons da célula muscular para a seguinte. Dessa forma, os sinais elétricos, que desencadeiam as contrações musculares, podem passar prontamente de uma fibra para a seguinte em cada feixe, porém mais rápido ao longo do comprimento do feixe do que radialmente.

Cada feixe de fibras musculares lisas está parcialmente separado do seguinte, por tecido conjuntivo frouxo, mas os feixes musculares se fundem uns aos outros em diversos pontos, de maneira que, na verdade, cada camada muscular represente uma rede de feixes de músculo liso. Assim, cada camada muscular funciona como um *sincício*; isto é, quando um potencial de ação é disparado em qualquer ponto na massa muscular, ele, em geral, se propaga em todas as direções no músculo. A distância que deve percorrer depende da excitabilidade do músculo; às vezes, ele é interrompido depois de apenas alguns poucos milímetros e, outras vezes, percorre muitos centímetros ou, até mesmo, toda a extensão do trato intestinal.

Existem também algumas conexões entre as camadas musculares longitudinal e circular, de maneira

que a excitação de uma dessas camadas, em geral, excita também a outra.

Atividade Elétrica do Músculo Liso Gastrointestinal

O músculo liso do trato gastrointestinal é excitado por atividade elétrica intrínseca, contínua e lenta, nas membranas das fibras musculares. Essa atividade consiste em dois tipos básicos de ondas elétricas: (1) *ondas lentas*; e (2) *potenciais em espícula*, ambos mostrados na **Figura 63-3**. Além disso, a voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal pode ser feita para variar em diferentes níveis, o que também pode ter efeitos importantes no controle da atividade motora do trato gastrointestinal.

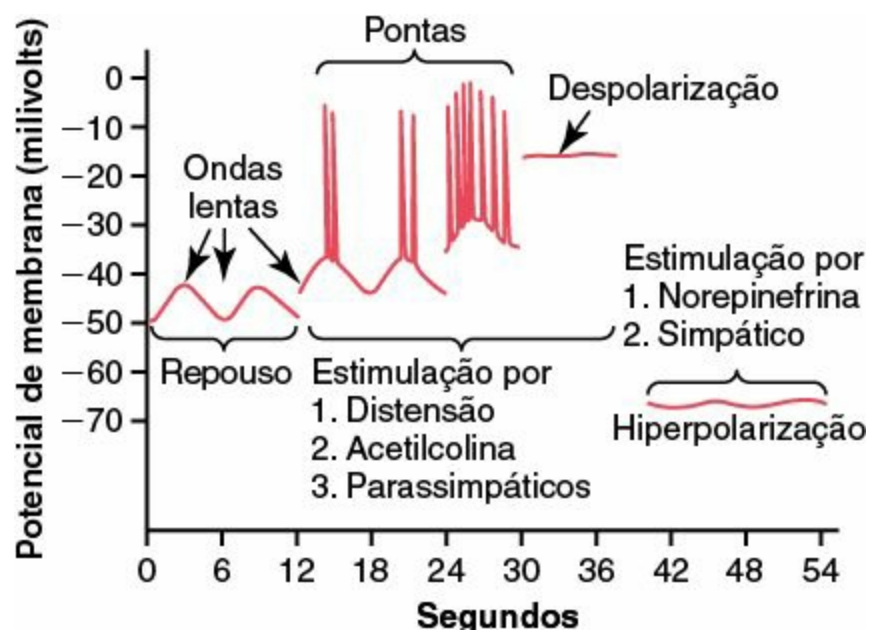



Figura 63-3. Potenciais da membrana no músculo liso intestinal. Observe as ondas lentas, os potenciais em espícula, a despolarização total e a hiperpolarização, todos ocorrendo sob diferentes condições fisiológicas no intestino.

Ondas Lentas. A maioria das contrações gastrointestinais ocorre ritmicamente, e o ritmo é determinado, em grande parte, pela frequência das chamadas "ondas lentas" do potencial da membrana do músculo liso. Essas ondas, ilustradas na **Figura 63-3**, não são potenciais de ação. Em vez disso, são variações lentas e ondulantes do potencial de repouso da membrana. Sua intensidade normalmente varia entre 5 e 15 milivolts, e sua frequência nas diferentes partes do trato gastrointestinal humano varia de 3 a 12 por minuto: cerca de 3 no corpo do estômago, até 12 no duodeno, e em torno de 8 ou 9 no íleo terminal. Portanto, o ritmo da contração do corpo do estômago, do duodeno e do íleo é de 3 por minuto, 12 por minuto e 8 a 9 por minuto, respectivamente.

Não se conhece, exatamente, a causa das ondas lentas, mas elas parecem ser ocasionadas por interações complexas entre as células do músculo liso e células especializadas, denominadas *células intersticiais de Cajal,* que supostamente atuam como *marca-passos elétricos* das células do músculo liso. Essas células intersticiais formam rede entre si e interpõem-se nas camadas do músculo liso

com contatos do tipo sináptico com as células do músculo liso. Os potenciais de membrana das células intersticiais de Cajal passam por mudanças cíclicas, devido a canais iônicos específicos que, periodicamente, abrem-se, permitindo correntes de influxo (marca-passo) e que, assim, podem gerar atividade de onda lenta.

As ondas lentas geralmente não causam, por si sós, contração muscular, na maior parte do trato gastrointestinal, *exceto talvez no estômago*. Mas basicamente estimulam o disparo intermitente de potenciais em espícula e estes, de fato, provocam a contração muscular.

Potenciais em Espícula. Os potenciais em espícula são verdadeiros potenciais de ação. Ocorrem, automaticamente, quando o potencial de repouso da membrana do músculo liso gastrointestinal fica mais positivo do que cerca de −40 milivolts (o potencial de repouso normal da membrana, nas fibras do músculo liso do intestino, é entre −50 e −60 milivolts). Assim, observa-se na **Figura 63-3**, que toda vez que os picos das ondas lentas ficam temporariamente mais positivos do que −40 milivolts surgem os potenciais em espícula, superpostos a esses picos. Quanto maior o potencial da onda lenta, maior a frequência dos potenciais em espícula, geralmente entre 1 e 10 pontas por segundo. Os potenciais em espícula no músculo gastrointestinal têm duração 10 a 40 vezes maior que os potenciais de ação nas grandes fibras nervosas. Cada potencial de ação gastrointestinal dura até 10 a 20 milissegundos.

Outra diferença importante entre os potenciais de ação do músculo liso gastrointestinal e os das fibras nervosas é o modo como são gerados. Nas fibras nervosas, os potenciais de ação são causados quase inteiramente pela rápida entrada de íons sódio pelos canais de sódio, para o interior das fibras. Nas fibras do músculo liso gastrointestinal, os canais responsáveis pelos potenciais de ação são diferentes; eles permitem que quantidade particularmente grande de íons cálcio entre junto com quantidades menores de íons sódio e, portanto, são denominados *canais para cálcio-sódio*. Esses canais se abrem e fecham com mais lentidão que os rápidos canais para sódio das grandes fibras nervosas. A lenta cinética de abertura e fechamento dos canais para cálcio-sódio é responsável pela longa duração dos potenciais de ação. A movimentação de quantidade de íons cálcio para o interior da fibra muscular durante o potencial de ação tem papel especial na contração das fibras musculares intestinais, como discutiremos em breve.

Mudanças na Voltagem do Potencial de Repouso da Membrana. Além das ondas lentas e dos potenciais em espícula, o nível basal de voltagem do potencial de repouso da membrana do músculo liso também pode variar. Sob condições normais, o potencial de repouso da membrana é, em média, de −56 milivolts, mas diversos fatores podem alterar esse nível. Quando o potencial fica menos negativo, o que é denominado *despolarização* da membrana, as fibras musculares ficam mais excitáveis. Quando o potencial fica mais negativo, o que se chama de *hiperpolarização*, as fibras

ficam menos excitáveis.

Os fatores que despolarizam a membrana — isto é, a fazem mais excitável — são (1) *estiramento* do músculo; (2) estimulação pela *acetilcolina*, liberada a partir das terminações dos *nervos parassimpáticos*; e (3) estimulação por diversos *hormônios gastrointestinais específicos*.

Fatores importantes que tornam o potencial da membrana mais negativo — isto é, hiperpolarizam a membrana e a fazem menos excitáveis — são (1) efeito da *norepinefrina* ou da *epinefrina*, na membrana da fibra; e (2) estimulação dos nervos simpáticos que secretam principalmente norepinefrina em seus terminais.

A Entrada de Íons Cálcio Provoca Contração do Músculo Liso. A contração do músculo liso ocorre em resposta à entrada de íons cálcio na fibra muscular. Como explicado no Capítulo 8, os íons cálcio, agindo por meio de mecanismo de controle pela calmodulina, ativam os filamentos de miosina na fibra, fazendo com que forças de atração se desenvolvam entre os filamentos de miosina e os filamentos de actina, acarretando contração muscular.

As ondas lentas não estão associadas à entrada de íons cálcio na fibra do músculo liso (somente provocam entrada de íons sódio). Portanto, as ondas lentas, por si sós, em geral não causam contração muscular. É durante os potenciais em espícula, gerados nos picos das ondas lentas, que quantidades significativas de íons cálcio entram nas fibras e provocam grande parte da contração.

Contração Tônica de Alguns Músculos Lisos Gastrointestinais. Parte do músculo liso do trato gastrointestinal exibe *contração tônica*, bem como, ou em vez de, contrações rítmicas. A contração tônica é contínua, não se associa ao ritmo elétrico básico das ondas lentas e, geralmente, dura vários minutos ou até mesmo horas. A contração tônica muitas vezes aumenta ou diminui de intensidade, mas é contínua.

A contração tônica é, por vezes, causada por potenciais em espícula repetidos sem interrupção — quanto maior a frequência, maior o grau de contração. Por outras vezes, a contração tônica é ocasionada por hormônios ou por outros fatores que produzem a despolarização parcial contínua da membrana do músculo liso, sem provocar potenciais de ação. Uma terceira causa da contração tônica é a entrada contínua de íons cálcio, no interior da célula, que se dá por modos não associados à variação do potencial da membrana. Os detalhes desses mecanismos ainda não foram esclarecidos.

CONTROLE NEURAL DA FUNÇÃO GASTROINTESTINAL — SISTEMA NERVOSO ENTÉRICO

O trato gastrointestinal tem um sistema nervoso próprio, denominado *sistema nervoso entérico*, localizado inteiramente na parede intestinal, começando no esôfago e se estendendo até o ânus. O número de neurônios nesse sistema entérico é de aproximadamente 100 milhões, quase a mesma

quantidade existente em toda a medula espinal. Esse sistema nervoso entérico, bastante desenvolvido, é especialmente importante no controle dos movimentos e da secreção gastrointestinal.

O sistema nervoso entérico é composto basicamente por dois plexos, mostrados na **Figura 63-4**: (1) o plexo externo, disposto entre as camadas musculares longitudinal e circular, denominado *plexo mioentérico* ou *plexo de Auerbach*; e (2) plexo interno, denominado *plexo submucoso* ou *plexo de Meissner*, localizado na submucosa. As conexões nervosas no interior e entre esses dois plexos também são mostradas na **Figura 63-4**.

O plexo mioentérico controla quase todos os movimentos gastrointestinais, e o plexo submucoso controla basicamente a secreção gastrointestinal e o fluxo sanguíneo local.

Observe, na **Figura 63-4**, que as fibras extrínsecas simpáticas e parassimpáticas se conectam com o plexo mioentérico e com o submucoso. Embora o sistema nervoso entérico possa funcionar independentemente desses nervos extrínsecos, a estimulação pelos sistemas parassimpático e simpático pode intensificar muito ou inibir as funções gastrointestinais, conforme discutiremos posteriormente.

Também mostradas na **Figura 63-4** são as terminações nervosas sensoriais que se originam no epitélio gastrointestinal ou na parede intestinal e enviam fibras aferentes para os dois plexos do sistema entérico, bem como para (1) os gânglios pré-vertebrais do sistema nervoso simpático; (2) a medula espinal; e (3) o tronco cerebral pelos nervos vagos. Esses nervos sensoriais podem provocar reflexos locais na própria parede intestinal e, ainda, outros reflexos que são transmitidos ao intestino pelos gânglios pré-vertebrais e das regiões basais do cérebro.

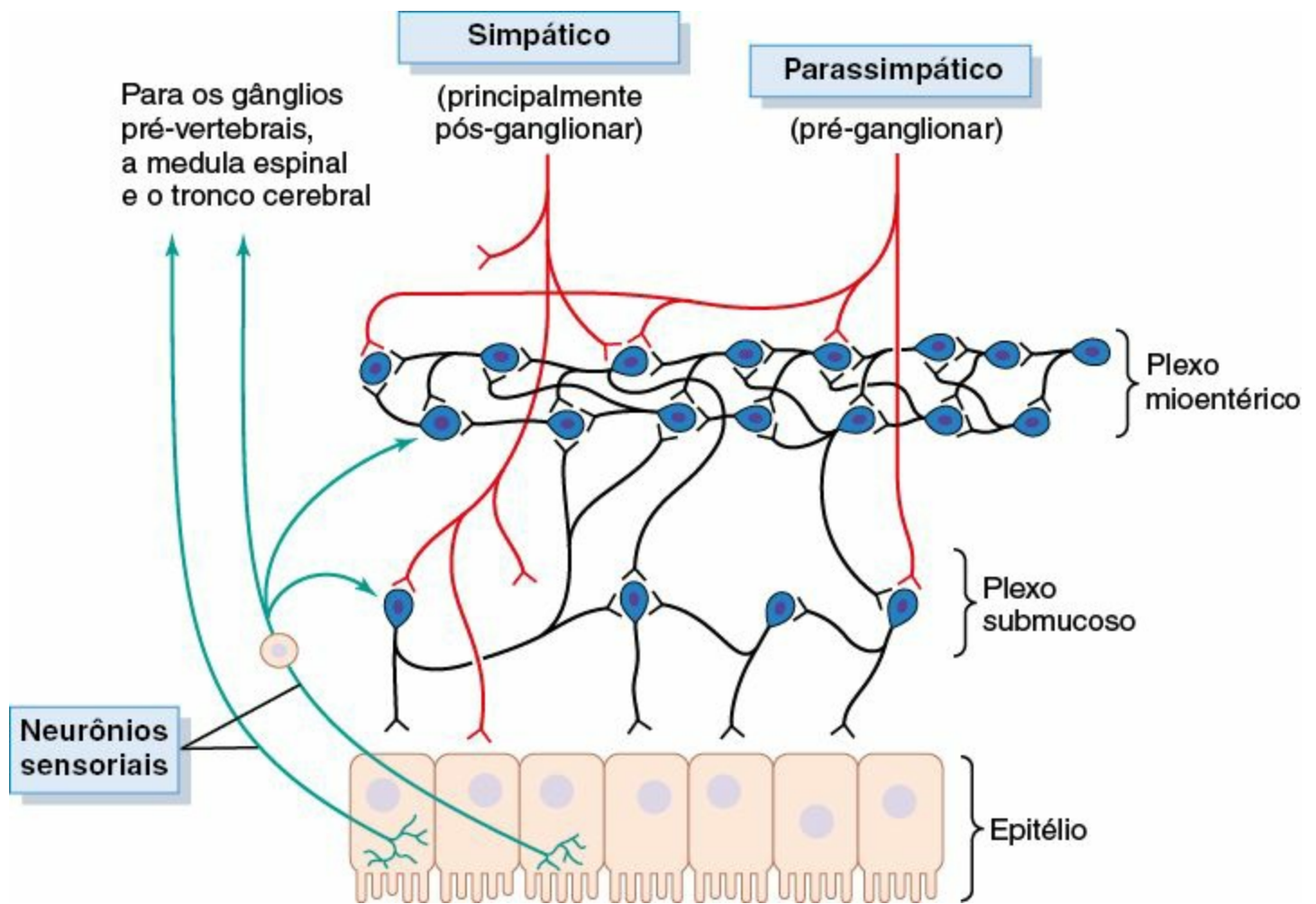



Figura 63-4. Controle neural da parede intestinal, mostrando (1) os plexos mioentérico e submucoso (*fibras pretas*); (2) o controle extrínseco desses plexos pelos sistemas nervosos simpático e parassimpático (*fibras vermelhas*); (3) fibras sensoriais passando do epitélio luminal e da parede intestinal para os plexos entéricos, depois para os gânglios pré-vertebrais da medula espinal e, diretamente, para a própria medula espinal e o tronco cerebral (*fibras verdes*).

DIFERENÇAS ENTRE OS PLEXOS MIOENTÉRICO E SUBMUCOSO

O *plexo mioentérico* consiste, em sua maior parte, na cadeia linear de muitos neurônios interconectados que se estende por todo o comprimento do trato gastrointestinal. Uma seção dessa cadeia é mostrada na **Figura 63-4**.

Como o plexo mioentérico se estende por toda a parede intestinal localizada entre as camadas longitudinal e circular do músculo liso intestinal, ele participa, sobretudo, no controle da atividade muscular por todo o intestino. Quando esse plexo é estimulado, seus principais efeitos são (1) aumento da contração tônica ou "tônus" da parede intestinal; (2) aumento da intensidade das contrações rítmicas; (3) ligeiro aumento no ritmo da contração; (4) aumento na velocidade de condução das ondas excitatórias, ao longo da parede do intestino, causando o movimento mais rápido das ondas peristálticas intestinais.

O *plexo mioentérico* não deve ser considerado inteiramente excitatório, porque alguns de seus neurônios são *inibitórios*; nestes, os terminais de suas fibras secretam transmissor inibitório, possivelmente o *polipeptídeo intestinal vasoativo* ou algum outro peptídeo inibitório. Os sinais

inibitórios resultantes são especialmente úteis para a inibição dos músculos de alguns dos esfíncteres intestinais, que impedem a movimentação do alimento pelos segmentos sucessivos do trato gastrointestinal, como o *esfíncter pilórico*, que controla o esvaziamento do estômago para o duodeno, e o *esfíncter da valva ileocecal*, que controla o esvaziamento do intestino delgado para o ceco.

Em contraste com o plexo mioentérico, o *plexo submucoso* está basicamente envolvido com a função de controle na parede interna de cada diminuto segmento do intestino. Por exemplo, muitos sinais sensoriais se originam do epitélio gastrointestinal e são integrados no plexo submucoso, para ajudar a controlar a *secreção intestinal* local, a *absorção* local e a *contração* local *do músculo submucoso,* que causa graus variados de dobramento da mucosa gastrointestinal.

TIPOS DE NEUROTRANSMISSORES SECRETADOS POR NEURÔNIOS ENTÉRICOS

Na tentativa de melhor entender as múltiplas funções do sistema nervoso entérico gastrointestinal, pesquisadores identificaram uma dúzia ou mais de diferentes substâncias neurotransmissoras que são liberadas pelos terminais nervosos de diferentes tipos de neurônios entéricos, entre eles: (1) *acetilcolina*, (2) *norepinefrina*; (3) *trifosfato de adenosina*; (4) *serotonina*; (5) *dopamina;* (6) *colecistocinina*; (7) *substância P*; (8) *polipeptídeo intestinal vasoativo*; (9) *somatostatina*; (10) *leuencefalina*; (11) *metencefalina*; e (12) *bombesina*. As funções específicas de muitas delas ainda não estão suficientemente bem entendidas para justificar uma discussão das características além do destaque dos seguintes pontos.

A *acetilcolina*, na maioria das vezes, excita a atividade gastrointestinal. A *norepinefrina* quase sempre inibe a atividade gastrointestinal, o que também é verdadeiro para a *epinefrina*, que chega ao trato gastrointestinal principalmente pelo sangue, depois de ser secretada na circulação pela medula adrenal. As outras substâncias neurotransmissoras, mencionadas antes, são mistura de agentes excitatórios e inibitórios, alguns discutidos no Capítulo 64.

Controle Autônomo do Trato Gastrointestinal

A Estimulação Parassimpática Aumenta a Atividade do Sistema Nervoso Entérico. A inervação parassimpática do intestino divide-se em *divisões cranianas* e *sacrais*, como discutidas no Capítulo 61.

Exceto por poucas fibras parassimpáticas para as regiões bucal e faringianas do trato alimentar, as fibras nervosas *parassimpáticas cranianas* estão quase todas nos *nervos vagos*. Essas fibras formam a extensa inervação de esôfago, estômago e pâncreas e menos extensas na inervação dos intestinos,

até a primeira metade do intestino grosso.

O *parassimpático sacral* se origina no segundo, no terceiro e no quarto segmentos sacrais da medula espinal e passa pelos *nervos pélvicos* para a metade distal do intestino grosso e, daí, até o ânus. As regiões sigmoides, retal e anal são consideravelmente mais bem supridas de fibras parassimpáticas do que as outras regiões intestinais. Essas fibras funcionam, em especial, para executar os reflexos da defecação, discutidos no Capítulo 64.

Os *neurônios pós-ganglionares* do sistema parassimpático gastrointestinal estão localizados, em sua maior parte, nos plexos mioentérico e submucoso. A estimulação desses nervos parassimpáticos causa o aumento geral da atividade de todo o sistema nervoso entérico, o que, por sua vez, intensifica a atividade da maioria das funções gastrointestinais.

A Estimulação Simpática, em Geral, Inibe a Atividade do Trato Gastrointestinal. As fibras simpáticas do trato gastrointestinal se originam da medula espinal entre os segmentos T-5 e L-2. Grande parte das fibras pré-ganglionares que inervam o intestino, depois de sair da medula, entra nas *cadeias simpáticas*, dispostas lateralmente à coluna vertebral, e muitas dessas fibras, então, passam por essas cadeias até os gânglios mais distantes, tais como o *gânglio celíaco* e diversos *gânglios mesentéricos*. A maior parte dos *corpos dos neurônios simpáticos pós-ganglionares* está nesses gânglios, e as fibras pós-ganglionares se distribuem pelos nervos simpáticos pós-ganglionares para todas as partes do intestino. O simpático inerva igualmente todo o trato gastrointestinal, sem as maiores extensões na proximidade da cavidade oral e do ânus, como ocorre com o parassimpático. Os terminais dos nervos simpáticos secretam principalmente *norepinefrina.*

Em termos gerais, a estimulação do sistema nervoso simpático *inibe* a atividade do trato gastrointestinal, ocasionando muitos efeitos opostos aos do sistema parassimpático. O simpático exerce seus efeitos por dois modos: (1) um pequeno grau, por efeito direto da norepinefrina secretada, inibindo a musculatura lisa do trato intestinal (exceto o músculo mucoso, que é excitado); e (2) em grau maior, por efeito inibidor da norepinefrina sobre os neurônios de todo o sistema nervoso entérico.

A intensa estimulação do sistema nervoso simpático pode inibir os movimentos motores do intestino, de tal forma que pode, literalmente, bloquear a movimentação do alimento pelo trato gastrointestinal.

Fibras Nervosas Sensoriais Aferentes do Intestino

Muitas fibras nervosas sensoriais aferentes se originam no intestino. Algumas delas têm seus corpos celulares no sistema nervoso entérico e algumas nos gânglios da raiz dorsal da medula espinal. Esses nervos sensoriais podem ser estimulados por (1) irritação da mucosa intestinal; (2) distensão

excessiva do intestino; ou (3) presença de substâncias químicas específicas no intestino. Os sinais transmitidos por essas fibras podem, então, causar *excitação* ou, sob outras condições, *inibição* dos movimentos ou da secreção intestinal.

Também, outros sinais sensoriais do intestino vão para múltiplas áreas da medula espinal e, até mesmo, do tronco cerebral. Por exemplo, 80% das fibras nervosas nos nervos vagos são aferentes, em vez de eferentes. Essas fibras aferentes transmitem sinais sensoriais do trato gastrointestinal para o bulbo cerebral que, por sua vez, desencadeia sinais vagais reflexos que retornam ao trato gastrointestinal para controlar muitas de suas funções.

Reflexos Gastrointestinais

A disposição anatômica do sistema nervoso entérico e suas conexões com os sistemas simpático e parassimpático suportam três tipos de reflexos que são essenciais para o controle gastrointestinal:

1. *Reflexos completamente integrados na parede intestinal do sistema nervoso entérico.* Esses reflexos incluem os que controlam grande parte da secreção gastrointestinal, peristaltismo, contrações de mistura, efeitos inibidores locais etc.
2. *Reflexos do intestino para os gânglios simpáticos pré-vertebrais e que voltam para o trato gastrointestinal*. Esses reflexos transmitem sinais por longas distâncias, para outras áreas do trato gastrointestinal, tais como sinais do estômago que causam a evacuação do cólon (o *reflexo gastrocólico*), sinais do cólon e do intestino delgado para inibir a motilidade e a secreção do estômago (os *reflexos enterogástricos*) e reflexos do cólon para inibir o esvaziamento de conteúdos do íleo para o cólon (o *reflexo colonoileal*).
3. *Reflexos do intestino para a medula ou para o tronco cerebral e que voltam para o trato gastrointestinal*. Esses incluem, especialmente, (1) reflexos do estômago e do duodeno para o tronco cerebral, que retornam ao estômago — por meio dos nervos vagos — para controlar a atividade motora e secretória gástrica; (2) reflexos de dor que causam inibição geral de todo o trato gastrointestinal; e (3) reflexos de defecação que passam desde o cólon e o reto para a medula espinal e, então, retornam, produzindo as poderosas contrações colônicas, retais e abdominais, necessárias à defecação (os reflexos da defecação).

CONTROLE HORMONAL DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL

Os hormônios gastrointestinais são liberados na circulação porta e exercem as ações fisiológicas em células-alvo, com receptores específicos para o hormônio. Os efeitos dos hormônios persistem mesmo depois de todas as conexões nervosas entre o local de liberação e o local de ação terem sido interrompidas. A **Tabela 63-1** descreve as ações de cada hormônio gastrointestinal, assim como o

estímulo para a secreção e os sítios em que a secreção ocorre.

No Capítulo 65, vamos discutir a extrema importância de diversos hormônios no controle da secreção gastrointestinal. Muitos desses hormônios também afetam a motilidade em algumas partes do trato gastrointestinal. Embora os efeitos sobre a motilidade sejam, em geral, menos importantes do que os efeitos secretórios dos hormônios, nos seguintes parágrafos descrevem-se alguns dos mais importantes.

A *gastrina* é secretada pelas células "G" do *antro do estômago* em resposta aos estímulos associados à ingestão de refeição, tais como a distensão do estômago, os produtos da digestão das proteínas e o *peptídeo liberador de gastrina*, que é liberado pelos nervos da mucosa gástrica, durante a estimulação vagal. As ações primárias da gastrina são (1) *estimulação da secreção gástrica de ácido*; e (2) *estimulação do crescimento da mucosa gástrica*.

A *colecistocinina* (CCK) é secretada pelas células "I" da *mucosa do duodeno e do jejuno*, em especial em resposta aos produtos da digestão de gordura, ácidos graxos e monoglicerídeos nos conteúdos intestinais. Esse hormônio contrai, fortemente, a vesícula biliar, expelindo bile para o intestino delgado, onde a bile tem funções importantes, na emulsificação de substâncias lipídicas, permitindo sua digestão e absorção. A CCK também inibe, ainda que moderadamente, a contração do estômago. Assim, ao mesmo tempo em que esse hormônio causa o esvaziamento da vesícula biliar, retarda a saída do alimento no estômago, assegurando tempo adequado para a digestão de gorduras no trato intestinal superior. A CCK também inibe o apetite para evitar excessos durante as refeições, estimulando as fibras nervosas sensoriais aferentes no duodeno; essas fibras, por sua vez, mandam sinais por meio do nervo vago para inibir os centros de alimentação no cérebro, como discutido no Capítulo 72.

A *secretina,* o primeiro hormônio gastrointestinal descoberto é secretada pelas células "S" da *mucosa do duodeno*, em resposta ao conteúdo gástrico ácido que é transferido do estômago ao duodeno pelo piloro. A secretina tem pequeno efeito na motilidade do trato gastrointestinal e promove a secreção pancreática de bicarbonato que, por sua vez, contribui para a neutralização do ácido no intestino delgado.

O *peptídeo insulinotrópico dependente da glicose* (também chamado *peptídeo inibidor gástrico* [GIP]) é secretado pela *mucosa do intestino delgado superior*, principalmente, em resposta a ácidos graxos e aminoácidos, mas, em menor extensão, em resposta aos carboidratos. Exerce efeito moderado na diminuição da atividade motora do estômago e, assim, retarda o esvaziamento do conteúdo gástrico no duodeno, quando o intestino delgado superior já está sobrecarregado com produtos alimentares. O peptídeo insulinotrópico dependente da glicose, em níveis sanguíneos até inferiores aos necessários para inibir a motilidade gástrica, também estimula a secreção de insulina.

A *motilina* é secretada pelo estômago e pelo *duodeno superior* durante o jejum, e sua única função conhecida é a de *aumentar a motilidade gastrointestinal*. A motilina é liberada, ciclicamente, e

estimula as ondas da motilidade gastrointestinal denominadas *complexos mioelétricos interdigestivos* que se propagam pelo estômago e pelo intestino delgado a cada 90 minutos na pessoa em jejum. A secreção de motilina é inibida, após a digestão, por mecanismos que ainda não estão totalmente esclarecidos.

Tabela 63-1 Ações, Estímulos para Secreção e Sítio de Secreção dos Hormônios Gastrointestinais

Hormônio	Estímulos para Secreção	Locais de Secreção	Ações
Gastrina	Proteína Distensão Nervo *(Ácido inibe liberação)*	Células G do antro, duodeno e jejuno	Estimula Secreção de ácido gástrico Crescimento da mucosa
Colecistocinina	Proteína Gordura Ácido	Células I do duodeno, jejuno e íleo	Estimula Secreção de enzima pancreática Secreção de bicarbonato pancreático Contração da vesícula biliar Crescimento do pâncreas exócrino Inibe Esvaziamento gástrico
Secretina	Ácido Gordura	Células S do duodeno, jejuno e íleo	Estimula Secreção de pepsina Secreção de bicarbonato pancreático Secreção de bicarbonato biliar Crescimento de pâncreas exócrino Inibe Secreção de ácido gástrico
Peptídeo inibidor gástrico	Proteína Gordura Carboidrato	Células K do duodeno e jejuno	Estimula Liberação de insulina Inibe Secreção de ácido gástrico
Motilina	Gordura Ácido Nervo	Células M do duodeno e jejuno	Estimula Motilidade gástrica Motilidade intestinal

TIPOS FUNCIONAIS DE MOVIMENTOS NO TRATO GASTROINTESTINAL

No trato gastrointestinal ocorrem dois tipos de movimentos: (1) *movimentos propulsivos*, que fazem com que o alimento percorra o trato com velocidade apropriada para que ocorram a digestão e a absorção; e (2) *movimentos de mistura*, que mantêm os conteúdos intestinais bem misturados todo o tempo.

MOVIMENTOS PROPULSIVOS — PERISTALTISMO

O movimento propulsivo básico do trato gastrointestinal é o *peristaltismo*, ilustrado na **Figura 63-5**. Um anel contrátil, ao redor do intestino, surge em um ponto e se move para adiante; segundo um mecanismo análogo a se colocar os dedos ao redor de um tubo fino distendido, apertar o tubo e

escorregar os dedos para diante. Qualquer material à frente do anel contrátil é movido para diante.

O peristaltismo é propriedade inerente a muitos tubos de músculo liso sincicial; a estimulação em qualquer ponto do intestino pode fazer com que um anel contrátil surja na musculatura circular, e esse anel então percorre o intestino. (Peristaltismo também ocorre nos ductos biliares, nos ductos glandulares, nos ureteres e em muitos tubos de músculos lisos do corpo.)

O estímulo usual do peristaltismo intestinal é a *distensão do trato gastrointestinal*. Isto é, se grande quantidade de alimento se acumula em qualquer ponto do intestino, a distensão da parede estimula o sistema nervoso entérico a provocar a contração da parede 2 a 3 centímetros atrás desse ponto, o que faz surgir um anel contrátil que inicia o movimento peristáltico. Outros estímulos que podem deflagrar o peristaltismo incluem a irritação química ou física do revestimento epitelial do intestino. Além disso, intensos sinais nervosos parassimpáticos para o intestino provocarão forte peristaltismo.

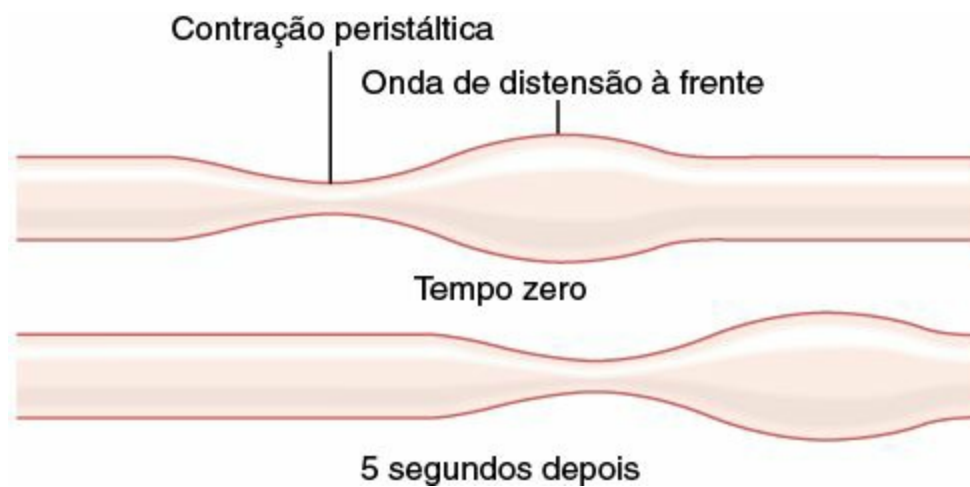



Figura 63-5. Peristaltismo.

Função do Plexo Mioentérico no Peristaltismo. O peristaltismo é apenas fraco ou não ocorre nas regiões do trato gastrointestinal em que exista ausência congênita do plexo mioentérico. Também fica bastante deprimido ou completamente bloqueado em todo o intestino, quando a pessoa é tratada com atropina para bloquear a ação dos terminais nervosos colinérgicos do plexo mioentérico. Portanto, o peristaltismo *efetivo* requer o plexo mioentérico ativo.

As Ondas Peristálticas Movem-se na Direção do Ânus com o Relaxamento Receptivo a Jusante: "Lei do Intestino". Teoricamente, o peristaltismo pode ocorrer em ambas as direções a partir do ponto estimulado, mas normalmente cessa com rapidez (na direção da boca) e mantém-se por distância considerável na direção do ânus. A causa exata dessa transmissão direcional do peristaltismo não é conhecida, embora seja provável que resulte, essencialmente, do fato de que o próprio plexo mioentérico seja "polarizado" na direção anal, o que pode ser explicado pelo que se segue.

Quando um segmento do trato intestinal é excitado pela distensão e, assim, inicia o peristaltismo, o anel contrátil que causa o peristaltismo normalmente começa no lado oral do segmento distendido e move-se para diante, para o segmento distendido, empurrando o conteúdo intestinal na direção anal por 5 a 10 centímetros antes de cessar. Ao mesmo tempo, o intestino às vezes relaxa vários centímetros adiante, na direção do ânus, o que é chamado "relaxamento receptivo", permitindo que o alimento seja impulsionado mais facilmente na direção anal do que na direção oral.

Esse padrão complexo não ocorre na ausência do plexo mioentérico. Portanto, o padrão é denominado *reflexo mioentérico* ou *reflexo peristáltico*. O reflexo peristáltico e a direção anal do movimento do peristaltismo constituem a chamada "lei do intestino".

MOVIMENTOS DE MISTURA

Os movimentos de mistura diferem nas várias partes do trato alimentar. Em algumas áreas, as próprias contrações peristálticas causam a maior parte da mistura, o que é especialmente verdadeiro quando a progressão dos conteúdos intestinais é bloqueada por esfíncter, de maneira que a onda peristáltica possa, então, apenas agitar os conteúdos intestinais, em vez de impulsioná-los para frente. Em outros momentos, *contrações constritivas intermitentes locais* ocorrem em regiões separadas por poucos centímetros da parede intestinal. Essas constrições geralmente duram apenas de 5 a 30 segundos; então, novas constrições ocorrem em outros pontos no intestino, "triturando" e "separando" os conteúdos aqui e ali. Os movimentos peristálticos e constritivos são modificados em diferentes partes do trato gastrointestinal para propulsão e mistura adequadas, como é discutido para cada porção do trato no Capítulo 64.

FLUXO SANGUÍNEO GASTROINTESTINAL — "CIRCULAÇÃO ESPLÂNCNICA"

Os vasos sanguíneos do sistema gastrointestinal fazem parte de sistema mais extenso, denominado *circulação esplâncnica*, mostrado na **Figura 63-6**. Essa circulação inclui o fluxo sanguíneo pelo próprio intestino e os fluxos sanguíneos por baço, pâncreas e fígado. O plano desse sistema é tal que todo o sangue que passa por intestino, baço e pâncreas flui, imediatamente, para o fígado por meio da *veia porta*. No fígado, o sangue passa por milhões de diminutos *sinusoides hepáticos* e, finalmente, deixa o órgão por meio das *veias hepáticas,* que desembocam na veia cava da circulação geral. Esse fluxo de sangue pelo fígado, antes de retornar à veia cava, permite que as *células reticuloendoteliais*, revestindo os sinusoides hepáticos, removam bactérias e outras partículas que poderiam entrar na circulação sanguínea do trato gastrointestinal, evitando assim, o transporte direto de agentes potencialmente prejudiciais para o restante do corpo.

Os *nutrientes não lipídicos e hidrossolúveis*, absorvidos no intestino (como carboidratos e proteínas), são transportados no sangue venoso da veia porta para os mesmos sinusoides hepáticos. Aqui, as células reticuloendoteliais e as células principais do parênquima do fígado, as *células hepáticas*, absorvem e armazenam temporariamente metade a três quartos dos nutrientes. Inclusive, grande parte do processamento químico intermediário desses nutrientes ocorre nas células hepáticas. Discutiremos essas funções nutricionais do fígado nos Capítulos 68 a 72. Quase todas as *gorduras* absorvidas pelo trato intestinal *não são transportadas no sangue porta,* mas, sim, pelo sistema linfático intestinal e, então, são levadas ao sangue circulante sistêmico por meio do *ducto torácico*, sem passar pelo fígado.

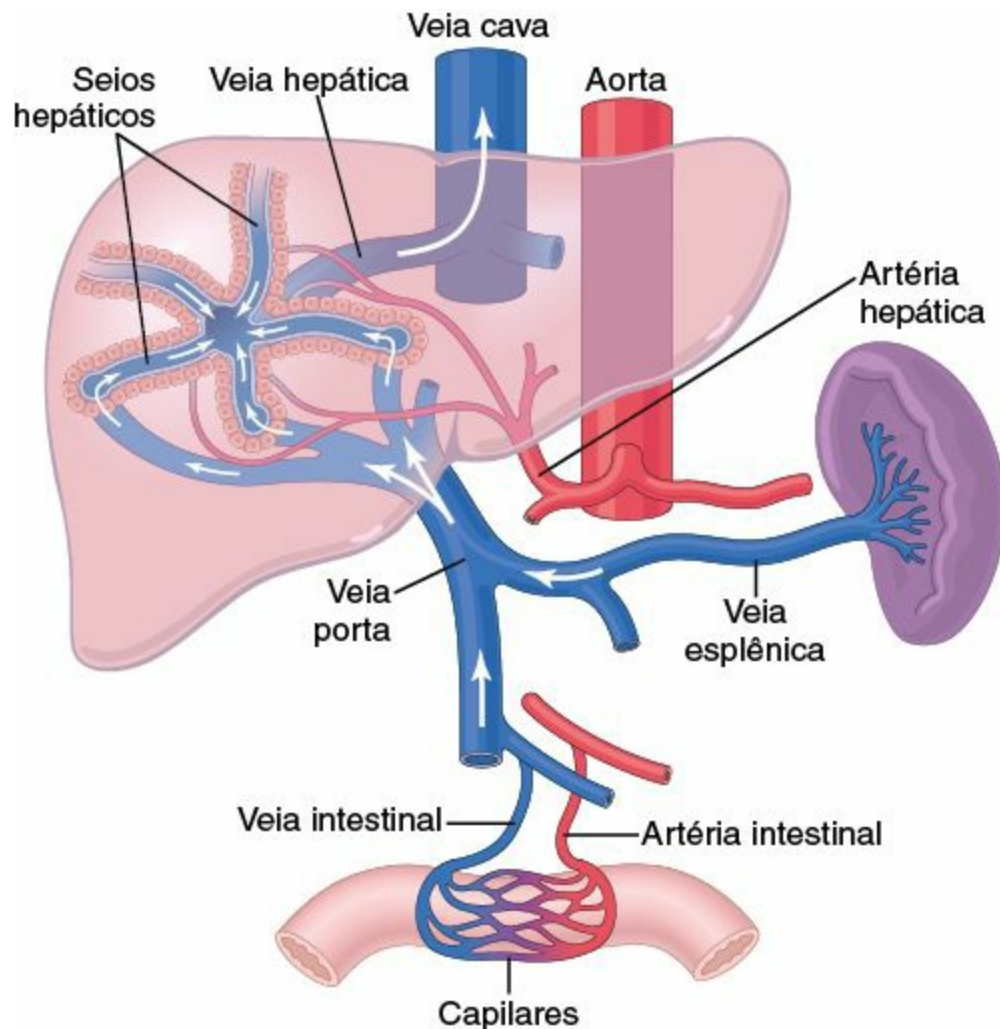



Figura 63-6. Circulação esplâncnica.

ANATOMIA DO APORTE DE SANGUE GASTROINTESTINAL

A **Figura 63-7** mostra o plano geral da circulação de sangue arterial no intestino, incluindo as artérias mesentérica superior e mesentérica inferior, que suprem as paredes dos intestinos delgado e grosso, por meio de sistema arterial arqueado. A artéria celíaca, que supre de sangue o estômago, não está mostrada na figura.

Ao entrar na parede do intestino, as artérias se ramificam, e artérias menores percorrem em ambas as direções o perímetro do intestino. As extremidades dessas artérias convergem no lado diametralmente oposto ao da artéria maior de que se originaram. Dessas artérias perimetrais, artérias ainda menores penetram na parede intestinal, espalhando-se (1) pelos feixes musculares; (2) pelas vilosidades intestinais; e (3) pelos vasos submucosos, sob o epitélio, servindo às funções secretoras e absortivas do intestino.

A **Figura 63-8** mostra a organização especial do fluxo sanguíneo em uma vilosidade intestinal, incluindo pequena arteríola e vênula interconectadas por sistema de múltiplas alças capilares. As paredes das arteríolas são muito musculosas e muito ativas no controle do fluxo sanguíneo para o vilo.

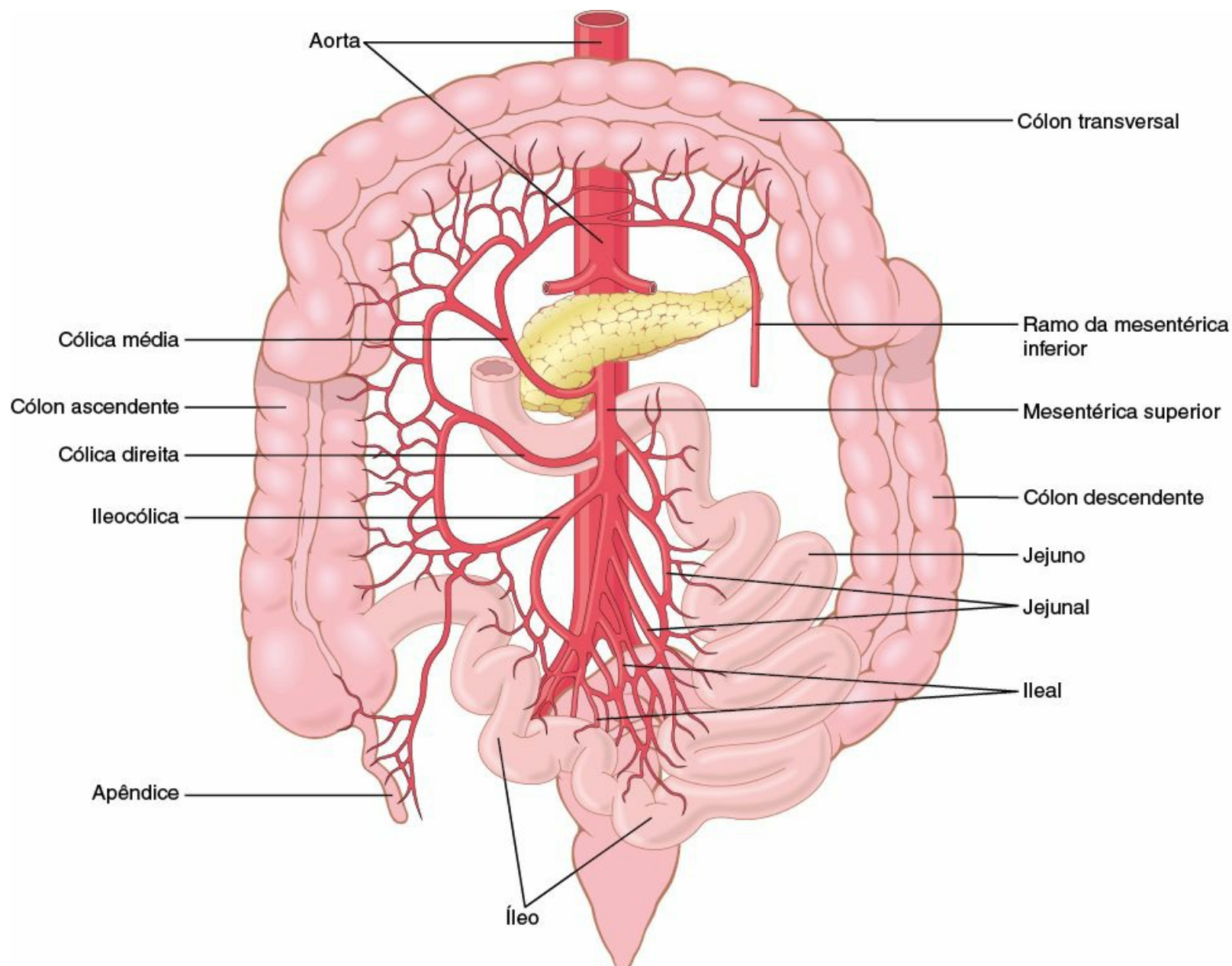



Figura 63-7. Suprimento de sangue arterial para os intestinos através da rede mesentérica.

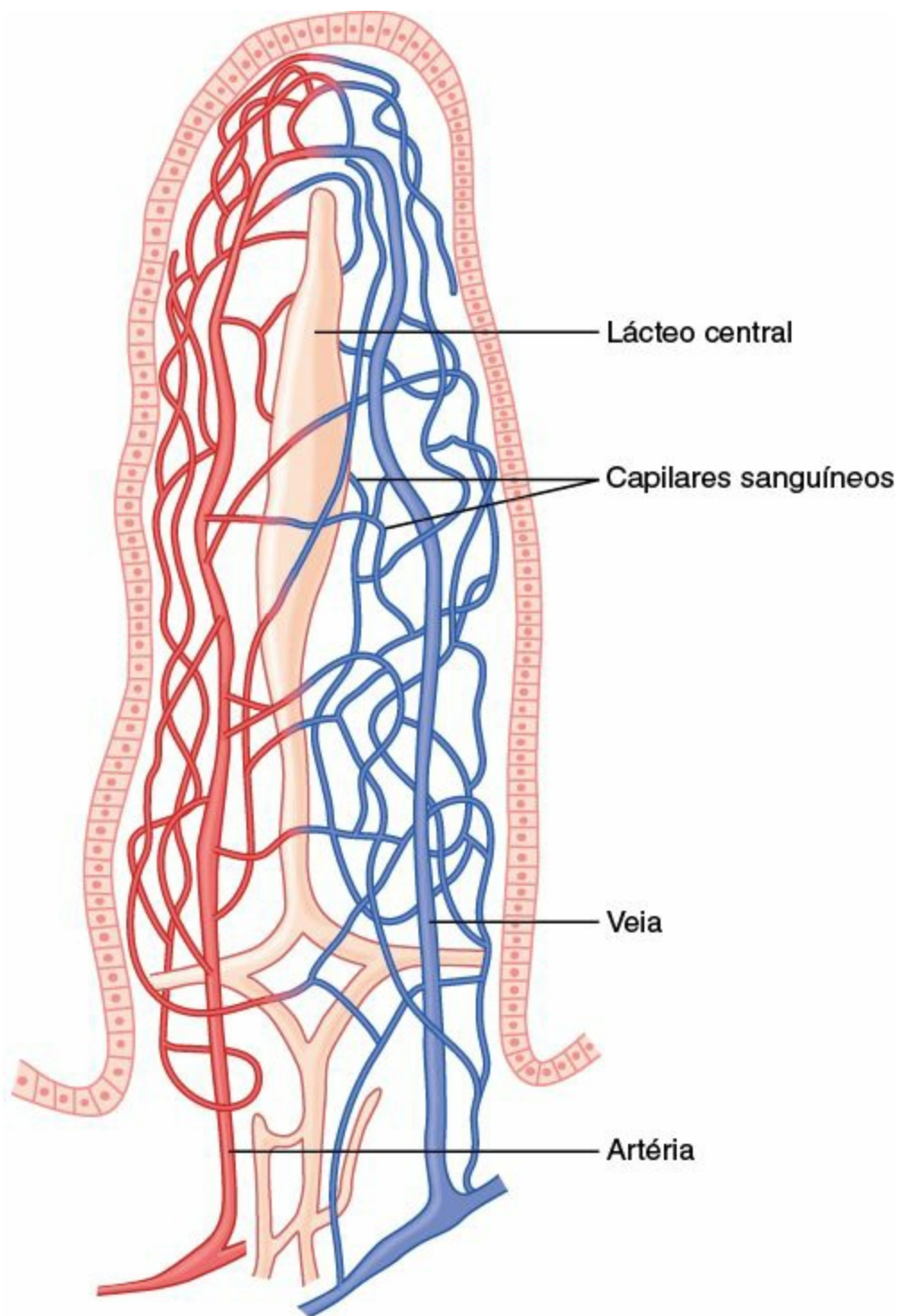



Figura 63-8. Microvasculatura do vilo, mostrando um arranjo em contracorrente do fluxo sanguíneo nas artérias e nas vênulas.

EFEITO DA ATIVIDADE INTESTINAL E FATORES METABÓLICOS NO FLUXO SANGUÍNEO GASTROINTESTINAL

Sob condições normais, o fluxo sanguíneo, em cada área do trato gastrointestinal, bem como em cada camada da parede intestinal, está diretamente relacionado ao nível local de atividade. Por exemplo, durante a absorção ativa dos nutrientes, o fluxo sanguíneo pelas vilosidades e nas regiões adjacentes da submucosa aumenta por cerca de oito vezes. Da mesma maneira, o fluxo sanguíneo, nas camadas musculares da parede intestinal aumenta com atividade motora mais intensa no intestino. Por

exemplo, depois de refeição, a atividade motora, a atividade secretória e a atividade absortiva aumentam; então, o fluxo de sangue aumenta bastante, mas depois diminui para os valores de repouso no período seguinte de 2 a 4 horas.

Possíveis Causas do Aumento do Fluxo Sanguíneo Durante a Atividade Gastrointestinal. Embora a causa ou as causas precisas do aumento do fluxo sanguíneo durante a atividade gastrointestinal intensa ainda sejam obscuras, alguns fatores são conhecidos.

Primeiro, várias substâncias vasodilatadoras são liberadas pela mucosa do trato intestinal, durante o processo digestivo. A maioria dessas substâncias é hormônio peptídico, como *colecistocinina, peptídeo vasoativo intestinal, gastrina* e *secretina*. Esses mesmos hormônios controlam atividades motoras e secretórias específicas do intestino, como discutido nos Capítulos 64 e 65.

Em segundo lugar, algumas das glândulas gastrointestinais também liberam na parede intestinal duas cininas, *calidina* e *bradicinina*, ao mesmo tempo em que secretam outras substâncias no lúmen. Essas cininas são potentes vasodilatadores que se supõe causarem grande parte da vasodilatação intensa, que ocorre na mucosa, simultaneamente com a secreção.

Em terceiro lugar, a *redução da concentração de oxigênio* na parede intestinal pode aumentar o fluxo de sangue intestinal por 50% a 100%; assim, a intensidade metabólica mais intensa da mucosa e da parede intestinal, durante a atividade intestinal, provavelmente diminui a concentração de -oxigênio o suficiente para provocar grande parte da vasodilatação. A diminuição do oxigênio pode ainda quadruplicar a concentração de *adenosina*, vasodilatador bem conhecido que poderia ser responsável por grande parte do aumento do fluxo.

Dessa forma, o aumento do fluxo sanguíneo, durante a fase de atividade gastrointestinal intensa, é provavelmente a combinação de muitos dos fatores mencionados antes, aliados e outros ainda por descobrir.

Fluxo Sanguíneo em "Contracorrente" nas Vilosidades. Observe, na **Figura 63-8**, que o fluxo arterial entra no vilo e o fluxo venoso sai dele, correm em direções opostas, e que os vasos são paralelos e próximos. Devido a essa disposição vascular, grande parte do oxigênio sanguíneo se difunde das arteríolas diretamente para as vênulas adjacentes, sem passar pelas extremidades dos vilos. Até 80% do oxigênio podem passar por esse atalho e assim não servirão às funções metabólicas locais dos vilos. O leitor reconhecerá que esse tipo de mecanismo de contracorrente nas vilosidades é análogo ao mecanismo de contracorrente nos vasos retos da medula renal, discutido em detalhes noCapítulo 29.

Em condições normais, esse desvio do oxigênio das arteríolas para as vênulas não é lesivo às vilosidades, mas em condições patológicas, nas quais o fluxo sanguíneo para o intestino fica bastante comprometido como, por exemplo, no choque circulatório; o déficit de oxigênio nas pontas das

vilosidades pode ser de tal monta que as pontas ou até mesmo todas as vilosidades podem ter morte isquêmica e desintegrar-se. Portanto, por essas e outras razões, em muitas doenças gastrointestinais, as vilosidades ficam seriamente comprometidas, o que leva à grande diminuição da capacidade absortiva intestinal.

CONTROLE NERVOSO DO FLUXO SANGUÍNEO GASTROINTESTINAL

A estimulação dos nervos parassimpáticos para o *estômago* e o *cólon distal* aumenta o fluxo sanguíneo local, ao mesmo tempo em que aumenta a secreção glandular. É provável que esse aumento do fluxo seja consequência da maior atividade glandular e não efeito direto da estimulação nervosa.

Por outro lado, a estimulação simpática tem efeito direto em essencialmente todo o trato gastrointestinal, causando vasoconstrição intensa das arteríolas com grande redução do fluxo sanguíneo. Depois de poucos minutos de vasoconstrição, o fluxo, em geral, retorna a valores próximos dos normais por meio do mecanismo denominado "escape autorregulatório". Isto é, os mecanismos vasodilatadores metabólicos locais, provocados pela isquemia, predominam sobre a vasoconstrição simpática e dilatam as arteríolas, com retorno do fluxo sanguíneo nutriente, necessário às glândulas e à musculatura gastrointestinal.

A Importância da Redução Nervosa do Fluxo Sanguíneo Gastrointestinal Quando Outras Partes do Corpo Necessitam de Fluxo Sanguíneo Extra. Uma das principais utilidades adaptativas da vasoconstrição simpática no intestino é permitir a interrupção do fluxo sanguíneo gastrointestinal e esplâncnico por breves períodos de tempo, durante o exercício pesado, quando o coração e os músculos esqueléticos necessitam de maior fluxo. Além disso, no choque circulatório, quando todos os tecidos vitais do corpo estão em risco de morte celular, por ausência de fluxo sanguíneo — especialmente, o cérebro e o coração —, a estimulação simpática pode reduzir em muito o fluxo sanguíneo esplâncnico por algumas horas.

A estimulação simpática também promove forte vasoconstrição das *veias intestinais* e *mesentéricas* de grande calibre. Essa vasoconstrição diminui o volume de sangue nessas veias e desloca, assim, grande quantidade de sangue para outras partes da circulação. No choque hemorrágico ou em outros estados de baixo volume de sangue, esse mecanismo pode fornecer de 200 a 400 mililitros de sangue extra para manter a circulação sistêmica.

Bibliografia

Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. News Physiol Sci 19:27, 2004.

Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP: Extrinsic primary afferent signalling in the gut. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:286, 2013.

Campbell JE, Drucker DJ: Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. Cell Metab 17:819, 2013.

Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al: Hormonal signaling in the gut. J Biol Chem 289:11642, 2014.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2009.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R: New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:206, 2013.

Lake JI, Heuckeroth RO: Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 305:G1, 2013.

Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. News Physiol Sci 16:138, 2001.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM: Development and developmental disorders of the enteric nervous system. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 10:43, 2013.

Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 283:G1217, 2002.

Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:633, 2012.

Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. Gastroenterology 135:20, 2008.

CAPÍTULO 64

Propulsão e Mistura dos Alimentos no Trato Alimentar

O tempo que os alimentos permanecem em cada parte do trato alimentar é importante para que possam ser processados adequadamente. Além disso, é preciso ser feita a mistura apropriada. Como as exigências de mistura e de propulsão são bastante diferentes, em cada estágio do processamento, múltiplos mecanismos de *feedback* automáticos, nervosos e hormonais, controlam a duração de cada um deles, para que ocorram de modo adequado, nem com rapidez demasiada, nem com excessiva lentidão.

Este Capítulo discute esses movimentos, especialmente os mecanismos automáticos desse controle.

INGESTÃO DE ALIMENTOS

A quantidade de alimento que a pessoa ingere é determinada, em grande parte, pelo desejo por alimento chamado *fome*. O tipo de alimento que a pessoa prefere é determinado pelo *apetite*. Esses mecanismos são, em si, sistemas reguladores automáticos, extremamente importantes para manter o suprimento nutricional adequado para o corpo e são discutidos no Capítulo 72, em relação à nutrição do corpo. Essa discussão da ingestão alimentar se limita aos mecanismos da ingestão, especialmente *mastigação* e *deglutição*.

MASTIGAÇÃO

Os dentes são adaptados, engenhosamente, para a mastigação. Os anteriores (incisivos) possibilitam a ação de cortar, e os posteriores (molares), ação de trituração. Todos os músculos da mandíbula, em conjunto, conseguem aproximar os dentes com força de até 25 kg nos incisivos e 91 kg nos molares.

A maioria dos músculos da mastigação é inervada pelo ramo motor do quinto nervo craniano, e o processo de mastigação é controlado por núcleos no tronco encefálico. A estimulação de áreas reticulares específicas, nos centros do paladar do tronco cerebral, causa movimentos de mastigação rítmicos. Além disso, a estimulação de áreas no hipotálamo, na amígdala e até mesmo no córtex cerebral, próxima às áreas sensoriais do paladar e do olfato, muitas vezes, pode causar mastigação.

Grande parte do processo de mastigação é ocasionada pelo *reflexo de mastigação*. A presença de bolo de alimento na boca, primeiro, desencadeia a inibição reflexa dos músculos da mastigação, permitindo que a mandíbula inferior se abaixe. Isso, por sua vez, inicia reflexo de estiramento dos músculos mandibulares que leva à contração *reflexa*. Essa ação automaticamente eleva a mandíbula, causando o cerramento dos dentes, mas também comprime o bolo, de novo, contra as paredes da cavidade bucal, o que inibe mais uma vez os músculos mandibulares, permitindo que a mandíbula desça e suba mais uma vez. Esse processo é repetido continuamente.

A mastigação é importante para a digestão de todos os alimentos, mas especialmente importante para a maioria das frutas e dos vegetais crus, com membranas de celulose indigeríveis ao redor das porções nutrientes, que precisam ser rompidas para que o alimento possa ser digerido. Por outro lado, a mastigação ajuda na digestão dos alimentos por outra razão simples: *as enzimas digestivas só agem nas superfícies das partículas de alimentos*; portanto, a intensidade da digestão depende da área de superfície total, exposta às secreções digestivas. Além disso, triturar o alimento, em partículas bem pequenas, previne escoriação do trato gastrointestinal e facilita o transporte do alimento, do estômago ao intestino delgado e para os sucessivos segmentos do intestino.

DEGLUTIÇÃO

A deglutição é um mecanismo complicado, principalmente porque a faringe serve tanto à respiração como à deglutição. A faringe se converte por apenas alguns segundos em trato de propulsão alimentar. É particularmente importante que a respiração não seja comprometida pela deglutição.

Em termos gerais, a deglutição pode ser dividida em (1) um *estágio voluntário*, que inicia o processo de deglutição; (2) um *estágio faríngeo*, que é involuntário, correspondente à passagem do alimento pela faringe até o esôfago; e (3) um *estágio esofágico*, outra fase involuntária que transporta o alimento da faringe ao estômago.

Estágio Voluntário da Deglutição. Quando o alimento está pronto para ser deglutido, ele é "voluntariamente" comprimido e empurrado para trás, em direção à faringe, pela pressão da língua

para cima e para trás contra o palato, como mostrado na **Figura 64-1**. A partir daí, a deglutição passa a ser um processo inteiramente — ou quase inteiramente — automático e que, nas condições normais, não pode ser interrompido.

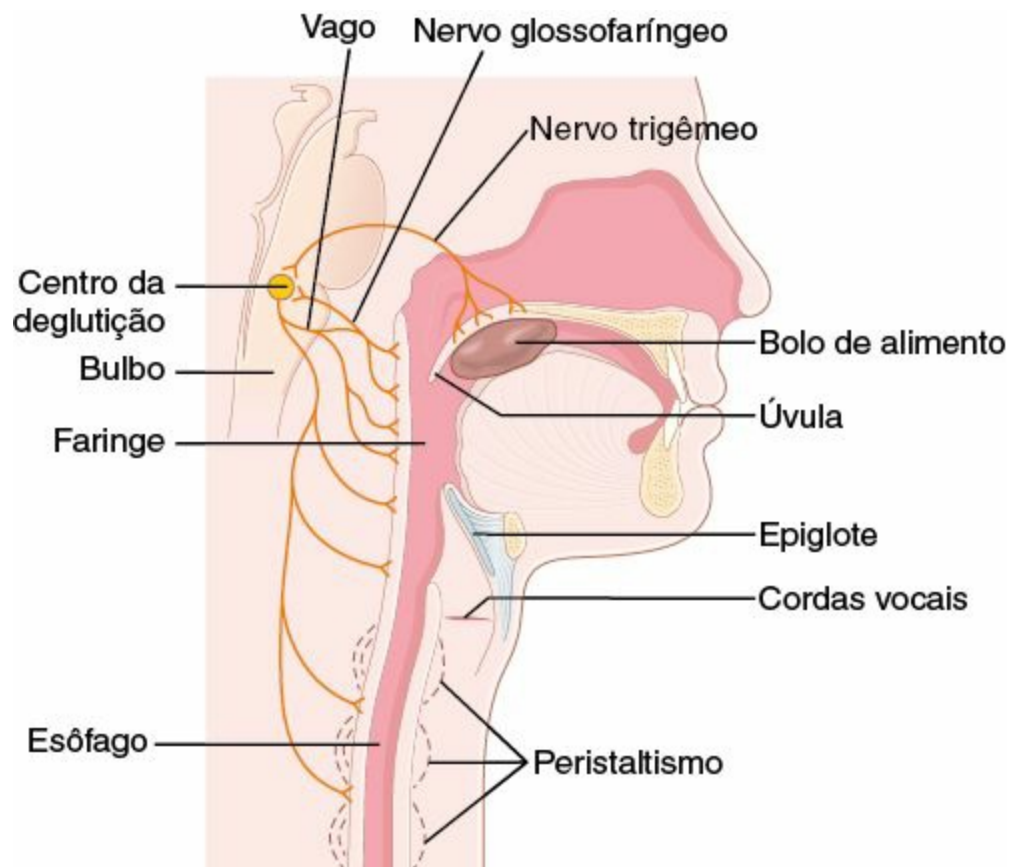



Figura 64-1. Mecanismo de deglutição.

Estágio Faríngeo Involuntário da Deglutição. O bolo de alimento, ao atingir a parte posterior da cavidade bucal e a faringe, estimula as *áreas de receptores epiteliais da deglutição* ao redor da abertura da faringe, especialmente nos pilares tonsilares e seus impulsos passam para o tronco encefálico, onde iniciam uma série de contrações musculares faríngeas automáticas, como se segue:

1. O palato mole é empurrado para cima, de maneira a fechar a parte posterior da cavidade nasal, evitando o refluxo do alimento.
2. As pregas palatofaríngeas em cada lado da faringe são empurradas medialmente de forma a se aproximarem. Dessa forma, essas pregas formam fenda sagital, por onde o alimento deverá passar para a parte posterior da faringe. Essa fenda desempenha ação seletiva, permitindo que o alimento suficientemente mastigado passe com facilidade. Esse estágio da deglutição dura menos de 1 segundo, e qualquer objeto grande normalmente é impedido de passar para o esôfago.
3. As cordas vocais da laringe se aproximam vigorosamente, e a laringe é puxada, para cima e para frente, pelos músculos do pescoço. Essas ações, combinadas com a presença de ligamentos que impedem o movimento para cima da epiglote, fazem com que a epiglote se mova para trás, na direção da abertura da laringe. O conjunto desses efeitos impede a passagem do alimento para o

nariz e para a traqueia. De grande importância é a vigorosa justaposição das cordas vocais, mas a epiglote ajuda a evitar que o alimento chegue até elas. A destruição das cordas vocais ou dos músculos que as aproximam pode causar engasgo.

4. O movimento para cima da laringe também puxa e dilata a abertura do esôfago. Ao mesmo tempo, os 3 a 4 centímetros superiores da parede muscular esofágica, referidos como *esfíncter esofágico superior* (também conhecido como *esfíncter faringoesofágico*) se relaxam. Então, o alimento se move livre e facilmente da faringe posterior para o esôfago superior. Entre as deglutições, esse esfíncter permanece fortemente contraído, evitando a entrada de ar no esôfago durante a respiração. O movimento para cima da laringe também eleva a glote afastando-a do fluxo principal de alimento, de maneira que este passe nos lados da epiglote em vez de ao longo da sua superfície; essa ação confere uma proteção adicional contra a entrada de alimento na traqueia.
5. Quando a laringe é elevada e o esfíncter faringoesofágico relaxado, toda a parede muscular da faringe se contrai, iniciando na parte superior e, então, a contração progredindo para baixo nas áreas medial e inferior da faringe, o que impulsiona o alimento por peristaltismo para o esôfago.

Resumindo os mecanismos do estágio faríngeo da deglutição: a traqueia se fecha, o esôfago se abre, e a onda peristáltica rápida, iniciada pelo sistema nervoso da faringe, força o bolo de alimento para a parte superior do esôfago; o processo todo dura menos de 2 segundos.

Iniciação Nervosa do Estágio Faríngeo da Deglutição. As áreas táteis da parte posterior da boca e da faringe, mais sensíveis para a iniciação do estágio faríngeo da deglutição, situam-se em um anel ao redor da abertura da faringe com a maior sensibilidade nos pilares tonsilares. Os impulsos são transmitidos dessas áreas pelas porções sensoriais dos nervos trigêmeo e glossofaríngeo para o bulbo, pelo *trato solitário* ou por nervos intimamente associados a ele, que recebe essencialmente todos os impulsos sensoriais da boca.

Os estágios sucessivos do processo de deglutição são, então, automaticamente desencadeados em sequência ordenada por áreas neuronais da substância reticular do bulbo e das porções inferiores da ponte. A sequência do reflexo da deglutição é a mesma de uma deglutição para a seguinte, e a duração do ciclo completo também permanece constante de uma deglutição para a próxima. As áreas no bulbo e na ponte inferior que controlam a deglutição são chamadas coletivamente *deglutição* ou *centro da deglutição*.

Os impulsos motores do centro da deglutição para a faringe e para a parte superior do esôfago que causam a deglutição são transmitidos pelo quinto, nono, décimo e décimo segundo nervos cranianos e, mesmo, por alguns dos nervos cervicais superiores.

Em suma, o estágio faríngeo da deglutição é essencialmente ato reflexo, quase sempre iniciado pelo movimento voluntário do alimento para a parte posterior da boca, que, por sua vez, excita os

receptores sensoriais faríngeos para iniciar a parte involuntária do reflexo da deglutição.

Efeito do Estágio Faríngeo da Deglutição sobre a Respiração. Todo o estágio faríngeo da deglutição normalmente ocorre em menos de 6 segundos, interrompendo, assim, a respiração por apenas fração do ciclo respiratório. O centro da deglutição inibe especificamente o centro respiratório do bulbo durante esse tempo, interrompendo a respiração em qualquer ponto do ciclo para permitir a deglutição. E mesmo quando a pessoa está falando, a deglutição interrompe a respiração por tempo tão curto que mal se percebe.

O Estágio Esofágico da Deglutição Implica Dois Tipos de Peristaltismo. A função primária do esôfago é a de conduzir rapidamente o alimento da faringe para o estômago, e seus movimentos são organizados de modo específico para essa função.

O esôfago normalmente apresenta dois tipos de movimentos peristálticos: *peristaltismo primário* e *peristaltismo secundário*. O peristaltismo primário é, simplesmente, a continuação da onda peristáltica que começa na faringe e se prolonga para o esôfago, durante o estágio faríngeo da deglutição. Essa onda faz o percurso desde a faringe até o estômago em cerca de 8 a 10 segundos. O alimento engolido por pessoa na posição ereta normalmente é levado para a porção inferior do esôfago até mais rápido do que a própria onda peristáltica, em cerca de 5 a 8 segundos, devido ao efeito adicional da gravidade que força o alimento para baixo.

Se a onda peristáltica primária não consegue mover para o estômago todo o alimento que entrou no esôfago, *ondas peristálticas secundárias* resultam da distensão do próprio esôfago pelo alimento retido; essas ondas continuam até o completo esvaziamento do esôfago. As ondas peristálticas secundárias são deflagradas, em parte, por circuitos neurais intrínsecos do sistema nervoso mioentérico e, em parte, por reflexos iniciados na faringe e transmitidos por *fibras vagais aferentes* para o bulbo retornando ao esôfago por *fibras nervosas eferentes vagais* e *glossofaríngeas*.

A musculatura da parede faríngea e do terço superior do esôfago é composta por *músculo estriado*. Portanto, as ondas peristálticas nessas regiões são controladas por impulsos em fibras nervosas motoras de músculos esqueléticos dos nervos glossofaríngeo e vago. Nos dois terços inferiores do esôfago, a musculatura é composta por *músculo liso* e essa porção do esôfago é controlada pelos nervos vagos, que atuam por meio de conexões com o sistema nervoso mioentérico esofágico. Quando os ramos do nervo vago para o esôfago são cortados, o plexo nervoso mioentérico do esôfago fica excitável o suficiente para causar, após vários dias, ondas peristálticas secundárias fortes, mesmo sem o suporte dos reflexos vagais. Portanto, inclusive após a paralisia do reflexo da deglutição no tronco encefálico, alimento introduzido por sonda no esôfago, ainda passa rapidamente para o estômago.

Relaxamento Receptivo do Estômago. Quando a onda peristáltica esofágica se aproxima do

estômago, a onda de relaxamento, transmitida por neurônios inibidores mioentéricos, precede o peristaltismo. Todo o estômago e, em menor extensão, até mesmo o duodeno relaxam quando a onda peristáltica atinge a porção inferior do esôfago e assim se preparam com antecedência para receber o alimento levado pelo esôfago.

Função do Esfíncter Esofágico Inferior (Esfíncter Gastroesofágico). Na porção final do esôfago, cerca de 3 centímetros acima da sua junção com o estômago, o músculo circular esofágico funciona como um largo *esfíncter esofágico inferior*, também denominado *esfíncter gastroesofágico*. Esse esfíncter, nas condições normais, permanece tonicamente contraído, gerando pressão intraluminal no esôfago da ordem de 30 mmHg, em contraste com a porção medial do esôfago que normalmente permanece relaxada. Quando a onda peristáltica da deglutição desce pelo esôfago, ocorre o "relaxamento receptivo" do esfíncter esofágico inferior à frente da onda peristáltica, permitindo a fácil propulsão do alimento deglutido para o estômago. Raramente, o esfíncter não se relaxa de forma satisfatória, resultando na condição denominada *acalasia*. Isso é discutido no Capítulo 67.

As secreções gástricas são muito ácidas, contendo enzimas proteolíticas. A mucosa esofágica, exceto nas porções bem inferiores do esôfago, não é capaz de resistir por muito tempo à ação digestiva das secreções gástricas. Felizmente, a constrição tônica do esfíncter esofágico inferior evita significativo refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago, exceto em circunstâncias anormais.

Prevenção Adicional do Refluxo Esofágico por Mecanismo Semelhante à Válvula da Extremidade Distal do Esôfago. Outro fator que ajuda a evitar o refluxo é o mecanismo semelhante à válvula de curta porção do esôfago, que se estende por pouco até o estômago. O aumento da pressão intra-abdominal projeta nesse ponto o esôfago para o estômago. Assim, esse fechamento do esôfago, como se fosse uma válvula, contribui para evitar que a elevação da pressão intra-abdominal force os conteúdos gástricos de volta ao esôfago. De outra forma, sempre que andássemos, tossíssemos ou respirássemos profundamente, o ácido gástrico poderia refluir para o esôfago.

FUNÇÕES MOTORAS DO ESTÔMAGO

As funções motoras do estômago estão associadas a: (1) armazenamento de grande quantidade de alimento, até que ele possa ser processado no estômago no duodeno e nas demais partes do intestino delgado; (2) misturar esse alimento com secreções gástricas até formar mistura semilíquida denominada *quimo*; (3) esvaziar lentamente o quimo do estômago para o intestino delgado, vazão compatível com a digestão e a absorção adequadas pelo intestino delgado.

A **Figura 64-2** mostra a anatomia básica do estômago. Em termos anatômicos, o estômago

normalmente é dividido em duas partes principais: (1) o *corpo*; e (2) o *antro*. Em termos fisiológicos, ele se divide mais apropriadamente em (1) porção "*oral*", abrangendo cerca dos primeiros dois terços do corpo; e (2) porção "*caudal*", abrangendo o restante do corpo mais o antro.

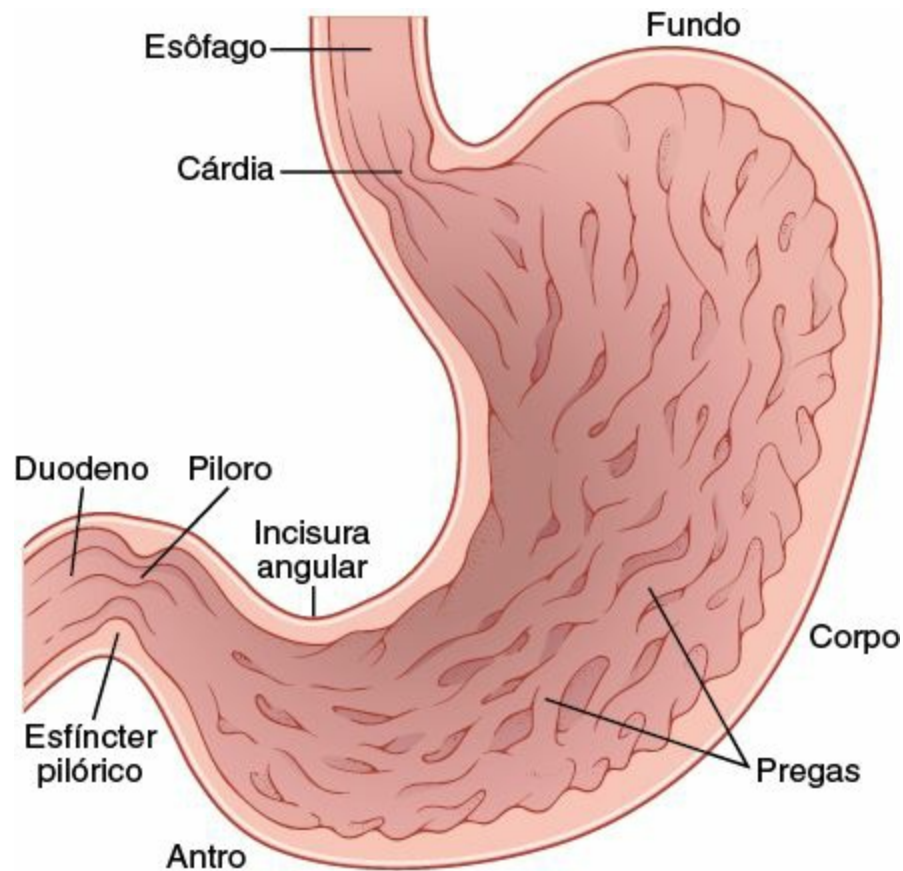



Figura 64-2. Anatomia fisiológica do estômago.

A FUNÇÃO DE ARMAZENAMENTO DO ESTÔMAGO

À medida que o alimento entra no estômago, formam-se círculos concêntricos de alimento na porção oral do estômago; o alimento mais recente fica mais próximo da abertura esofágica e, o alimento mais antigo, mais próximo da parede externa do estômago. Normalmente, quando o alimento distende o estômago, o "reflexo vagovagal" do estômago para o tronco encefálico e de volta para o estômago reduz o tônus da parede muscular do corpo do estômago, de modo que a parede se distende, acomodando mais e mais alimento até o limite, que é de 0,8 a 1,5 litro, no estômago completamente relaxado. A pressão no estômago permanece baixa até esse limite.

MISTURA E PROPULSÃO DO ALIMENTO NO ESTÔMAGO — O RITMO ELÉTRICO BÁSICO DA PAREDE GÁSTRICA

Os sucos digestivos do estômago são secretados pelas *glândulas gástricas* presentes em quase toda a extensão da parede do corpo do estômago, exceto ao longo de faixa estreita na pequena curvatura do órgão. Essas secreções entram imediatamente em contato com a porção do alimento nas

proximidades da mucosa do estômago. Enquanto o alimento estiver no estômago, *ondas constritivas* peristálticas fracas, denominadas *ondas de mistura*, iniciam-se nas porções média a superior da parede gástrica e deslocam-se na direção do antro, uma a cada 15 a 20 segundos. Essas ondas são desencadeadas pelo *ritmo elétrico básico* da parede, discutido no Capítulo 63, consistindo em "ondas elétricas lentas" que ocorrem espontaneamente na parede gástrica. À medida que as ondas constritivas progridem do corpo para o antro, ganham intensidade, algumas ficando extremamente intensas, gerando potente *potencial de ação peristáltica*, formando anéis constritivos que forçam o -conteúdo antral sob pressão cada vez maior na direção do piloro.

Esses anéis constritivos também têm função importante na mistura dos conteúdos gástricos da seguinte maneira: cada vez que uma onda peristáltica percorre a parede antral na direção do piloro, ela comprime o conteúdo alimentar no antro em direção ao piloro. Porém, a abertura do piloro é pequena e apenas alguns mililitros do conteúdo antral são ejetados para o duodeno, a cada onda peristáltica. À medida que cada onda peristáltica se aproxima do piloro, o próprio músculo pilórico muitas vezes se contrai, o que impede ainda mais o esvaziamento pelo piloro. Assim, grande parte do conteúdo antral premido pelo anel peristáltico é lançada de volta na direção do corpo do estômago, e não pelo piloro. Desse modo, o movimento do anel constritivo peristáltico, combinado com essa ação de ejeção retrógrada, denominada "retropulsão", é mecanismo de mistura extremamente importante no estômago.

Quimo. Depois de o alimento no estômago ter sido bem misturado com as secreções gástricas, a mistura que passa para o intestino é denominada *quimo*. O grau de fluidez do quimo que deixa o estômago depende das quantidades relativas dos alimentos, da água e das secreções gástricas e do grau de digestão que ocorreu. A consistência do quimo é de semilíquida a pastosa.

Contrações de Fome. Além das contrações peristálticas que ocorrem quando o alimento está no estômago, outro tipo de contração intensa, denominada *contração de fome*, em geral, ocorre *quando o estômago fica vazio* por várias horas. São contrações peristálticas rítmicas no *corpo* do estômago. Quando as contrações sucessivas ficam extremamente fortes nas condições normais, elas se fundem em contração tetânica que, às vezes, dura por 2 a 3 minutos.

As contrações de fome são mais intensas em indivíduos jovens, sadios, com tônus gastrointestinal elevado, sendo também aumentadas, quando a pessoa apresenta níveis sanguíneos de açúcar abaixo do normal. Quando ocorrem contrações da fome no estômago, a pessoa por vezes sente branda dor epigástrica, denominada *pontadas de fome*. As pontadas de fome, em geral, não são observadas até 12 a 24 horas após a última ingestão de alimento. As pessoas que se encontram em um estado de jejum extremo atingem sua maior intensidade em 3 a 4 dias e, então, gradativamente declinam nos dias subsequentes.

ESVAZIAMENTO DO ESTÔMAGO

O esvaziamento do estômago é promovido por intensas contrações peristálticas no antro gástrico. Ao mesmo tempo, o esvaziamento é reduzido por graus variados de resistência à passagem do quimo pelo piloro.

Contrações Peristálticas Antrais Intensas durante o Esvaziamento Estomacal — "Bomba Pilórica". Na maior parte do tempo, as contrações rítmicas do estômago são fracas e servem para misturar o alimento com as secreções gástricas. Entretanto, por cerca de 20% do tempo em que o alimento está no estômago, as contrações ficam mais intensas, começando na porção média do órgão e progredindo no sentido caudal não mais como fracas contrações de mistura, todavia como constrições peristálticas fortes, formando anéis de constrição que causam o esvaziamento do estômago; essas contrações são peristálticas intensas, constrições anelar muito fortes que promovem o esvaziamento do estômago. À medida que o estômago se esvazia, essas contrações começam cada vez mais proximalmente no corpo do estômago, levando o alimento do corpo do estômago, misturando-o com o quimo no antro. As intensas contrações peristálticas provocam pressões de 50 a 70 centímetros de água, cerca de seis vezes maiores que os valores atingidos nas ondas peristálticas de mistura.

Quando o tônus pilórico é normal, cada intensa onda peristáltica força vários mililitros de quimo para o duodeno. Assim, as ondas peristálticas, além de causarem a mistura no estômago, também promovem a ação de bombeamento, denominada "bomba pilórica".

O Papel do Piloro no Controle do Esvaziamento Gástrico. A abertura distal do estômago é o *piloro*. Aí, a espessura da musculatura circular da parede é 50% a 100% maior do que nas porções anteriores do antro gástrico, e permanece em leve contração tônica quase o tempo todo. Por isso, o músculo circular pilórico é denominado *esfíncter pilórico*.

A despeito da contração tônica normal, o esfíncter pilórico se abre o suficiente para a passagem de água e de outros líquidos do estômago para o duodeno. Por outro lado, a constrição usualmente evita a passagem de partículas de alimentos até terem sido misturadas no quimo para consistência quase líquida. O grau de constrição do piloro aumenta ou diminui sob a influência de sinais nervosos e hormonais, tanto do estômago como do duodeno.

REGULAÇÃO DO ESVAZIAMENTO GÁSTRICO

A velocidade/intensidade com que o estômago se esvazia é regulada por sinais tanto do estômago como do duodeno. Entretanto, os sinais do duodeno são bem mais potentes, controlando o esvaziamento do quimo para o duodeno com intensidade não superior à que o quimo pode ser

digerido e absorvido no intestino delgado.

Fatores Gástricos que Promovem o Esvaziamento

Efeito do Volume Gástrico de Alimento no Ritmo de Esvaziamento. Volume de alimentos maior promove maior esvaziamento gástrico. Porém, esse esvaziamento maior não ocorre pelas razões esperadas. Não é o aumento da pressão de armazenamento dos alimentos no estômago que causa maior esvaziamento, porque na faixa normal de volume o aumento do volume não aumenta muito a pressão. Ocorre que a dilatação da parede gástrica desencadeia reflexos mioentéricos locais que acentuam bastante a atividade da bomba pilórica e, ao mesmo tempo, inibem o piloro.

Efeito do Hormônio Gastrina sobre o Esvaziamento Gástrico. No Capítulo 65, discutiremos como a distensão da parede gástrica e a presença de determinados tipos de alimentos no estômago — particularmente, produtos da digestão da carne — provocam a liberação pelas *células G* do hormônio chamado *gastrina* pela mucosa antral. Esse hormônio tem efeitos potentes sobre a secreção de suco gástrico muito ácido pelas glândulas gástricas. A gastrina tem ainda efeitos estimulantes brandos a moderados sobre as funções motoras do corpo do estômago. O mais importante, a gastrina parece intensificar a atividade da bomba pilórica. Assim, é muito provável que também promova o esvaziamento gástrico.

Fatores Duodenais Poderosos que Inibem o Esvaziamento Gástrico

Efeito Inibitório dos Reflexos Nervosos Enterogástricos de Origem Duodenal. Quando o quimo entra no duodeno, são desencadeados múltiplos reflexos nervosos com origem na parede duodenal. Eles voltam para o estômago e retardam ou, mesmo, interrompem o esvaziamento gástrico, se o volume de quimo no duodeno for excessivo. Esses reflexos são mediados por três vias: (1) diretamente do duodeno para o estômago pelo sistema nervoso entérico da parede intestinal; (2) pelos nervos extrínsecos que vão aos gânglios simpáticos pré-vertebrais e, então, retornam pelas fibras nervosas simpáticas inibidoras que inervam o estômago; e (3) provavelmente menos importante pelos nervos vagos que vão ao tronco encefálico, onde inibem os sinais excitatórios normais transmitidos ao estômago pelos ramos eferentes dos vagos. Esses reflexos paralelos têm dois efeitos sobre o esvaziamento do estômago: primeiro, inibem fortemente as contrações propulsivas da “bomba pilórica” e, em segundo lugar, aumentam o tônus do esfíncter pilórico.

Os fatores continuamente monitorados no duodeno e que podem desencadear reflexos inibidores enterogástricos, incluem os seguintes:

1. Distensão do duodeno.

2. Presença de qualquer irritação da mucosa duodenal.
3. Acidez do quimo duodenal.
4. Osmolalidade do quimo.
5. Presença de determinados produtos de degradação química no quimo, especialmente de degradação química das proteínas e, talvez em menor escala, das gorduras.

Os reflexos inibidores enterogástricos são especialmente sensíveis à presença de irritantes e de ácidos no quimo duodenal e, em geral, são intensamente ativados em tempos inferiores a 30 segundos. Por exemplo, sempre que o pH do quimo duodenal cai para menos de 3,5 a 4, os reflexos, com frequência, bloqueiam a transferência adicional de conteúdos gástricos ácidos para o duodeno, até que o quimo duodenal possa ser neutralizado por secreções pancreáticas e por outras secreções.

Os produtos da digestão de proteínas também provocam reflexos enterogástricos inibitórios; ao diminuir-se o esvaziamento gástrico, assegura-se tempo suficiente para a digestão adequada das proteínas no duodeno e no intestino delgado.

Por fim, líquidos hipotônicos e sobretudo hipertônicos produzem reflexos inibitórios. Dessa forma, evita-se o fluxo muito rápido de líquidos não isotônicos para o intestino delgado, prevenindo-se assim mudanças rápidas nas concentrações de eletrólitos, no líquido extracelular do corpo, durante a absorção do conteúdo intestinal.

O Feedback Hormonal a Partir do Duodeno Inibe o Esvaziamento Gástrico — O Papel das Gorduras e do Hormônio Colecistocinina. Os hormônios liberados pelo trato intestinal superior inibem também o esvaziamento gástrico. O estímulo para a liberação desses hormônios inibidores é basicamente a entrada de gorduras no duodeno, muito embora outros tipos de alimentos possam, em menor grau, aumentar a liberação dos hormônios.

Ao entrar no duodeno, as gorduras provocam a liberação de diversos hormônios pelo epitélio duodenal e jejunal, por ligação a "receptores" nas células epiteliais ou por alguma outra maneira. Os hormônios são transportados pelo sangue para o estômago, onde inibem a bomba pilórica, ao mesmo tempo em que aumentam a força da contração do esfíncter pilórico. Esses efeitos são importantes, porque a digestão de gorduras é mais lenta quando comparada à da maioria dos outros alimentos.

Não se sabe exatamente quais hormônios causam o *feedback* inibitório do estômago. O mais potente desses hormônios parece ser a *colecistocinina* (CCK), liberada pela mucosa do jejuno em resposta a substâncias gordurosas no quimo. Esse hormônio age como inibidor, bloqueando o aumento da motilidade gástrica causado pela gastrina.

Outros possíveis inibidores do esvaziamento gástrico são os hormônios *secretina* e o *peptídeo insulinotrópico dependente de glicose, também chamado de peptídeo inibidor gástrico (GIP).* A secretina é liberada principalmente pela mucosa duodenal, em resposta ao ácido gástrico que sai do estômago pelo piloro. O GIP tem efeito geral e fraco de diminuição da motilidade gastrointestinal.

O GIP é liberado pelo intestino delgado superior em resposta sobretudo à gordura no quimo, mas em menor escala também aos carboidratos. Embora o GIP iniba, de fato, a motilidade gástrica sob certas condições, seu principal efeito em concentrações fisiológicas é o de estimular a secreção de insulina pelo pâncreas.

Esses hormônios são discutidos em mais detalhes adiante, especialmente no Capítulo 65, em relação ao controle do esvaziamento da vesícula biliar e ao controle da secreção pancreática.

Em suma, os hormônios, em particular a CCK, podem inibir o esvaziamento gástrico, quando quantidades excessivas de quimo, em especial o quimo ácido ou gorduroso, chegam ao duodeno provenientes do estômago.

Resumo do Controle do Esvaziamento Gástrico

O esvaziamento do estômago é controlado apenas em grau moderado por fatores como o grau de seu enchimento e o efeito excitatório da gastrina sobre o peristaltismo gástrico. É provável que o controle mais importante do esvaziamento resida em sinais de *feedback* inibitórios do duodeno, incluindo reflexos nervosos enterogástricos de *feedback* inibitório e *feedback* hormonal pela CCK. Esses mecanismos de *feedback* inibitório, em conjunto, retardam o esvaziamento quando (1) já existe muito quimo no intestino delgado; ou (2) o quimo é excessivamente ácido, contém muita proteína ou gordura não processada, é hipotônico ou hipertônico, ou é irritativo. Dessa maneira, a intensidade do esvaziamento gástrico é limitada à quantidade de quimo que o intestino delgado pode processar.

MOVIMENTOS DO INTESTINO DELGADO

Os movimentos do intestino delgado, como os de outros locais do trato gastrointestinal, podem ser divididos em *contrações de mistura* e *contrações propulsivas*. Em termos gerais, essa distinção é artificial, porque essencialmente todos os movimentos do intestino delgado causam pelo menos algum grau de mistura e de propulsão. A classificação desses processos é descrita nas seguintes seções.

CONTRAÇÕES DE MISTURA (CONTRAÇÕES DE SEGMENTAÇÃO)

Quando a porção do intestino delgado é distendida pelo quimo, o estiramento da parede intestinal provoca contrações concêntricas localizadas, espaçadas ao longo do intestino e com duração de fração de minuto. As contrações causam “segmentação” do intestino delgado, como mostrado na **Figura 64-3**. Isto é, elas dividem o intestino em segmentos, o que lhe dá aparência de um grupo de salsichas. Quando uma série de contrações de segmentação se relaxa, outra se inicia, mas as contrações ocorrem em outros pontos entre os anteriores contraídos. Assim, as contrações de

segmentação "dividem" o quimo duas a três vezes por minuto, promovendo por esse meio a mistura do alimento com as secreções do intestino delgado.

A frequência máxima das contrações de segmentação no intestino delgado é determinada pela frequência das *ondas elétricas lentas* na parede intestinal, que é o ritmo elétrico básico descrito no Capítulo 63. Como a frequência dessas ondas não ultrapassa 12 por minuto no duodeno e no jejuno proximal, a frequência *máxima* das contrações de segmentação nessas áreas é também de cerca de 12 por minuto; entretanto, essa frequência máxima ocorre apenas sob condições extremas de estimulação. No íleo terminal, a frequência máxima normalmente é de 8 a 9 contrações por minuto.

As contrações de segmentação ficam extremamente fracas, quando a atividade excitatória do sistema nervoso entérico é bloqueada pelo fármaco atropina. Assim, muito embora sejam as ondas lentas, no próprio músculo liso, que causam as contrações de segmentação, essas contrações não são efetivas sem a excitação de fundo do plexo nervoso mioentérico.

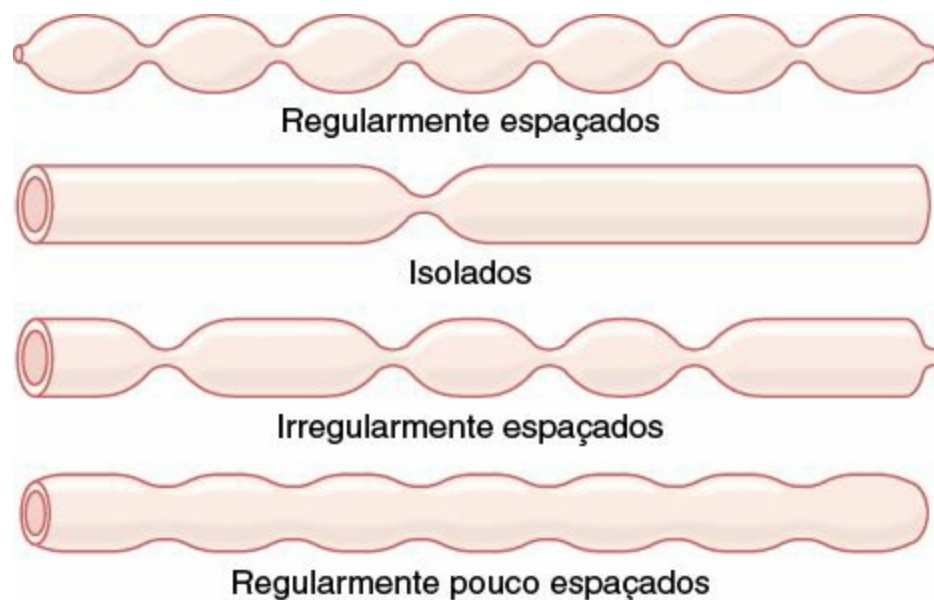



Figura 64-3. Movimentos de segmentação do intestino delgado.

MOVIMENTOS PROPULSIVOS

Peristalse no Intestino Delgado. O quimo é impulsionado pelo intestino delgado por *ondas peristálticas*. Elas ocorrem em qualquer parte do intestino delgado e movem-se na direção do ânus com velocidade de 0,5 a 2,0 cm/s, mais rápidas no intestino proximal e mais lentas no intestino terminal. Normalmente, elas são muito fracas e cessam depois de percorrer em 3 a 5 centímetros. É muito raro que as ondas atinjam mais de 10 centímetros, de maneira que o movimento para adiante do quimo vemha a ser muito lento. De fato, o movimento *resultante*, ao longo do intestino delgado, é de, em média, apenas 1 cm/min. Essa velocidade de deslocamento significa que são necessárias 3 a 5 horas para a passagem do quimo do piloro até a válvula ileocecal.

Controle do Peristaltismo por Sinais Nervosos e Hormonais. A atividade peristáltica do intestino delgado é bastante intensa após refeição. Esse aumento da atividade deve-se, em parte, à entrada do quimo no duodeno, causando distensão de sua parede. A atividade peristáltica também é aumentada pelo chamado *reflexo gastroentérico*, provocado pela distensão do estômago e conduzido, pelo plexo miontérico da parede do estômago, até o intestino delgado.

Além dos sinais nervosos que podem afetar o peristaltismo do intestino delgado, diversos hormônios afetam o peristaltismo, incluindo a *gastrina*, a *CCK*, a *insulina*, a *motilina* e a *serotonina*, que intensificam a motilidade intestinal e que são secretados em diversas fases do processamento alimentar. Por outro lado, a *secretina* e o *glucagon* inibem a motilidade do intestino delgado. A importância fisiológica de cada um desses fatores hormonais no controle da motilidade ainda é questionável.

A função das ondas peristálticas no intestino delgado não é apenas a de causar a progressão do quimo para a válvula ileocecal, mas também a de distribuir o quimo ao longo da mucosa intestinal. À medida que o quimo entra no intestino e provoca o peristaltismo, que imediatamente distribui o quimo ao longo do intestino, esse processo se intensifica com a entrada de mais quimo no duodeno. Ao chegar à válvula ileocecal, o quimo por vezes fica aí retido por várias horas, até que a pessoa faça outra refeição; nesse momento, o reflexo *gastroileal* intensifica o peristaltismo no íleo e força o quimo remanescente a passar pela válvula ileocecal para o ceco do intestino grosso.

Efeito Propulsivo dos Movimentos de Segmentação. Os movimentos de segmentação, embora individualmente durem apenas alguns segundos, em geral percorrem mais ou menos 1 centímetro na direção anal e contribuem para impulsionar o alimento ao longo intestino. A diferença entre os movimentos de segmentação e os peristálticos não é tão grande quanto se esperaria dessas duas classificações.

Surto Peristáltico. Embora o peristaltismo no intestino delgado seja normalmente fraco, a irritação intensa da mucosa intestinal, como ocorre em casos graves de diarreia infecciosa, pode causar peristalse intensa e rápida chamada de *surto peristáltico*. Esse fenômeno é desencadeado, em parte, por reflexos nervosos que envolvem o sistema nervoso autônomo e o tronco cerebral e, em parte, pela intensificação intrínseca de reflexos no plexo mioentérico da parede do trato intestinal. As intensas contrações peristálticas percorrem longas distâncias no intestino delgado em questão de minutos, varrendo os conteúdos do intestino para o cólon e, assim, aliviando o intestino delgado do quimo irritativo e da distensão excessiva.

Movimentos Causados pela "Muscularis mucosae" e por Fibras Musculares das Vilosidades. A *muscular da mucosa* pode provocar pregas curtas na mucosa intestinal. Além disso, fibras individuais desse músculo se estendem para as vilosidades intestinais e provocam sua intermitente contração. As pregas mucosas aumentam a área da superfície exposta ao quimo, elevando assim a absorção. Além disso, as contrações e os relaxamentos

das vilosidades “massageiam” as vilosidades, de modo que a linfa possa fluir livremente dos lactíferos centrais das vilosidades para o sistema linfático. Essas contrações da mucosa e dos vilos são desencadeadas basicamente por reflexos nervosos locais pelo plexo nervoso submucoso, em resposta à presença de quimo no intestino delgado.

A VÁLVULA ILEOCECAL EVITA O REFLUXO DO CÓLON PARA O INTESTINO DELGADO

Como mostrado na **Figura 64-4**, a válvula ileocecal se projeta para o lúmen do ceco e é fechada quando o aumento da pressão no ceco empurra o conteúdo contra a abertura da válvula. A válvula usualmente resiste à pressão reversa de 50 a 60 centímetros de água.

Além disso, a parede do íleo, alguns centímetros acima da válvula ileocecal, tem musculatura circular espessada, denominada *esfíncter ileocecal*. Esse esfíncter em geral permanece levemente contraído e retarda o esvaziamento do conteúdo ileal no ceco. Entretanto, imediatamente após a refeição, o reflexo gastroileal (descrito antes) intensifica o peristaltismo no íleo e lança o conteúdo ileal no ceco.

A resistência ao esvaziamento pela válvula ileocecal prolonga a permanência do quimo no íleo e, assim, facilita a absorção. Normalmente, apenas 1.500 a 2.000 mililitros de quimo se esvaziam no ceco por dia.

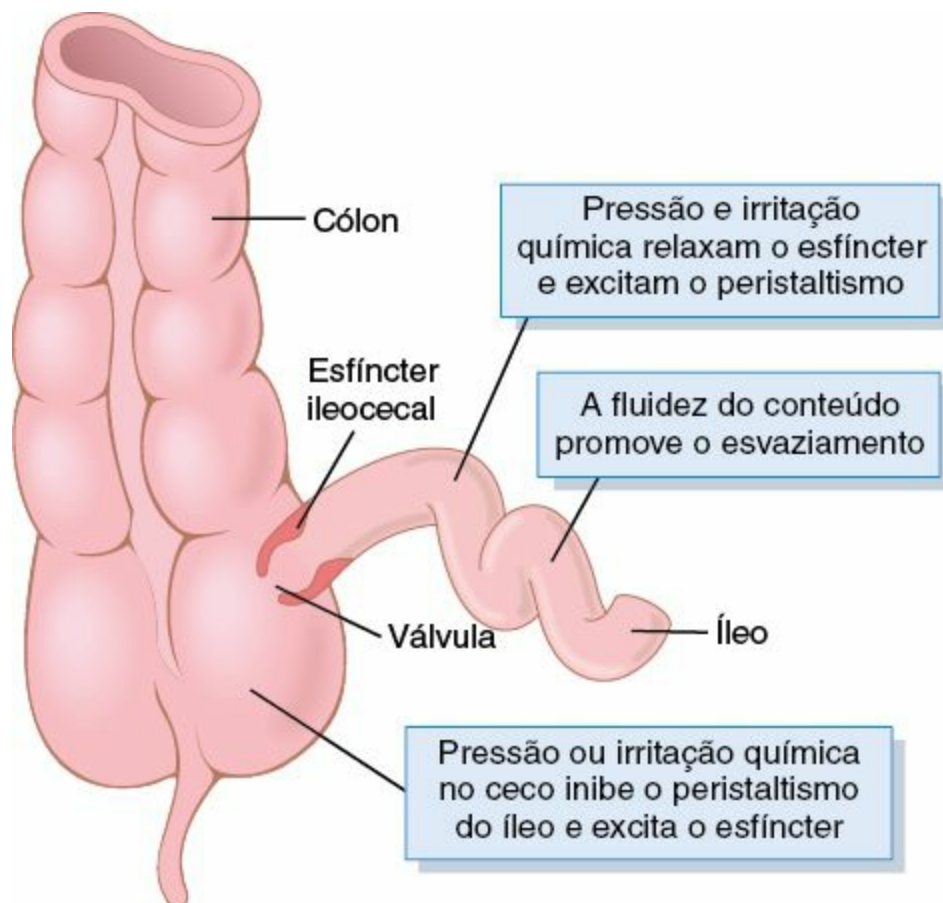
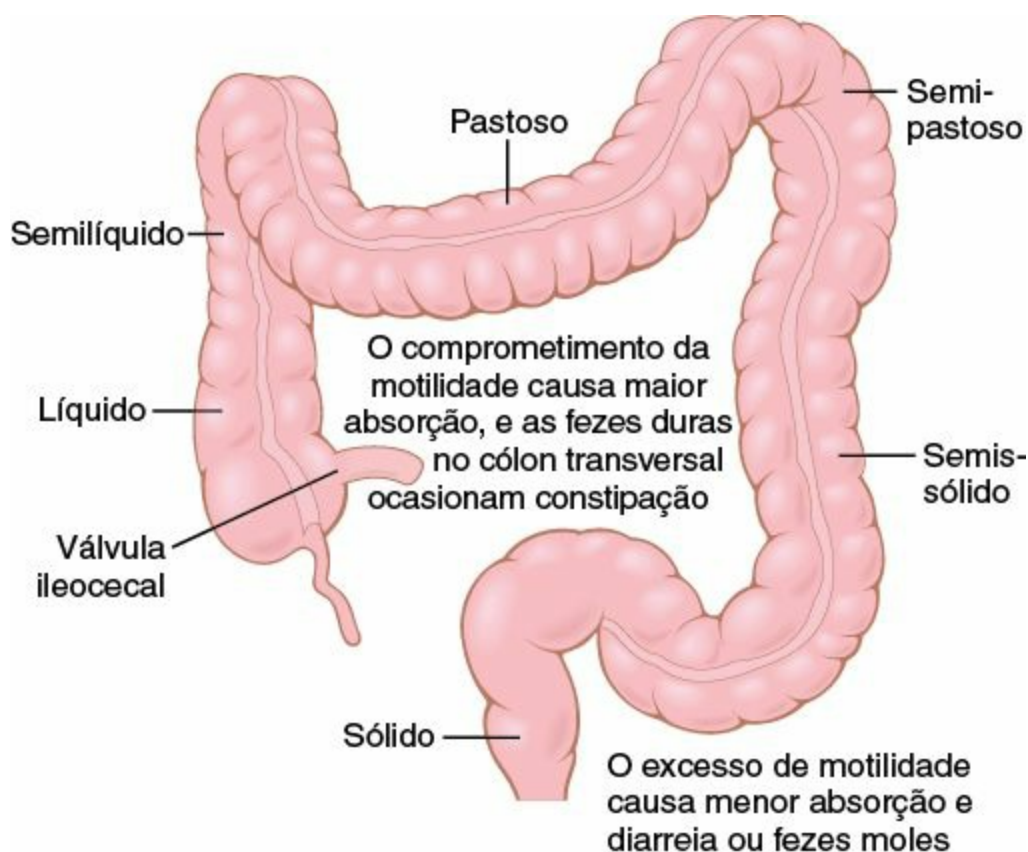



Figura 64-4. Esvaziamento na válvula ileocecal.

Controle por Feedback do Esfíncter Ileocecal. O grau de contração do esfíncter ileocecal e a intensidade do peristaltismo no íleo terminal são controlados, significativamente, por reflexos originados no ceco. Quando o ceco se distende, a contração do esfíncter ileocecal se intensifica e o peristaltismo ileal é inibido, fatos que retardam bastante o esvaziamento de mais quimo do íleo para o ceco. Além disso, qualquer irritação no ceco retarda o esvaziamento. Por exemplo, quando a pessoa está com o apêndice inflamado, a irritação desse remanescente vestigial do ceco pode causar espasmo intenso do esfíncter ileocecal e paralisia parcial do íleo, de tal forma que esses efeitos em conjunto bloqueiam o esvaziamento do íleo no ceco. Os reflexos do ceco para o esfíncter ileocecal e o íleo são mediados pelo plexo mioentérico na parede do trato intestinal, pelos nervos autônomos extrínsecos, especialmente, por meio dos gânglios simpáticos pré-vertebrais.

MOVIMENTOS DO CÓLON

As principais funções do cólon são (1) absorção de água e de eletrólitos do quimo para formar fezes sólidas; e (2) armazenamento de material fecal, até que possa ser expelido. A metade proximal do cólon, mostrada na **Figura 64-5**, está envolvida principalmente na absorção, e a metade distal, no armazenamento. Já que movimentos intensos da parede do cólon não são necessários para essas funções, os movimentos do cólon são normalmente muito lentos. Embora lentos, os movimentos ainda têm características semelhantes às do intestino delgado e podem ser divididos, mais uma vez, em movimentos de mistura e movimentos propulsivos.

Figura 64-5. Funções absortivas e de armazenamento do intestino grosso.

Movimentos de Mistura — "Haustrações". Da mesma maneira que os movimentos de segmentação ocorrem no intestino delgado, grandes constrições circulares ocorrem no intestino grosso. A cada uma dessas constrições, extensão de cerca de 2,5 centímetros de músculo circular se contrai, às vezes constringindo o lúmen do cólon até quase oclusão. Ao mesmo tempo, o músculo longitudinal do cólon, que se reúne em três faixas longitudinais, denominadas *tênias cólicas*, se contrai. Essas contrações combinadas de faixas circulares e longitudinais de músculos fazem com que a porção não estimulada do intestino grosso se infle em sacos denominados *haustrações*.

Cada haustração normalmente atinge a intensidade máxima em cerca de 30 segundos e desaparece nos próximos 60 segundos. Às vezes, elas ainda se movem lentamente na direção do ânus, durante a contração, em especial no ceco e no cólon ascendente e, assim, contribuem com alguma propulsão do conteúdo colônico para adiante. Após poucos minutos, novas contrações haustrais ocorrem em áreas próximas. Assim, o material fecal no intestino grosso é lentamente *revolvido*, de forma que todo o material fecal é gradualmente exposto à superfície mucosa do intestino grosso, para que os líquidos e as substâncias dissolvidas sejam de maneira progressiva absorvidos. Apenas 80 a 200 mililitros de fezes são expelidos a cada dia.

Movimentos Propulsivos — "Movimentos de Massa". Grande parte da propulsão no ceco e no cólon ascendente resulta de contrações haustrais lentas, mas persistentes; o quimo leva de 8 a 15 horas para se mover da válvula ileocecal pelo cólon, passando a ser fecal em qualidade ao se transformar de material semilíquido em material semissólido.

Do ceco ao sigmoide, *movimentos de massa* podem, por vários minutos a cada surto, assumir o papel propulsivo. Esses movimentos normalmente ocorrem apenas uma a três vezes por dia, e em muitas pessoas particularmente por cerca de 15 minutos, durante a primeira hora seguinte ao desjejum.

O movimento de massa é tipo modificado de peristaltismo caracterizado pela seguinte sequência de eventos: primeiro, um *anel constritivo* ocorre em resposta à distensão ou irritação em um ponto no cólon, o que costuma ser no cólon transverso. Então, rapidamente nos 20 centímetros ou mais do cólon *distal ao anel constritivo*, as haustrações desaparecem e o segmento passa a se contrair como unidade, impulsionando o material fecal *em massa* para regiões mais adiante no cólon. A contração se desenvolve progressivamente por volta de 30 segundos, e o relaxamento ocorre nos próximos 2 a 3 minutos. Em seguida, ocorrem outros movimentos de massa, algumas vezes mais adiante no cólon.

A série de movimentos de massa normalmente se mantém por 10 a 30 minutos. Cessam para retornar mais ou menos meio dia depois. Quando tiverem forçado a massa de fezes para o reto, surge a vontade de defecar.

Iniciação de Movimentos de Massa por Reflexos Gastrocólicos e Duodenocólicos. O aparecimento dos movimentos de massa depois das refeições é facilitado por *reflexos gastrocólicos* e *duodenocólicos*. Esses reflexos resultam da distensão do estômago e do duodeno. Podem não ocorrer ou só ocorrer raramente, quando os nervos autônomos extrínsecos ao cólon tiverem sido removidos; portanto, os reflexos quase certamente são transmitidos por meio do sistema nervoso autônomo.

A irritação do cólon também pode iniciar intensos movimentos de massa. Por exemplo, a pessoa acometida por condição ulcerativa da mucosa do cólon (*colite ulcerativa*), com frequência, tem movimentos de massa que persistem quase todo o tempo.

DEFECAÇÃO

A maior parte do tempo, o reto fica vazio, sem fezes, o que resulta, em parte, do fato de existir fraco esfíncter funcional a aproximadamente 20 centímetros do ânus, na junção entre o cólon sigmoide e o reto. Ocorre também angulação aguda nesse local que contribui com resistência adicional ao enchimento do reto.

Quando o movimento de massa força as fezes para o reto, imediatamente surge a vontade de defecar, com a contração reflexa do reto e o relaxamento dos esfíncteres anais.

A passagem de material fecal pelo ânus é evitada pela constrição tônica dos (1) *esfíncter anal interno*, que é um espesso músculo liso com vários centímetros de comprimento na região do ânus; e (2) *esfíncter anal externo*, composto por músculo estriado voluntário que circunda o esfíncter interno e estende-se distalmente a ele. O esfíncter externo é controlado por fibras nervosas do *nervo pudendo*, que faz parte do sistema nervoso somático e, assim, está sob *controle voluntário, consciente* ou pelo menos *subconsciente*; por subsequência, o esfíncter externo é mantido contraído, a menos que sinais conscientes inibam a constrição.

Reflexos da Defecação. De ordinário, a defecação é iniciada por *reflexos de defecação*. Um desses reflexos é o *reflexo intrínseco*, mediado pelo sistema nervoso entérico local na parede do reto. Quando as fezes entram no reto, a distensão da parede retal desencadeia sinais aferentes que se propagam pelo *plexo mioentérico* para dar início a ondas peristálticas no cólon descendente, sigmoide e no reto, empurrando as fezes na direção do reto. À medida que a onda peristáltica se aproxima do ânus, o esfíncter anal *interno* se relaxa, por sinais inibidores do plexo mioentérico; se o esfíncter anal *externo* estiver relaxado consciente e voluntariamente, ocorre a defecação.

Normalmente, quando o reflexo intrínseco mioentérico de defecação funciona, por si só, é relativamente fraco. Para que ele seja efetivo em provocar a defecação, em geral é necessário o concurso de outro reflexo, chamado *reflexo de defecação parassimpático,* que envolve os segmentos

sacros da medula espinal, como mostrado na **Figura 64-6**. Quando as terminações nervosas no reto são estimuladas, os sinais são transmitidos para a medula espinal e de volta ao cólon descendente, sigmoide, reto e ânus, por fibras nervosas parassimpáticas nos *nervos pélvicos*. Esses sinais parassimpáticos intensificam bastante as ondas peristálticas e relaxam o esfíncter anal interno, convertendo, assim, o reflexo de defecação mioentérico intrínseco de efeito fraco a processo intenso de defecação que, por vezes, é efetivo para o esvaziamento do intestino grosso compreendido entre a curvatura esplênica do cólon até o ânus.

Sinais de defecação que entram na medula espinal iniciam outros efeitos, tais como inspiração profunda, fechar a glote e contrair os músculos da parede abdominal, forçando os conteúdos fecais do cólon para baixo e, ao mesmo tempo, fazendo com que o assoalho pélvico se relaxe e, ao fazê-lo, se projete para baixo, empurrando o anel anal para baixo para eliminar as fezes.

Quando é oportuno para a pessoa defecar, os reflexos de defecação podem ser propositadamente ativados por respiração profunda, movimento do diafragma para baixo e contração dos músculos abdominais para aumentar a pressão abdominal, forçando assim o conteúdo fecal para o reto e causando novos reflexos. Os reflexos iniciados dessa maneira, quase nunca são tão eficazes como os que surgem naturalmente, razão pela qual as pessoas que inibem com muita frequência seus reflexos naturais tendam mais a ter constipação grave.

Nos recém-nascidos e em algumas pessoas com transecção da medula espinal, os reflexos da defecação causam o esvaziamento automático do intestino, em momentos inconvenientes, devido à ausência do controle consciente exercido pela contração e pelo relaxamento voluntários do esfíncter anal externo.

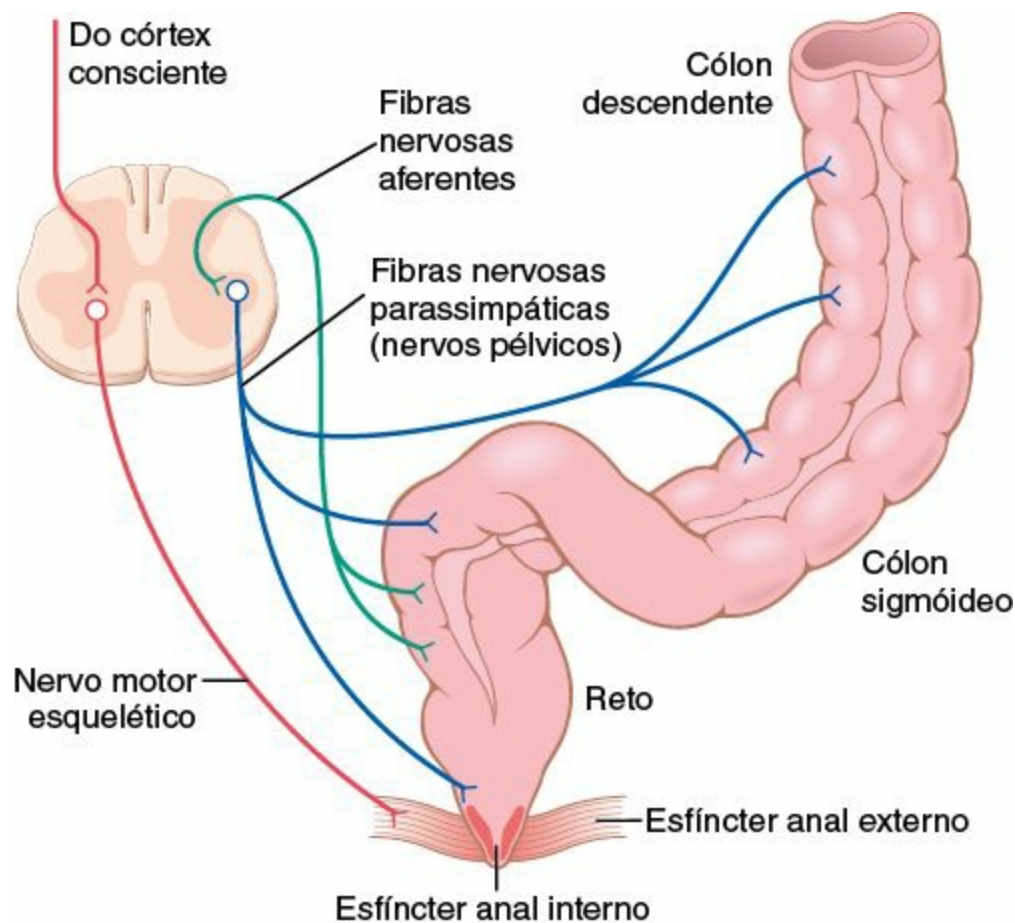



Figura 64-6. Vias aferentes e eferentes do mecanismo parassimpático para intensificar o reflexo de defecação.

OUTROS REFLEXOS AUTÔNOMOS QUE AFETAM A ATIVIDADE INTESTINAL

Além dos reflexos duodenocólicos, gastrocólicos, gastroileais, enterogástricos e de defecação, discutidos neste Capítulo, vários outros reflexos nervosos importantes também podem afetar a atividade intestinal, incluindo o reflexo peritoneointestinal, o reflexo renointestinal e o reflexo vesicointestinal.

O *reflexo peritoneointestinal* resulta da irritação do peritônio e inibe fortemente os nervos entéricos excitatórios, podendo causar, assim, paralisia intestinal, em especial nos pacientes com peritonite. Os *reflexos renointestinal* e *vesicointestinal* inibem a atividade intestinal como resultado de irritação renal ou vesical, respectivamente.

Bibliografia

Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE: Achalasia. Lancet 383:83, 2014.

Camilleri M: Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. J Clin Invest 123:4111, 2013.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Cooke HJ, Wunderlich J, Christofi FL: “The force be with you”: ATP in gut mechanosensory transduction. News Physiol Sci

18:43, 2003.

Farré R, Tack J: Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. Am J Gastroenterol 108:698, 2013.

Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.

Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.

Miller L, Clavé P, Farré R, et al: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.

Ouyang A, Regan J, McMahon BP: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.

Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM: G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. Cell Metab 15:421, 2012.

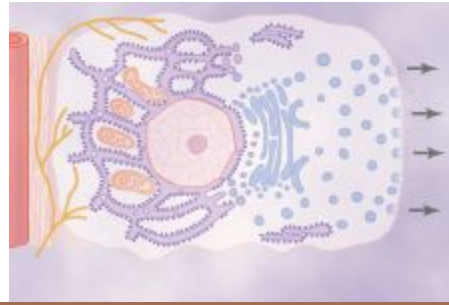
Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.

Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 291:G545, 2006.

Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G372, 2008.

Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G461, 2009.

Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M: Gut motility and enteroendocrine secretion. Curr Opin Pharmacol 13:928, 2013.

CAPÍTULO 65

Funções Secretoras do Trato Alimentar

Em todo o trato gastrointestinal as glândulas secretoras servem a duas funções primárias: primeira, *enzimas digestivas* são secretadas na maioria das áreas do trato alimentar, desde a boca até a extremidade distal do íleo. Em segundo lugar, glândulas mucosas, desde a boca até o ânus, proveem *muco* para lubrificar e proteger todas as partes do trato alimentar.

A maioria das secreções digestivas é formada em resposta à presença de alimento no trato alimentar, e a quantidade secretada em cada segmento do trato é, em geral, quase a quantidade necessária para a boa digestão. Além disso, em algumas partes do trato gastrointestinal, até mesmo os *tipos de enzimas* e outros constituintes das secreções, variam de acordo com os tipos de alimento presentes. O objetivo deste Capítulo é descrever as diferentes secreções alimentares, suas funções e a regulação da sua produção.

PRINCÍPIOS GERAIS DA SECREÇÃO NO TRATO ALIMENTAR

Tipos de Glândulas no Trato Alimentar

Diversos tipos de glândulas produzem os diferentes tipos de secreções no trato alimentar. Primeiro, na superfície do epitélio de grande parte do trato gastrointestinal, encontram-se bilhões de *glândulas mucosas de célula única*, conhecidas, simplesmente, como *células mucosas,* ou, às vezes, como *células caliciformes,* já que se assemelham a cálices. Elas atuam, em grande parte, em resposta à irritação local do epitélio: secretam *muco*, diretamente na superfície epitelial, agindo como lubrificante para proteger a superfície da escoriação e da digestão.

Em segundo lugar, muitas áreas superficiais do trato gastrointestinal contêm *depressões* que representam invaginações do epitélio na submucosa. No intestino delgado, essas invaginações, denominadas *criptas de Lieberkühn*, são profundas e contêm células secretoras especializadas. Uma dessas células é mostrada na **Figura 65-1**.

Em terceiro lugar, no estômago e no duodeno superior, existe grande número de *glândulas tubulares* profundas. A glândula tubular típica pode ser vista na **Figura 65-4**, que mostra a glândula secretora de ácido e de pepsinogênio no estômago (glândula oxíntica).

Em quarto lugar, existem diversas glândulas complexas, também, associadas ao trato alimentar — as *glândulas salivares*, o *pâncreas* e o *fígado* —, que produzem secreções para a digestão e emulsificação dos alimentos. O fígado tem estrutura muito especializada, discutida noCapítulo 71. As glândulas salivares e o pâncreas são glândulas acinares compostas, do tipo ilustrado na **Figura 65-2**. Essas glândulas se situam fora das paredes do trato alimentar e, neste ponto, diferem de todas as outras glândulas alimentares. Elas contêm milhões de *ácinos* revestidos com células glandulares secretoras; esses ácinos abastecem o sistema de ductos que, finalmente, desembocam no próprio trato alimentar.

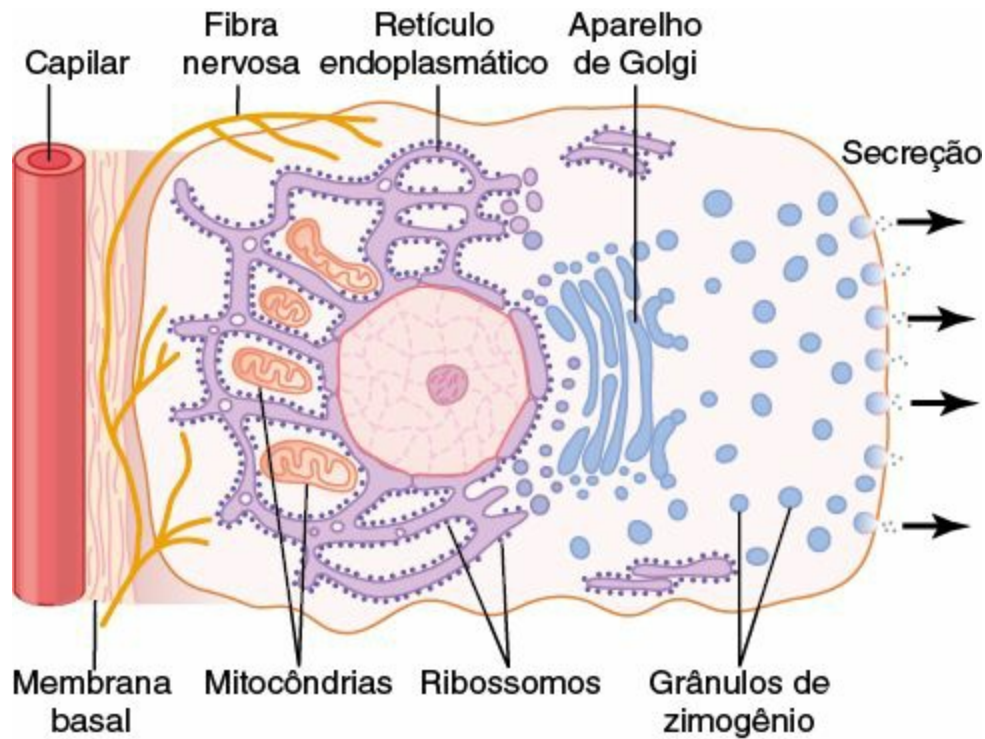



Figura 65-1. Função típica de célula glandular para formação e secreção de enzimas e de outras substâncias secretadas.

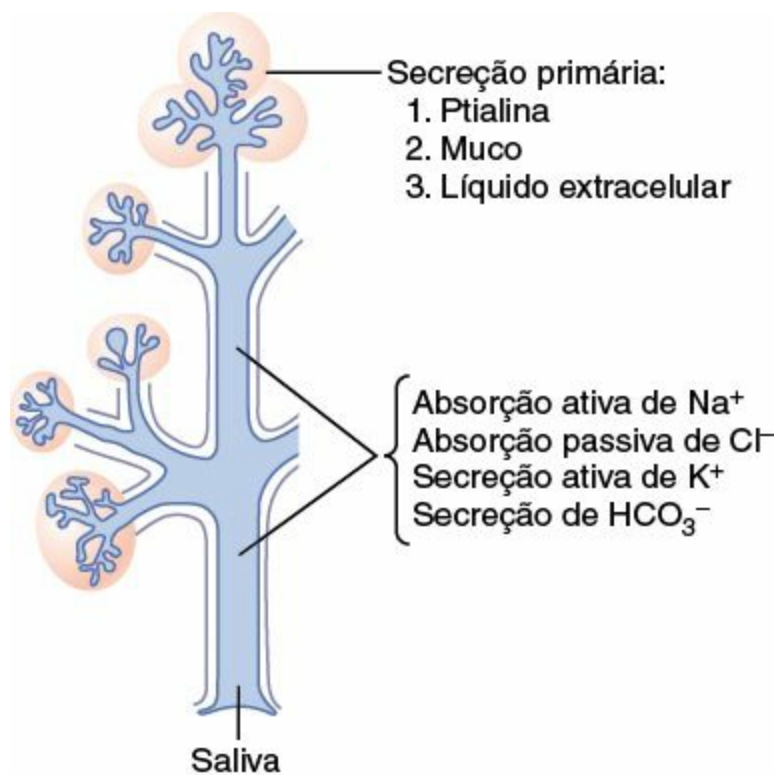



Figura 65-2. Formação e secreção de saliva pela glândula submandibular.

MECANISMOS BÁSICOS DE ESTIMULAÇÃO DAS GLÂNDULAS DO TRATO ALIMENTAR

O Contato do Alimento com o Epitélio Estimula a Secreção — Função dos Estímulos Nervosos Entéricos

A presença de alimento em dado segmento do trato gastrointestinal, em geral, faz com que as glândulas dessa região e muitas vezes de regiões adjacentes produzam quantidades moderadas a grandes de sucos. Parte desse efeito local, em especial a secreção de muco pelas células mucosas, resulta da estimulação por contato direto das células glandulares superficiais com o alimento.

Além disso, a estimulação epitelial local também ativa o *sistema nervoso entérico* da parede do trato intestinal. Os tipos de estímulos que ativam esse sistema são (1) estimulação tátil; (2) irritação química; e (3) distensão da parede do trato gastrointestinal. Os reflexos nervosos resultantes estimulam as células mucosas da superfície epitelial e as glândulas profundas da parede do trato gastrointestinal a aumentar sua secreção.

Estimulação Autônoma da Secreção

A Estimulação Parassimpática Aumenta a Taxa de Secreção Glandular do Trato Alimentar. A estimulação dos nervos parassimpáticos para o trato alimentar quase sempre eleva a secreção das glândulas. Esse aumento na velocidade de secreção é particularmente óbvio no caso

das glândulas da porção superior do trato (inervado pelos nervos glossofaríngeo e parassimpático vagal), como as glândulas salivares, as glândulas esofágicas, as glândulas gástricas, o pâncreas e as glândulas de Brunner no duodeno. É verdade também, no caso de algumas glândulas na porção distal do intestino grosso, que são inervadas por nervos parassimpáticos pélvicos. A secreção do restante do intestino delgado e dos primeiros dois terços do intestino grosso ocorre, basicamente, em resposta a estímulos neurais locais e hormonais em cada segmento do intestino.

A Estimulação Simpática Tem um Efeito Duplo na Taxa de Secreção Glandular do Trato Alimentar. A estimulação dos nervos simpáticos que vão para o trato gastrointestinal causa aumento, de brando a moderado, na secreção de algumas glândulas locais. Todavia, a estimulação simpática também promove a constrição dos vasos sanguíneos que suprem as glândulas. Assim, a estimulação simpática pode ter duplo efeito: (1) a estimulação simpática por si só normalmente aumenta por pouco a secreção; e (2) se a estimulação parassimpática ou hormonal já estiver causando franca secreção pelas glândulas, a estimulação simpática sobreposta, em geral, reduz a secreção, às vezes, de maneira significativa, principalmente devido à redução do suprimento de sangue pela vasoconstrição.

Regulação da Secreção Glandular por Hormônios. No estômago e no intestino, vários *hormônios gastrointestinais* regulam o volume e as características químicas das secreções. Esses hormônios são liberados pela mucosa gastrointestinal, em resposta à presença de alimento, no lúmen do trato intestinal. Os hormônios são, então, secretados no sangue e transportados para as glândulas, onde estimulam a secreção. Esse tipo de estimulação é particularmente importante para aumentar a produção de suco gástrico e de suco pancreático, quando o alimento entra no estômago ou no duodeno.

Em termos químicos, os hormônios gastrointestinais são polipeptídeos ou seus derivados e são discutidos em detalhe mais adiante.

MECANISMO BÁSICO DE SECREÇÃO PELAS CÉLULAS GLANDULARES

Secreção de Substâncias Orgânicas. Embora não se conheçam todos os mecanismos celulares básicos do funcionamento das glândulas, evidências experimentais apontam para os seguintes princípios de secreção, como mostrado na Figura 65-1.

1. O material nutriente, necessário para a formação da secreção, tem de se difundir ou ser ativamente transportado pelo sangue nos capilares para a base da célula glandular.
2. Muitas *mitocôndrias* localizadas no interior da célula glandular próximas à sua base utilizam energia derivada da oxidação para formar trifosfato de adenosina (ATP).

3. A energia do ATP mais os respectivos substratos providos pelos nutrientes são, então, usados para sintetizar as substâncias orgânicas das secreções; essa síntese ocorre quase inteiramente no *retículo endoplasmático* e no *complexo de Golgi* da célula glandular. *Ribossomos* aderidos ao retículo são especificamente responsáveis pela síntese das proteínas que são secretadas.
4. Os materiais da secreção são transportados através de túbulos do retículo endoplasmático e, em cerca de 20 minutos, chegam às vesículas do complexo de Golgi.
5. No complexo de Golgi, as substâncias são modificadas, outras são acrescentadas, concentradas e descarregadas no citoplasma, sob a forma de *vesículas secretoras*, armazenadas nas regiões apicais das células secretoras.
6. Essas vesículas permanecem armazenadas até que sinais do controle nervoso ou hormonal façam com que as células secretem os conteúdos vesiculares pela superfície celular. Essa ação ocorre provavelmente da seguinte maneira: o hormônio liga-se ao seu receptor e, por meio de um dos vários mecanismos possíveis de sinalização celular, *aumenta a permeabilidade da membrana celular aos íons cálcio.* O cálcio entra na célula e faz com que muitas das vesículas se fundam com a membrana apical da célula, abrindo-se para o exterior e liberando o conteúdo; esse processo é chamado de *exocitose*.

Secreção de Água e Eletrólitos. Necessidade secundária da secreção glandular é a secreção de água e eletrólitos suficiente para acompanharem as substâncias orgânicas. A secreção pelas glândulas salivares, discutida mais detalhadamente adiante, fornece exemplo de como a estimulação nervosa gera a passagem de água e sal nas células glandulares em grande profusão, lavando as substâncias orgânicas através da extremidade secretória das células ao mesmo tempo. Acredita-se que os hormônios, agindo na membrana celular de algumas células glandulares, podem causar efeitos secretórios similares aos ocasionados pela estimulação nervosa.

Propriedades Protetoras e Lubrificantes do Muco e a Importância do Muco no Trato Gastrointestinal

Muco é secreção espessa composta em grande parte de água, eletrólitos e mistura de diversas glicoproteínas formadas por grandes polissacarídeos ligados às quantidades mínimas de proteínas. O muco é ligeiramente diferente em várias partes do trato gastrointestinal, mas tem características comuns que o tornam excelente lubrificante e protetor da parede do trato gastrointestinal. *Primeiro*, o muco tem qualidades de aderência que lhe permitem aderir ao alimento ou a outras partículas e a se espalhar, como filme fino, sobre as superfícies. *Segundo*, o muco tem *consistência* suficiente para revestir a parede gastrointestinal e evitar o contato direto das partículas de alimentos com a mucosa. *Terceiro*, o muco tem baixa resistência ao deslizamento, de maneira que as partículas deslizam pelo epitélio com facilidade. *Quarto*, o muco faz com que as partículas fecais adiram umas às outras para formar as fezes expelidas pelo movimento intestinal. *Quinto*, o muco é muito resistente à digestão pelas enzimas gastrointestinais. *Sexto*, por fim, as glicoproteínas do muco são anfotéricas, o que significa que são capazes de tamponar pequenas quantidades de ácidos ou de bases; além disso, o muco muitas vezes contém quantidades moderadas de íons bicarbonato que neutralizam, especificamente, os ácidos.

Assim, o muco tem a capacidade de permitir o fácil deslizamento do alimento pelo trato gastrointestinal e de evitar danos escoriativos ou químicos ao epitélio. A pessoa tem conhecimento agudo das qualidades lubrificantes

do muco, quando as glândulas salivares não secretam saliva, porque é difícil deglutir alimentos sólidos, mesmo quando ingeridos com grandes quantidades de líquidos.

SECREÇÃO DE SALIVA

A Saliva Contém uma Secreção Serosa e uma Secreção de Muco. As principais glândulas salivares são as *glândulas parótidas*, *submandibulares* e *sublinguais*; além delas, há diversas minúsculas glândulas *orais*. A secreção diária de saliva, normalmente, é de 800 a 1.500 mililitros, com valor médio de 1.000 mililitros (**Tabela 65-1**).

A saliva contém dois tipos principais de secreção de proteína: (1) a *secreção serosa* contendo *ptialina* (uma α-amilase), que é uma enzima para a digestão de amido; e (2) a *secreção mucosa*, contendo *mucina*, para lubrificar e proteger as superfícies.

As glândulas parótidas produzem quase toda a secreção de tipo seroso, enquanto as glândulas submandibulares e sublinguais produzem secreção serosa e mucosa. As glândulas bucais só secretam muco. A saliva tem pH entre 6,0 e 7,0, uma faixa favorável à ação digestiva da ptialina.

Tabela 65-1 Secreção Diária de Sucos Intestinais

Tipos de Secreção	Volume Diário (mL)	pH
Saliva	1.000	6,0-7,0
Secreção gástrica	1.500	1,0-3,5
Secreção pancreática	1.000	8,0-8,3
Bile	1.000	7,8
Secreção do intestino delgado	1.800	7,5-8,0
Secreção da glândula de Brunner	200	8,0-8,9
Secreção do intestino grosso	200	7,5-8,0
Total	6.700	

Secreção de Íons na Saliva. A saliva contém quantidade especialmente elevada de íons potássio e bicarbonato. Por outro lado, as concentrações de íons sódio e de íons cloreto são menores na saliva que no plasma. Pode-se entender as concentrações especiais de íons na saliva, a partir da seguinte descrição do mecanismo de secreção.

A **Figura 65-2** mostra a secreção pela glândula submandibular, típica glândula composta contendo *ácinos* e *ductos salivares*. A secreção de saliva é uma operação de dois estágios: o primeiro envolve os ácinos e o segundo envolve os ductos salivares. Os ácinos produzem *secreção primária* contendo ptialina e/ou mucina em solução de íons em concentrações não muito diferentes das típicas dos líquidos extracelulares. À medida que a secreção primária flui pelos ductos, ocorrem dois

importantes processos de transporte ativo que modificam bastante a composição iônica da saliva.

Primeiro, *íons sódio* são reabsorvidos ativamente nos ductos salivares, e *íons potássio* são ativamente secretados por troca do sódio. Portanto, a concentração de íons sódio da saliva diminui, enquanto a concentração de íons potássio fica maior. Entretanto, a reabsorção de sódio excede a secreção de potássio, o que cria negatividade elétrica de cerca de −70 milivolts nos ductos salivares; por sua vez, essa negatividade faz com que íons cloreto sejam reabsorvidos passivamente. Por conseguinte, a concentração de íons cloreto no líquido salivar cai a nível muito baixo, comparado à concentração de íons sódio.

Segundo, *íons bicarbonato* são secretados pelo epitélio dos ductos para o lúmen do ducto. Essa secreção é, em parte, causado pela troca de bicarbonato por íons cloreto e, em parte, resulta de processo secretório ativo.

O resultado efetivo desses processos de transporte é que, *em condições de repouso*, as concentrações de íons sódio e cloreto na saliva são de apenas 15 mEq/L, cerca de um sétimo a um décimo de suas concentrações no plasma. Por outro lado, a concentração de íons potássio é aproximadamente 30 mEq/L, sete vezes maior do que a concentração no plasma; e a concentração de íons bicarbonato é de 50 a 70 mEq/L, cerca de duas a três vezes a do plasma.

Quando a secreção salivar atinge sua intensidade máxima, as concentrações iônicas salivares se alteram consideravelmente, porque a velocidade de formação de saliva primária pelos ácinos pode aumentar em até 20 vezes. Essa secreção acinar, então, flui tão rapidamente pelos ductos que a modificação no ducto da saliva é muito reduzida. Assim, quando grande quantidade de saliva é produzida, a concentração de cloreto de sódio fica em torno da metade ou dois terços da concentração do plasma, e a concentração de potássio aumenta apenas por quatro vezes em relação à do plasma.

Função da Saliva na Higiene Oral. Sob condições basais de vigília, cerca de 0,5 mililitro de saliva é secretado a cada minuto, quase inteiramente do tipo mucoso; entretanto, durante o sono ocorre pouca secreção. Essa secreção tem função extremamente importante para a manutenção da saúde dos tecidos orais. A boca hospeda bactérias patogênicas que podem destruir facilmente os tecidos e causar cáries dentárias. A saliva ajuda a evitar os processos de deterioração de diversas maneiras.

1. O fluxo de saliva ajuda a lavar a boca das bactérias patogênicas, bem como das partículas de alimentos que provêm suporte metabólico a essas bactérias.

2. A saliva contém vários fatores que destroem as bactérias. São eles os *íons tiocianato* e diversas *enzimas proteolíticas* — a mais importante é a *lisozima* — que (a) atacam as bactérias; (b) ajudam os íons tiocianato a entrar nas bactérias, onde se tornam bactericidas; e (c) digerem partículas de alimentos, ajudando, assim, a remover, ainda mais o suporte metabólico das bactérias.

3. A saliva frequentemente contém quantidades significativas de anticorpos proteicos, que podem destruir as bactérias orais, incluindo algumas das que causam cáries dentárias. Na ausência de salivação, os tecidos orais, com frequência, ficam ulcerados e até infectados, e as cáries dentárias podem ser comuns.

REGULAÇÃO NERVOSA DA SECREÇÃO SALIVAR

A **Figura 65-3** mostra as vias nervosas parassimpáticas que regulam a salivação, demonstrando que as glândulas salivares são controladas principalmente por *sinais nervosos parassimpáticos* que se originam nos *núcleos salivatórios superior* e *inferior*, no tronco cerebral.

Os núcleos salivatórios estão localizados aproximadamente na junção entre o bulbo e a ponte e são excitados por estímulos gustativos e táteis, da língua e de outras áreas da boca e da faringe. Muitos estímulos gustativos, especialmente o sabor azedo (causado por ácidos), provocam copiosa secreção de saliva — com frequência, 8 a 20 vezes a secreção basal. Além disso, estímulos táteis, como a presença de objetos de superfície lisa na boca (p. ex., um seixo), causam salivação acentuada, enquanto objetos ásperos causam menor salivação e, às vezes, até mesmo a inibem.

A salivação pode também ser estimulada, ou inibida, por sinais nervosos que chegam aos núcleos salivatórios provenientes dos centros superiores do sistema nervoso central. Por exemplo, quando a pessoa sente o cheiro ou come os alimentos preferidos, a salivação é maior do que quando ela come ou cheira alimento de que não gosta. A *área do apetite*, do cérebro que regula parcialmente esses efeitos, localiza-se na proximidade dos centros parassimpáticos do hipotálamo anterior e funciona principalmente em resposta aos sinais das áreas do paladar e do olfato do córtex cerebral ou da -amígdala.

A salivação ocorre, ainda, em resposta aos reflexos que se originam no estômago e na parte superior do intestino delgado — em particular, quando alimentos irritativos são ingeridos ou quando a pessoa está nauseada por alteração gastrointestinal. A saliva, quando engolida, ajuda a remover o fator irritativo do trato gastrointestinal ao diluir ou neutralizar as substâncias irritativas.

A *estimulação simpática* também pode aumentar por pouco a salivação, porém bem menos do que a estimulação parassimpática. Os nervos simpáticos se originam nos gânglios cervicais superiores e penetram as glândulas salivares ao longo das superfícies das paredes dos vasos sanguíneos.

Um fator secundário que afeta a secreção salivar é o *suprimento de sangue para as glândulas,* porque essa secreção sempre requer nutrientes adequados do sangue. Os sinais nervosos parassimpáticos que induzem salivação abundante também dilatam moderadamente os vasos sanguíneos. Além disso, a própria salivação dilata, de modo direto, os vasos sanguíneos, proporcionando, assim, maior nutrição das glândulas salivares, necessária às células secretoras. Parte desse efeito vasodilatador adicional é causado pela *calicreína,* secretada pelas células salivares ativadas que, por sua vez, agem como enzima a qual cliva uma das proteínas do sangue, alfa2-globulina, para formar a *bradicinina*, potente vasodilatador.

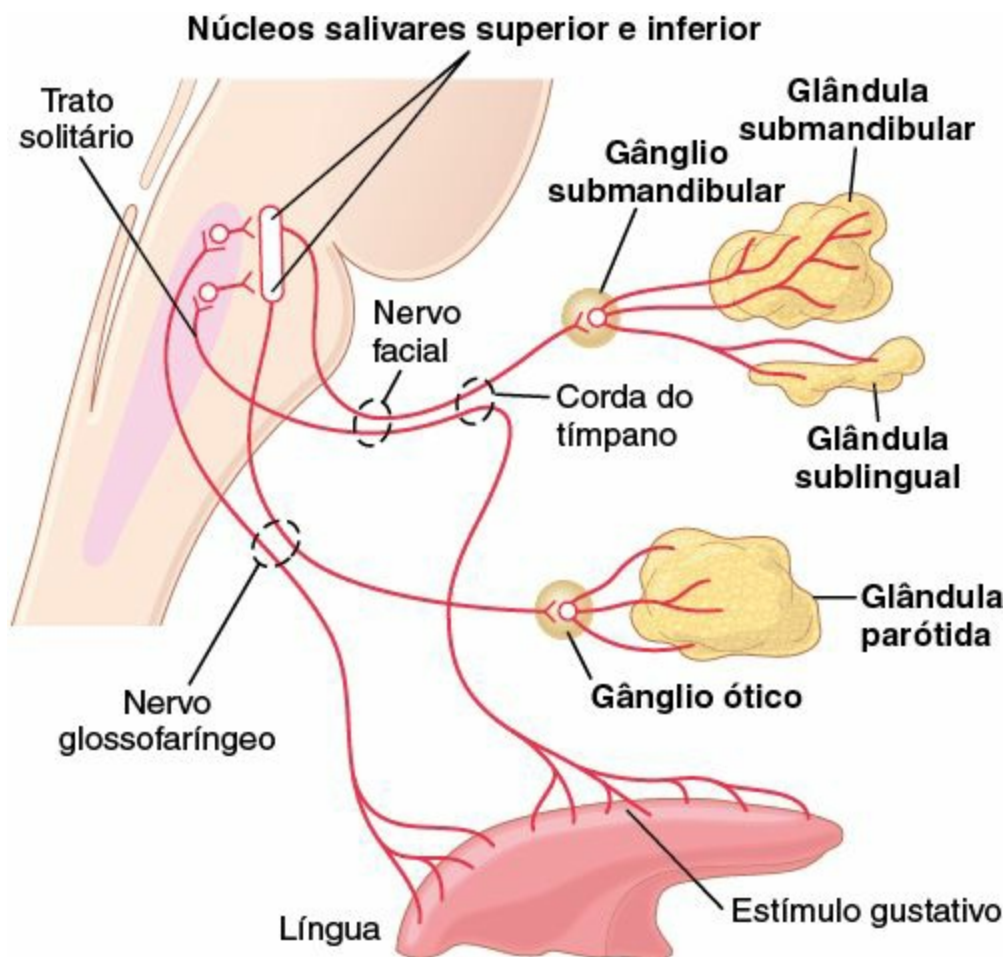



Figura 65-3. Regulação nervosa parassimpática da secreção salivar.

Secreção Esofágica

As secreções esofágicas são totalmente mucosas e fornecem principalmente a lubrificação para a deglutição. O corpo principal do esôfago é revestido com muitas *glândulas mucosas simples*. Na terminação gástrica e em pequena extensão, na porção inicial do esôfago, existem também muitas *glândulas mucosas compostas*. O muco produzido pelas glândulas compostas no esôfago superior evita a escoriação mucosa causada pela nova entrada de alimento, enquanto as glândulas compostas, localizadas próximas à junção esofagogástrica, protegem a parede esofágica da digestão por sucos gástricos ácidos que, com frequência, refluem do estômago para o esôfago inferior. A despeito dessa proteção, ainda assim pode-se, às vezes, desenvolver úlcera péptica na terminação gástrica do esôfago.

SECREÇÃO GÁSTRICA

CARACTERÍSTICAS DAS SECREÇÕES GÁSTRICAS

Além de células secretoras de muco que revestem toda a superfície do estômago, a mucosa gástrica tem dois tipos importantes de glândulas tubulares: *glândulas oxínticas* (também denominadas glândulas *gástricas*) e *glândulas pilóricas*. As glândulas oxínticas (formadoras de ácido) secretam *ácido clorídrico, pepsinogênio, fator intrínseco* e *muco*. As glândulas pilóricas secretam sobretudo *muco* para proteger a mucosa pilórica do ácido gástrico. Também secretam o hormônio *gastrina*.

As glândulas oxínticas ficam localizadas nas superfícies internas do corpo e do fundo do estômago,

constituindo 80% do estômago proximal. As glândulas pilóricas ficam localizadas na porção antral do estômago, que corresponde aos 20% distais do estômago.

Secreções das Glândulas Oxínticas (Gástricas)

Glândula oxíntica típica é mostrada na **Figura 65-4** e é composta por três tipos de células: (1) *células mucosas do cólon,* que secretam basicamente *muco*; (2) *células pépticas* (ou *principais*), que secretam grandes quantidades de *pepsinogênio*; e (3) *células parietais* (ou *oxínticas*), que secretam *ácido clorídrico* e o *fator intrínseco*. A secreção de ácido clorídrico, pelas células parietais, envolve mecanismos especiais, descritos a seguir.

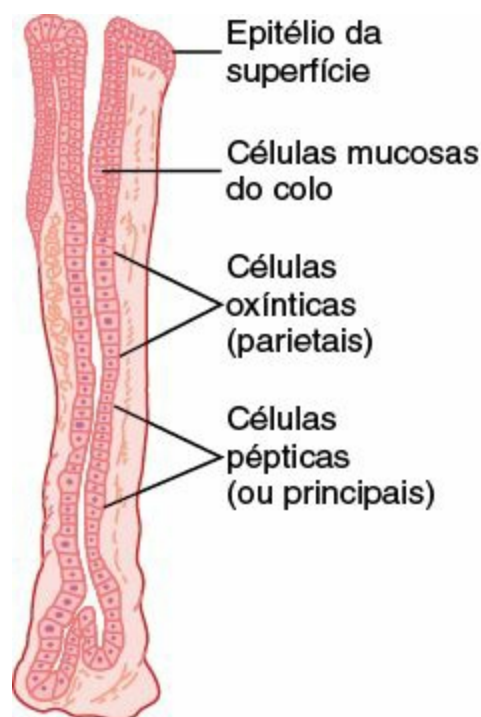



Figura 65-4. Glândula oxíntica do corpo do estômago.

Mecanismo Básico da Secreção de Ácido Clorídrico. Quando estimuladas, as células parietais secretam solução ácida contendo cerca de 160 mmol/L de ácido clorídrico por litro que é, quase exatamente, isotônica aos líquidos corporais. O pH dessa solução é da ordem de 0,8, extremamente ácido. Nesse pH, a concentração de íons hidrogênio é cerca de 3 milhões de vezes maior do que a do sangue arterial. Para atingir tamanha concentração de íons hidrogênio, são necessárias mais de 1.500 calorias de energia por litro de suco gástrico. Ao mesmo tempo que esses íons de hidrogênio são secretados, os íons bicarbonato se difundem para o sangue, para que o sangue venoso gástrico tenha um pH mais alto do que o sangue arterial, quando o estômago está secretando ácido.

A **Figura 65-5** mostra esquematicamente a estrutura funcional de célula parietal (também denominada *célula oxíntica*), demonstrando que há grandes *canalículos* intracelulares ramificados.

O ácido clorídrico é formado nas projeções em forma de vilos nesses canalículos e é, então, conduzido por esses canalículos até a extremidade secretora da célula.

A principal força motriz para a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais é a *bomba de hidrogênio-potássio* (*H^+-K^+-adenosina trifosfatase [ATPase]*). O mecanismo químico para a formação de ácido clorídrico é mostrado na **Figura 65-6** e consiste nos seguintes passos:

1. A água, dentro das células parietais, dissocia-se em H^+ e hidróxido (OH^-) no citoplasma celular por processo ativo, catalisado pela H^+-K^+-ATPase. Os íons potássio, transportados para a célula pela bomba de Na^+-K^+-ATPase, na porção basolateral da membrana, tendem a vazar para o lúmen, mas são reciclados de volta para a célula pela H^+-K^+-ATPase. A Na^+-K^+-ATPase basolateral produz baixa do Na^+ intracelular, o que contribui para a reabsorção de Na^+ do lúmen dos canalículos. Assim, a maior parte do K^+ e do Na^+ nos canalículos é reabsorvida para o citoplasma celular, e os íons hidrogênio tomam seus lugares nos canalículos.
2. O bombeamento de H^+ para fora da célula pela H^+-K^+-ATPase permite que OH^- se acumule e forme bicarbonato (HCO_3^-), a partir do CO_2, formado tanto durante o metabolismo na célula quanto o que entra na célula, vindo do sangue. Essa reação é catalisada pela *anidrase carbônica*. O HCO_3^- é, então, transportado através da membrana basolateral para o líquido extracelular, em troca de íons cloreto que entram na célula e são secretados por canais de cloreto para os canalículos, resultando em solução concentrada de ácido hidroclorídrico nos canalículos. O ácido hidroclorídrico é secretado para fora pela extremidade aberta do canalículo no lúmen da glândula.
3. A água passa para os canalículos por osmose devido aos íons extras secretados nos canalículos. Assim, a secreção final do canalículo contém água, ácido clorídrico em concentração de aproximadamente 150 a 160 mEq/L, cloreto de potássio na concentração de 15 mEq/L e pequena quantidade de cloreto de sódio.

Para produzir a concentração de íons hidrogênio tão alta quanto a encontrada no suco gástrico, é necessário o mínimo vazamento de volta para a mucosa do ácido secretado. A maior parte da capacidade do estômago de prevenir o vazamento do ácido de volta pode ser atribuída à *barreira gástrica*, devido à formação de muco alcalino e junções estreitas entre as células epiteliais, como descrito adiante. Se essa barreira for danificada por substâncias tóxicas, como ocorre com o uso excessivo de aspirina ou álcool, o ácido secretado vaza para a mucosa de acordo com seu gradiente químico, lesando a mucosa gástrica.

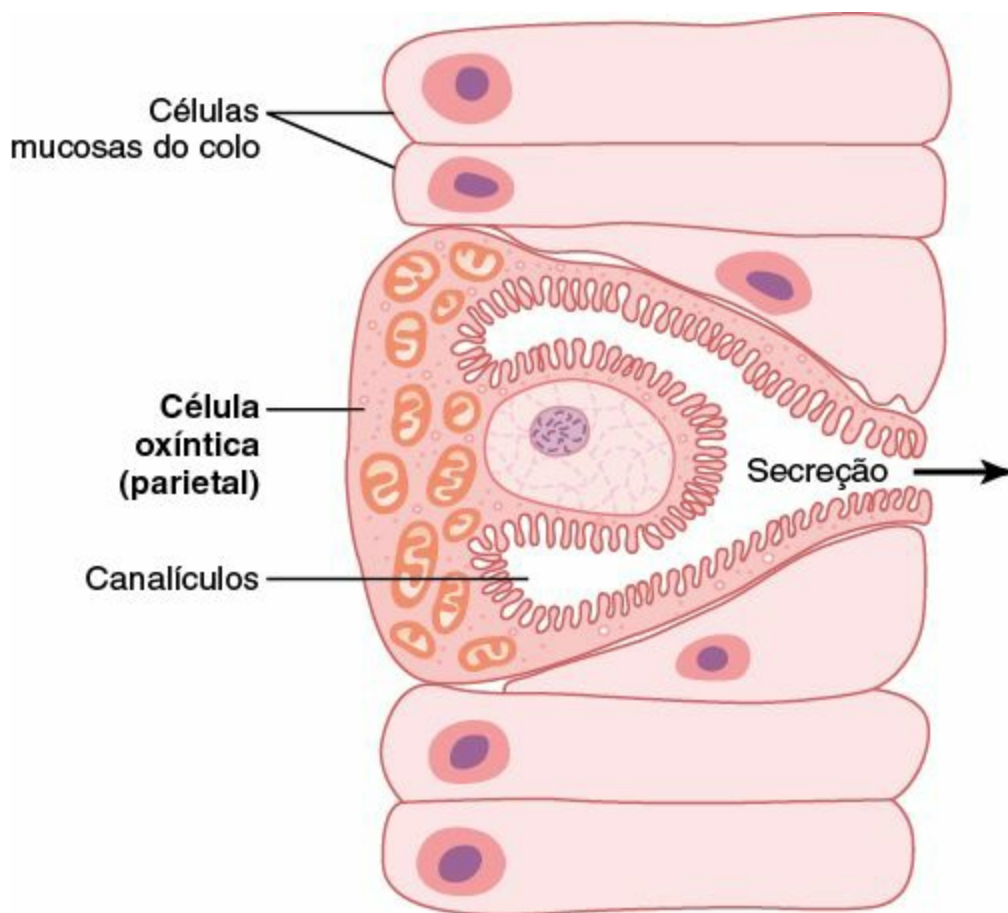



Figura 65-5. Anatomia esquemática dos canalículos na célula parietal (oxíntica).

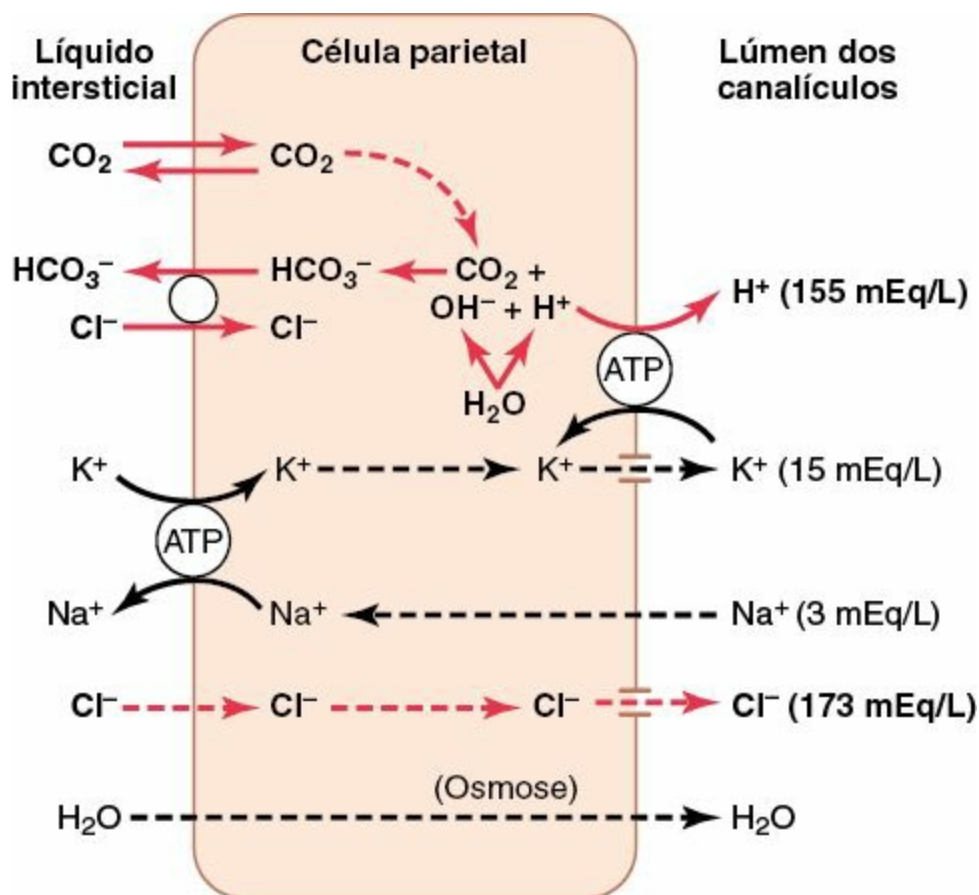



Figura 65-6. Mecanismo postulado para a secreção de ácido clorídrico. (Os pontos marcados com "ATP" indicam bombas ativas, e as *linhas tracejadas* representam osmose e difusão livre.)

Fatores Básicos que Estimulam a Secreção Gástrica São Acetilcolina, Gastrina e Histamina. A acetilcolina, liberada pela estimulação parassimpática, excita a secreção de pepsinogênio pelas células pépticas, de ácido clorídrico pelas células parietais e de muco pelas células da mucosa. Em comparação, a gastrina e a histamina estimulam fortemente a secreção de ácido pelas células parietais, mas têm pouco efeito sobre as outras células.

Secreção e Ativação de Pepsinogênio. Vários tipos ligeiramente diferentes de pepsinogênio são secretados pelas células mucosas e pépticas das glândulas gástricas. Contudo, todas as diferentes formas de pepsinogênios realizam as mesmas funções básicas.

Quando secretado, o pepsinogênio não tem atividade digestiva. Entretanto, assim que entra em contato com o ácido clorídrico, o pepsinogênio é clivado para formar *pepsina* ativa. Nesse processo, a molécula de pepsinogênio, com peso molecular de aproximadamente 42.500, é clivada para formar a molécula de pepsina com peso molecular em torno de 35.000.

A pepsina atua como enzima proteolítica, ativa em meio muito ácido (pH ideal entre 1,8 e 3,5), mas, no pH acima de 5, não tem quase nenhuma propriedade proteolítica e é completamente inativada em pouco tempo. O ácido clorídrico é tão necessário quanto a pepsina para a digestão das proteínas no estômago, como discutido no Capítulo 66.

Secreção do Fator Intrínseco pelas Células Parietais. A substância *fator intrínseco*, que é essencial para absorção de vitamina B_{12} no íleo, é secretada pelas *células parietais*, juntamente com a secreção de ácido clorídrico. Quando as células parietais produtoras de ácido no estômago são destruídas, ocorre frequentemente nas pessoas a gastrite crônica, desenvolvendo não só *acloridria* (ausência de secreção de ácido gástrico), mas muitas vezes também *anemia perniciosa,* porque a maturação das hemácias não acontece na ausência de estimulação da medula óssea pela vitamina B_{12}. O fenômeno é discutido em detalhes no Capítulo 33.

GLÂNDULAS PILÓRICAS — SECREÇÃO DE MUCO E GASTRINA

As glândulas pilóricas são estruturalmente semelhantes às glândulas oxínticas, mas contêm poucas células pépticas e quase nenhuma célula parietal. Em vez disso, contêm essencialmente células mucosas idênticas às células mucosas do colo das glândulas oxínticas. Essas células secretam pequena quantidade de pepsinogênio, como discutido antes, e quantidade particularmente grande de muco que auxilia na lubrificação e na proteção da parede gástrica da digestão pelas enzimas gástricas. As glândulas pilóricas também liberam o hormônio *gastrina*, que tem papel crucial no controle da secreção gástrica, como discutiremos adiante.

CÉLULAS MUCOSAS DA SUPERFÍCIE

Toda a superfície da mucosa gástrica, entre as glândulas, apresenta camada contínua de tipo especial de células mucosas, denominadas simplesmente "células mucosas superficiais". Elas secretam grande quantidade de *muco* muito *viscoso* que recobre a mucosa gástrica com camada gelatinosa de muco, muitas vezes, com mais de 1 milímetro de espessura, proporcionando, assim, uma barreira de proteção para a parede gástrica, bem como contribuindo para a lubrificação do transporte de alimento.

Outra característica desse muco é sua *alcalinidade*. Dessa forma, a parede gástrica subjacente *normal* não é exposta à secreção proteolítica muito ácida do estômago. O menor contato com alimentos ou qualquer irritação da mucosa estimula diretamente as células mucosas superficiais a secretar quantidades adicionais desse muco espesso, alcalino e viscoso.

ESTIMULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ÁCIDO PELO ESTÔMAGO

As Células Parietais das Glândulas Oxínticas São as Únicas Células Que Secretam Ácido Clorídrico. Como observado antes neste Capítulo, a acidez do líquido secretado por essas células parietais das glândulas oxínticas pode ser bem elevada, com pH tão baixo quanto 0,8. Entretanto, a secreção desse ácido é controlada por sinais endócrinos e nervosos. Além disso, as células parietais são controladas por outro tipo de célula, denominada *células semelhantes às enterocromafins* (células ECL), cuja função primária é a de secretar *histamina*.

As células ECL se localizam na submucosa, muito próximas das glândulas oxínticas e, assim, liberam histamina no espaço adjacente às células parietais das glândulas. A intensidade da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais está diretamente relacionada à quantidade de histamina secretada pelas células ECL. Por sua vez, as células ECL são estimuladas a secretar histamina pelo hormônio *gastrina*, formado na porção antral da mucosa gástrica, em resposta às proteínas nos alimentos que estão sendo digeridos. As células ECL podem ser estimuladas também por hormônios secretados pelo sistema nervoso entérico da parede gástrica. Vamos discutir primeiro o mecanismo de controle pela gastrina das células ECL e seu controle subsequente da secreção de ácido clorídrico pelas células parietais.

Estimulação da Secreção de Ácido pela Gastrina. A gastrina é o hormônio secretado pelas *células da gastrina*, também chamadas *células G*. Essas células ficam localizadas nas *glândulas pilóricas* no estômago distal. A gastrina é o peptídeo secretado em duas formas: a forma grande, denominada G-34, que contém 34 aminoácidos, e a forma menor, G-17, que contém 17 aminoácidos. Muito embora ambas sejam importantes, a menor é a mais abundante.

Quando a carne ou outros alimentos proteicos atingem a região antral do estômago, algumas das

proteínas desses alimentos têm efeito estimulador das *células da gastrina, nas glândulas pilóricas*, causando a liberação de *gastrina* no sangue para ser transportada para as células ECL do estômago. A mistura vigorosa dos sucos gástricos transporta a gastrina rapidamente para as células ECL no corpo do estômago, causando a liberação de *histamina que age diretamente nas glândulas oxínticas profundas*. A ação da histamina é rápida, estimulando a secreção de ácido clorídrico gástrico.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE PEPSINOGÊNIO

A estimulação da secreção de *pepsinogênio* pelas células pépticas nas glândulas oxínticas é bem menos complexa do que a regulação da secreção de ácido, ocorrendo em resposta a dois principais tipos de sinais: (1) *acetilcolina* liberada pelo *plexo mioentérico*; e (2) ácido no estômago. É provável que o ácido não estimule as células pépticas diretamente, mas sim que provoque outros reflexos nervosos entéricos que amplificam os sinais nervosos para as células pépticas. Portanto, a secreção de *pepsinogênio*, o precursor da enzima *pepsina* que hidrolisa proteínas, é fortemente influenciada pela quantidade de ácido no estômago. Em pessoas que perderam a capacidade de produzir quantidades normais de ácido, a secreção de pepsinogênio também é menor, muito embora as células pépticas possam parecer normais.

Fases da Secreção Gástrica

Diz-se que a secreção gástrica se dá em três “fases” (como mostradas na **Figura 65-7**): a *fase cefálica*, a *fase gástrica* e a *fase intestinal*.

Fase Cefálica. A fase cefálica de secreção gástrica ocorre, até mesmo, antes de o alimento entrar no estômago, enquanto está sendo ingerido. Resulta da visão, do odor, da lembrança ou do sabor do alimento e, quanto maior o apetite, mais intensa é a estimulação. Sinais neurogênicos que causam a fase cefálica se originam no córtex cerebral e nos centros do apetite na amígdala e no hipotálamo. São transmitidos pelos núcleos motores dorsais dos vagos e pelos nervos vago até o estômago. Essa fase da secreção normalmente contribui com cerca de 30% da secreção gástrica, associada à ingestão da refeição.

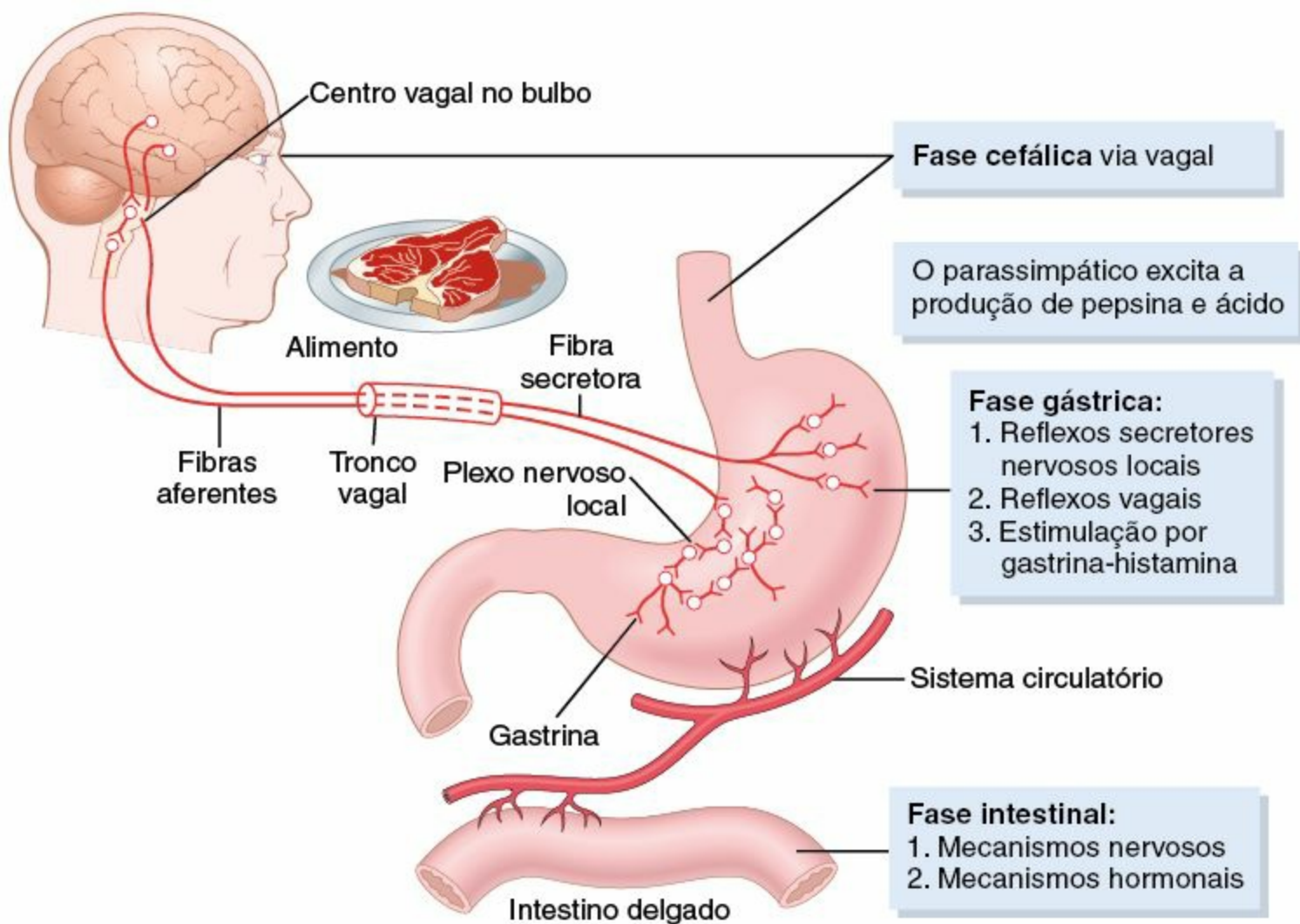



Figura 65-7. Fases da secreção gástrica e sua regulação.

Fase Gástrica. O alimento que entra no estômago excita (1) os reflexos longos vasovagais do estômago para o cérebro e de volta ao estômago; (2) os reflexos entéricos locais; e (3) o mecanismo da gastrina; todos levando à secreção de suco gástrico durante várias horas, enquanto o alimento permanece no estômago. A fase gástrica da secreção contribui com cerca de 60% da secreção gástrica total associada à ingestão da refeição e, portanto, é responsável pela maior parte da secreção gástrica diária, de cerca de 1.500 mililitros.

Fase Intestinal. A presença de alimento na porção superior do intestino delgado, em especial no duodeno, continuará a causar secreção gástrica de pequena quantidade de suco gástrico, provavelmente devido às pequenas quantidades de gastrina liberadas pela mucosa duodenal. Essa secreção representa cerca de 10% da resposta de ácido à refeição.

Inibição da Secreção Gástrica por Outros Fatores Intestinais

Embora o quimo no intestino estimule ligeiramente a secreção gástrica, no início da fase intestinal da secreção gástrica, ele paradoxalmente inibe a secreção gástrica em outros momentos. Essa inibição resulta de pelo menos duas influências.

1. A presença de alimento no intestino delgado inicia o *reflexo enterogástrico reverso*, transmitido pelo sistema nervoso mioentérico e pelos nervos extrínsecos vagos e simpáticos, inibindo a secreção gástrica. Esse reflexo pode ser iniciado (a) pela distensão da parede do intestino delgado; (b) pela presença de ácido no intestino superior; (c) pela presença de produtos da hidrólise de proteínas; ou (d) pela irritação da mucosa. É, em parte, o mecanismo complexo, discutido no Capítulo 64, de retardo do esvaziamento do estômago quando os intestinos já estão cheios.

2. A presença de ácidos, gorduras, produtos da degradação das proteínas, líquidos hiperosmóticos ou hiposmóticos ou qualquer fator irritante no intestino delgado superior causa a liberação dos vários hormônios intestinais. Um desses hormônios é a *secretina*, especialmente importante para o controle da secreção pancreática. Entretanto, a secretina inibe a secreção gástrica. Três outros hormônios — o *peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (peptídeo inibidor gástrico), o polipeptídeo intestinal vasoativo* e *a somatostatina* — também têm efeitos leves a moderados na inibição da secreção gástrica.

O propósito dos fatores intestinais que inibem a secreção gástrica é, provavelmente, retardar a passagem do quimo do estômago quando o intestino delgado já estiver cheio ou hiperativo. De fato, os reflexos inibidores enterogástricos, aliados aos hormônios inibidores, em geral, reduzem também a motilidade gástrica, ao mesmo tempo em que diminuem a secreção gástrica, como discutido no Capítulo 64.

Secreção Gástrica durante o Período Interdigestivo. O estômago secreta poucos mililitros de suco gástrico por hora, durante o "período interdigestivo", quando pouca ou nenhuma digestão está ocorrendo no tubo digestivo. A secreção que ocorre é, em geral, quase total do tipo não oxíntico, composta basicamente por *muco*, pouca pepsina e quase nenhum ácido.

Os estímulos emocionais podem aumentar a secreção gástrica interdigestiva (que é um suco muito péptico e ácido) para 50 mililitros ou mais por hora da mesma maneira que a fase cefálica da secreção gástrica excita a secreção no início da refeição. Esse aumento de secreção, em resposta a estímulos emocionais, parece contribuir para o desenvolvimento de úlceras pépticas, como discutido no Capítulo 67.

Composição Química da Gastrina e de Outros Hormônios Gastrointestinais

Gastrina, colecistocinina (CCK) e *secretina* são polipeptídeos com pesos moleculares de 2.000, 4.200 e 3.400, respectivamente. Os cinco aminoácidos terminais nas cadeias moleculares da gastrina e da CCK são os mesmos. A atividade funcional da gastrina reside nos quatro aminoácidos terminais, e a atividade da CCK reside nos oito aminoácidos terminais. Todos os aminoácidos da molécula de secretina são essenciais.

Gastrina sintética, composta dos quatro aminoácidos terminais da gastrina natural, mais o aminoácido alanina, tem as mesmas propriedades fisiológicas da gastrina natural. Esse produto sintético é denominado *pentagastrina*.

SECREÇÃO PANCREÁTICA

O pâncreas, localizado sob o estômago (ilustrado na **Figura 65-10**), é grande glândula composta, com a maior parte de sua estrutura semelhante à das glândulas salivares mostradas na **Figura 65-2**. As enzimas digestivas pancreáticas são secretadas pelos *ácinos pancreáticos*, e grandes volumes de solução de bicarbonato de sódio são secretados pelos ductos pequenos e maiores que começam nos ácinos. O produto combinado de enzimas e bicarbonato de sódio flui, então, pelo longo *ducto pancreático,* que normalmente drena para o ducto hepático, imediatamente, antes de se esvaziar no duodeno pela *papila de Vater*, envolta pelo *esfíncter de Oddi*.

O suco pancreático é secretado de modo mais abundante, em resposta à presença de quimo nas porções superiores do intestino delgado e as características do suco pancreático são determinadas, até certo ponto, pelos tipos de alimento no quimo. (O pâncreas secreta ainda *insulina,* mas essa não é secretada pelo mesmo tecido pancreático que secreta o suco pancreático. Em vez disso, o hormônio é secretado para o *sangue* — não para o intestino — pelas *ilhotas de Langerhans,* dispersas por todo o pâncreas. Estas estruturas são discutidas em detalhes no Capítulo 79.)

ENZIMAS DIGESTIVAS PANCREÁTICAS

A secreção pancreática contém múltiplas enzimas para digerir todos os três principais grupos de alimentos: proteínas, carboidratos e gorduras. Contém ainda grande quantidade de íons bicarbonato que contribuem de modo muito importante para a neutralização da acidez do quimo transportado do estômago para o duodeno.

As mais importantes das enzimas pancreáticas na digestão de proteínas são a *tripsina*, a *quimotripsina* e a *carboxipolipeptidase*. A mais abundante é a tripsina.

A tripsina e a quimotripsina hidrolisam proteínas a peptídeos de tamanhos variados, sem levar à liberação de aminoácidos individuais. Entretanto, a carboxipolipeptidase cliva alguns peptídeos, até aminoácidos individuais, completando assim a digestão de algumas proteínas até aminoácidos.

A enzima pancreática para a digestão de carboidratos é a *amilase pancreática*, que hidrolisa amidos, glicogênio e outros carboidratos (exceto celulose), para formar principalmente dissacarídeos e alguns trissacarídeos.

As principais enzimas para digestão das gorduras são (1) a *lipase pancreática*, capaz de hidrolisar gorduras neutras a ácidos graxos e monoglicerídeos; (2) a *colesterol esterase*, que hidrolisa ésteres de colesterol; e (3) a *fosfolipase*, que cliva os ácidos graxos dos fosfolipídios.

Quando sintetizadas nas células pancreáticas, as enzimas digestivas proteolíticas estão em formas enzimáticas inativas *tripsinogênio*, *quimotripsinogênio* e *procarboxipolipeptidase*. Elas são ativadas somente após serem secretadas no trato intestinal. O tripsinogênio é ativado pela enzima denominada *enterocinase*, secretada pela mucosa intestinal, quando o quimo entra em contato com a mucosa. Além disso, o tripsinogênio pode ser ativado, autocataliticamente, pela própria tripsina já formada. O quimotripsinogênio é ativado pela tripsina para formar quimotripsina, e a procarboxipolipetidase é ativada de maneira semelhante.

A Secreção do Inibidor da Tripsina Previne a Digestão do Pâncreas. É importante que as enzimas proteolíticas do suco pancreático não fiquem ativadas até depois de chegarem ao intestino, pois a tripsina e as outras enzimas poderiam digerir o próprio pâncreas. Felizmente, as mesmas células que secretam enzimas proteolíticas no ácino do pâncreas secretam simultaneamente outra substância, denominada *inibidor de tripsina*. Essa substância é formada no citoplasma das células glandulares e inativa a tripsina, ainda nas células secretoras, nos ácinos e nos ductos do pâncreas. Alem disso, já que é a tripsina que ativa as outras enzimas proteolíticas pancreáticas, o inibidor da tripsina evita também sua ativação.

Quando o pâncreas é lesado gravemente ou quando ocorre bloqueio do ducto, grande quantidade de secreção pancreática, às vezes, se acumula nas áreas comprometidas do pâncreas. Nessas condições, o efeito do inibidor de tripsina é insuficiente, situação em que as secreções pancreáticas ficam ativas e podem digerir todo o pâncreas, em questão de poucas horas, levando à condição denominada

pancreatite aguda. Esse distúrbio, por vezes, é letal em razão do consequente choque circulatório; se não for letal, em geral, leva à insuficiência pancreática crônica subsequente.

SECREÇÃO DE ÍONS BICARBONATO

Embora as enzimas do suco pancreático sejam secretadas em sua totalidade pelos ácinos das glândulas pancreáticas, os outros dois componentes importantes do suco pancreático, íons bicarbonato e água, são secretados basicamente pelas células epiteliais dos ductos que se originam nos ácinos. Quando o pâncreas é estimulado a secretar quantidade abundante de suco pancreático, a concentração dos íons bicarbonato pode atingir 145 mEq/L, valor cinco vezes maior que a concentração do íon no plasma. Com essa concentração elevada, provê grande quantidade de álcali no suco pancreático, que serve para neutralizar o ácido clorídrico no duodeno, vindo do estômago.

As etapas básicas do mecanismo celular da secreção da solução de íons bicarbonato nos ductos pancreáticos, mostradas na **Figura 65-8** são os seguintes:

1. O dióxido de carbono se difunde para as células a partir do sangue e, sob a influência da anidrase carbônica, combina-se com a água para formar ácido carbônico (H_2CO_3). O ácido carbônico, por sua vez, dissocia-se em íons bicarbonato e íons hidrogênio (HCO_3^- e H^+). Os íons bicarbonato adicionais entram na célula através da membrana basolateral mediante cotransporte com íons sódio (Na^+). Os íons bicarbonato são trocados posteriormente por íons cloreto (Cl^-) por meio de transporte ativo secundário, através da *membrana luminal* da célula para o lúmen do ducto. O cloreto que penetra na célula é reciclado no lúmen, mediante canais de cloreto especiais.
2. Os íons hidrogênio formados por dissociação do ácido carbônico na célula são *trocados por íons sódio na membrana basolateral* da célula. Os íons sódio entram também na célula mediante cotransporte com bicarbonato através da membrana basolateral. Os íons sódio são então transportados através da *borda luminal* para dentro do lúmen do ducto pancreático. A voltagem negativa do lúmen também impulsiona os íons sódio com carga positiva através das uniões estreitas entre as células.
3. O movimento global de íons sódio e bicarbonato do sangue para o lúmen do ducto cria gradiente de pressão osmótica que causa fluxo de água também para o ducto pancreático, formando, assim, solução de bicarbonato quase isosmótica.

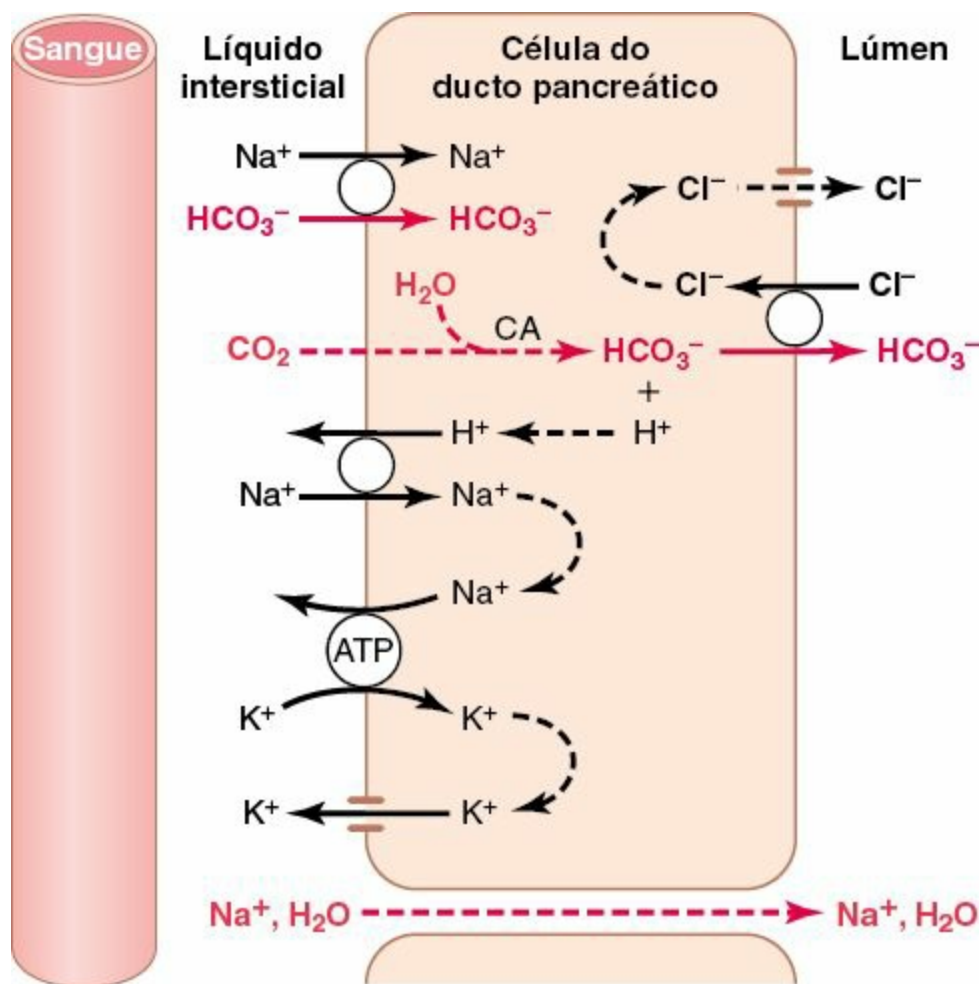



Figura 65-8. Secreção de solução isosmótica de bicarbonato de sódio pelos dúctulos e ductos pancreáticos. CA, anidrase carbônica.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO PANCREÁTICA

Estímulos Básicos que Causam Secreção Pancreática

Três estímulos básicos são importantes na secreção pancreática:

1. *Acetilcolina*, liberada pelas terminações do nervo vago parassimpático e por outros nervos colinérgicos para o sistema nervoso entérico.
2. *Colecistocinina*, secretada pela mucosa duodenal e do jejuno superior, quando o alimento entra no intestino delgado.
3. *Secretina*, também secretada pelas mucosas duodenal e jejunal, quando alimentos muito ácidos entram no intestino delgado.

Os dois primeiros desses estímulos, acetilcolina e colecistocinina, estimulam as células acinares do pâncreas, levando à produção de grande quantidade de enzimas digestivas pancreáticas, mas quantidades relativamente pequenas de água e eletrólitos vão com as enzimas. Sem a água, a maior parte das enzimas se mantém temporariamente armazenada nos ácinos e nos ductos até que uma secreção mais fluida apareça para lavá-las dentro do duodeno. A secretina, em contrapartida,

estimula a secreção de grandes volumes de solução aquosa de bicarbonato de sódio pelo epitélio do ducto pancreático.

Efeitos Multiplicativos de Diferentes Estímulos. Quando todos os diferentes estímulos da secreção pancreática agem ao mesmo tempo, a secreção total é bem maior do que a soma das secreções ocasionadas por cada um deles, separadamente. Por isso, considera-se que os diversos estímulos "multiplicam" ou "potencializam" uns aos outros. Desse modo, a secreção pancreática normalmente resulta de efeitos combinados de múltiplos estímulos básicos, e não apenas de um só.

Fases da Secreção Pancreática

A secreção pancreática, semelhante à secreção gástrica, ocorre em três fases: *cefálica*, *gástrica* e *intestinal*. Suas características são descritas nas seções seguintes.

Fases Cefálica e Gástrica. Durante a fase cefálica da secreção pancreática, os mesmos sinais nervosos do cérebro que causam a secreção do estômago também provocam liberação de acetilcolina pelos terminais do nervo vago no pâncreas. Essa sinalização faz com que quantidade moderada de enzimas seja secretada nos ácinos pancreáticos, respondendo por cerca de 20% da secreção total de enzimas pancreáticas, após refeição. Entretanto, pouco da secreção flui imediatamente pelos ductos pancreáticos para o intestino, porque somente quantidade pequena de água e eletrólitos é secretada com as enzimas.

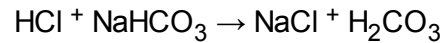
Durante a fase gástrica, a estimulação nervosa da secreção enzimática prossegue, representando outros 5% a 10% das enzimas pancreáticas secretadas após refeição. No entanto, mais uma vez, somente pequena quantidade chega ao duodeno devido à falta continuada de secreção significativa de líquido.

Fase Intestinal. Depois que o quimo deixa o estômago e entra no intestino delgado, a secreção pancreática fica abundante, basicamente, em resposta ao hormônio *secretina*.

A Secretina Estimula a Secreção Abundante de Íons Bicarbonato, que Neutralizam o Quimo Gástrico Ácido. A secretina é um polipeptídeo com 27 aminoácidos (com um peso molecular em torno de 3.400). Está presente em forma inativa, pró-secretina, nas chamadas células S, na mucosa do duodeno e do jejuno. Quando o quimo ácido com pH menor que 4,5 a 5,0 entra no duodeno vindo do estômago, causa ativação e liberação de secretina pela mucosa duodenal para o sangue. O único constituinte, verdadeiramente potente do quimo, que ocasiona essa liberação de secretina é o ácido clorídrico.

A secretina, por sua vez, faz com que o pâncreas secrete grandes quantidades de líquido contendo

concentração elevada de íons bicarbonato (até 145 mEq/L), mas concentração reduzida de íons cloreto. O mecanismo da secretina é importante por duas razões: primeiro, a secretina começa a ser liberada pela mucosa do intestino delgado, quando o pH do conteúdo duodenal cai abaixo de 4,5 a 5,0, e sua liberação aumenta bastante quando o pH diminui para 3,0. Esse mecanismo prontamente à secreção abundante de suco pancreático contém grande quantidade de bicarbonato de sódio. O resultado final é, então, a seguinte reação no duodeno:

$$HCl + NaHCO_3 \rightarrow NaCl + H_2CO_3$$

O ácido carbônico se dissocia imediatamente em dióxido de carbono e água. O dióxido de carbono é transferido para o sangue e expirado pelos pulmões, deixando, assim, solução neutra de cloreto de sódio no duodeno. Dessa forma, o conteúdo ácido vindo do estômago para o duodeno é neutralizado, de maneira que a atividade digestiva peptídica, adicional pelos sucos gástricos no duodeno, é imediatamente bloqueada. Como a mucosa do intestino delgado não tem proteção contra a ação do suco gástrico ácido, o mecanismo de neutralização do ácido é essencial para evitar o desenvolvimento de úlceras duodenais, como discutido em detalhes no Capítulo 67.

A secreção de íons bicarbonato pelo pâncreas estabelece o pH apropriado para a ação das enzimas digestivas pancreáticas, que operam em meio ligeiramente alcalino ou neutro no pH de 7,0 a 8,0. O pH da secreção de bicarbonato de sódio é, em média, de 8,0.

Colecistocinina Contribui para o Controle da Secreção de Enzimas Digestivas pelo Pâncreas. A presença de alimento no intestino delgado superior também faz com que um segundo hormônio, a colecistocinina (*CCK*), polipeptídeo contendo 33 aminoácidos, seja liberado por outro grupo de células, as *células I*, da mucosa do duodeno e do jejuno superior. Essa liberação de CCK é estimulada pela presença de *proteoses* e *peptonas* (produtos da digestão parcial de proteínas) e *ácidos graxos de cadeia longa*, no quimo que vem do estômago.

A CCK, assim como a secretina, chega ao pâncreas pela circulação sanguínea, mas, em vez de estimular a secreção de bicarbonato de sódio, provoca principalmente a secreção de ainda mais enzimas digestivas pancreáticas pelas células acinares. É efeito semelhante ao causado pela estimulação vagal, porém mais pronunciado, respondendo por 70% a 80% da secreção total das enzimas digestivas pancreáticas após refeição.

As diferenças entre os efeitos estimuladores pancreáticos da secretina e da CCK são apresentadas na **Figura 65-9**, que demonstra (1) a intensa secreção de bicarbonato de sódio, em resposta ao ácido no duodeno estimulada pela secretina; (2) o duplo efeito em resposta à gordura; e (3) a secreção intensa de enzimas digestivas (quando peptonas entram no duodeno), estimulada pela CCK.

A **Figura 65-10** resume os fatores mais importantes da regulação da secreção pancreática. A quantidade total secretada por dia fica em torno de 1 litro.

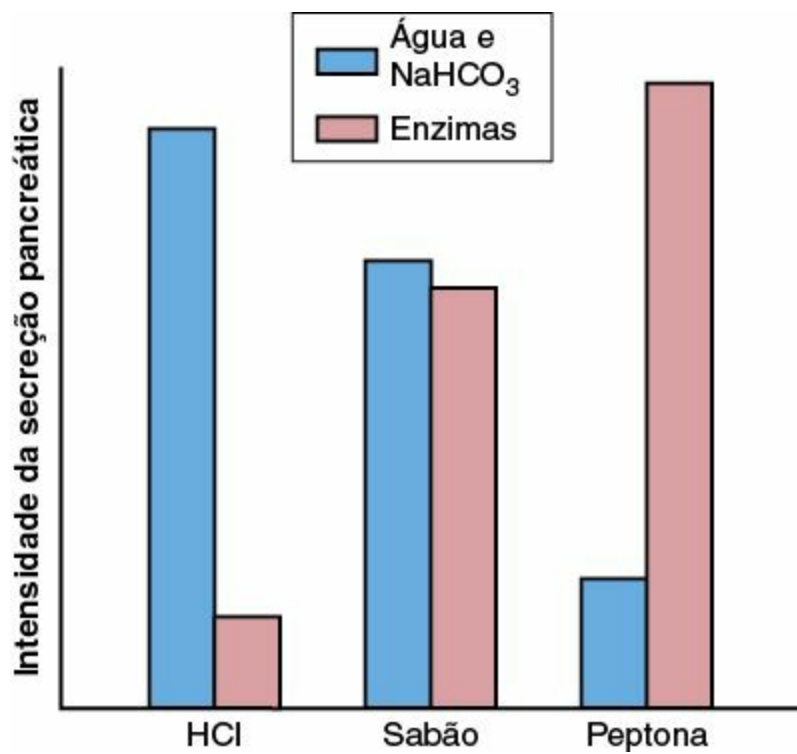



Figura 65-9. Secreção de bicarbonato de sódio (*NaHCO3*), água e enzimas pelo pâncreas, causada pela presença de soluções de ácido (*HCl*), gorduras ou peptonas no duodeno.

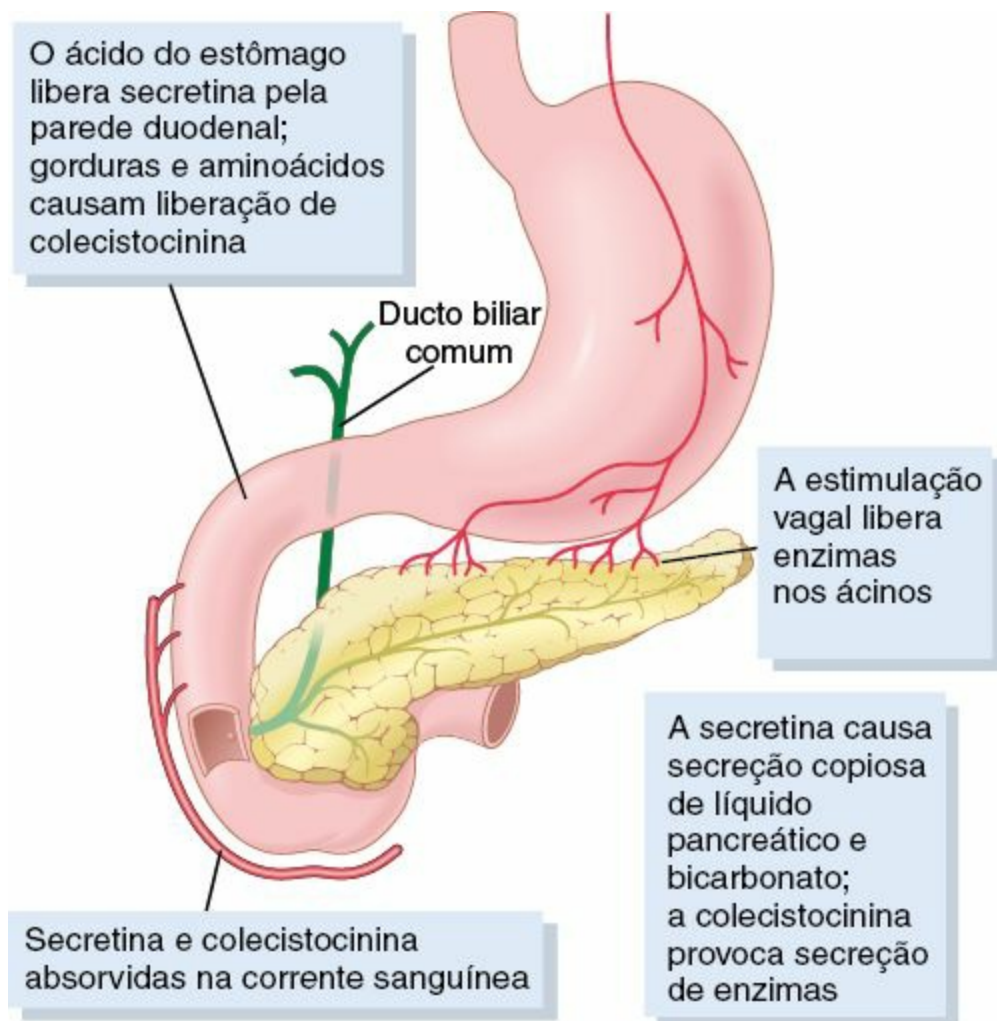



Figura 65-10. Regulação da secreção pancreática.

SECREÇÃO DE BILE PELO FÍGADO

Uma das muitas funções do fígado é a de secretar *bile*, normalmente entre 600 e 1.000 mL/dia. A bile serve a duas funções importantes:

Primeira, a bile tem papel importante na digestão e na absorção de gorduras, não porque exista nela alguma enzima que provoque a digestão de gorduras, mas porque os *ácidos biliares* realizam duas funções: (1) ajudam a emulsificar as grandes partículas de gordura, nos alimentos, a muitas partículas diminutas, cujas superfícies são atacadas pelas lipases secretadas no suco pancreático; e (2) ajudam a absorção dos produtos finais da digestão das gordura através da membrana mucosa intestinal.

Segunda, a bile serve como meio de excreção de diversos produtos do sangue. Esses produtos de resíduos incluem especialmente a *bilirrubina*, produto final da destruição da hemoglobina e o *colesterol* em excesso.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DA SECREÇÃO BILIAR

A bile é secretada pelo fígado em duas etapas:

1. A solução inicial é secretada pelas células principais do fígado, os *hepatócitos*; essa secreção inicial contém grande quantidade de ácidos biliares, colesterol e outros constituintes orgânicos. É secretada para os *canalículos biliares*, que se originam por entre as células hepáticas.
2. Em seguida, a bile flui pelos canalículos em direção aos septos interlobulares para desembocar nos *ductos biliares terminais*, fluindo, então, para ductos progressivamente maiores e chegando finalmente ao *ducto hepático* e ao *ducto biliar comum*. Desde esses ductos, a bile flui diretamente para o duodeno ou é armazenada por minutos ou horas na *vesícula biliar*, onde chega pelo *ducto cístico*, como mostrado na **Figura 65-11**.

Nesse percurso pelos ductos biliares, a segunda porção da secreção hepática é acrescentada à bile inicial. Essa secreção adicional é solução aquosa de íons sódio e bicarbonato, secretada pelas células epiteliais que revestem os canalículos e ductos. Essa segunda secreção, às vezes, aumenta a quantidade total de bile por 100% ou mais. A segunda secreção é estimulada especialmente pela *secretina*, que leva à secreção de íons bicarbonato para suplementar a secreção pancreática (para neutralizar o ácido que chega ao duodeno, vindo do estômago).

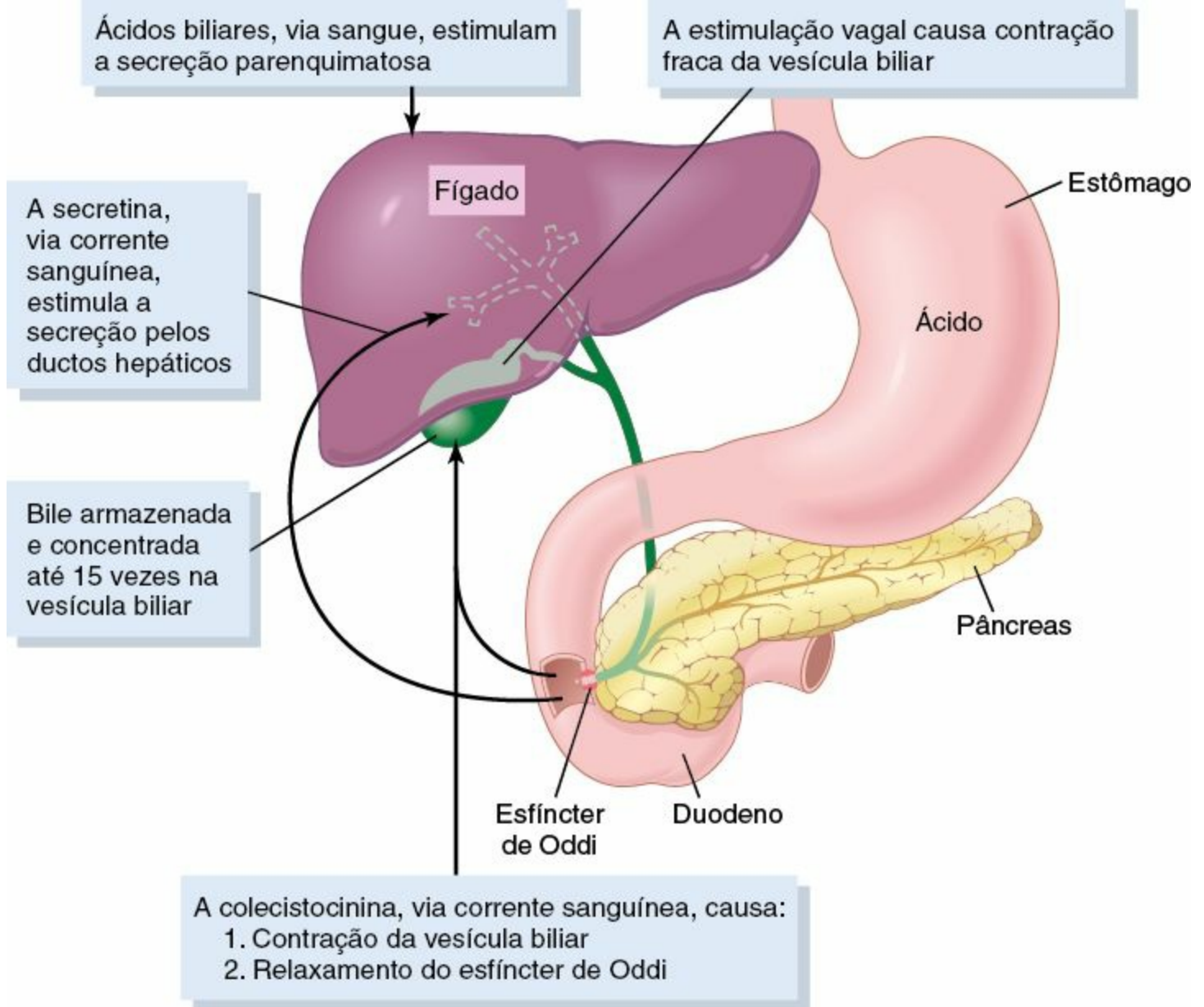



Figura 65-11. Secreção hepática e esvaziamento da vesícula biliar.

Armazenamento e Concentração da Bile na Vesícula Biliar. A bile é secretada continuamente pelas células hepáticas, mas sua maior parte é, nas condições normais, armazenada na vesícula biliar, até ser secretada para o duodeno. O volume máximo que a vesícula biliar consegue armazenar é de apenas 30 a 60 mililitros. Contudo, até 12 horas de secreção de bile (em geral, cerca de 450 mililitros) podem ser armazenadas na vesícula biliar, porque água, sódio, cloreto e grande parte de outros eletrólitos menores é continuamente absorvida pela mucosa da vesícula biliar, concentrando os constituintes restantes da bile que são sais biliares, colesterol, lecitina e bilirrubina.

Grande parte da absorção na vesícula biliar é causada pelo transporte ativo de sódio através do epitélio da vesícula biliar, seguido pela absorção secundária de íons cloreto, água e muitos outros constituintes difusíveis. A bile é comumente concentrada por cerca de cinco vezes, mas pode atingir o máximo de 20 vezes.

Composição da Bile. A **Tabela 65-2** mostra a composição da bile secretada pelo fígado e depois

concentrada na vesícula biliar. As substâncias mais abundantes, secretadas na bile, são os *sais biliares*, responsáveis por cerca da metade dos solutos na bile. Também secretados ou excretados em grandes concentrações são a *bilirrubina*, o *colesterol*, a *lecitina* e os *eletrólitos* usuais do plasma.

No processo de concentração na vesícula biliar, a água e grandes frações dos eletrólitos (exceto íons cálcio) são reabsorvidas pela mucosa da vesícula biliar; essencialmente, todos os outros constituintes, em especial os sais biliares e as substâncias lipídicas colesterol e lecitina, não são reabsorvidos e, portanto, ficam concentrados na bile da vesícula biliar.

Tabela 65-2 Composição da Bile

Substância	Bile Hepática	Bile Vesicular
Água	97,5 g/dL	92 g/dL
Sais biliares	1,1 g/dL	6 g/dL
Bilirrubina	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Colesterol	0,1 g/dL	0,3 – 0,9 g/dL
Ácidos graxos	0,12 g/dL	0,3 – 1,2 g/dL
Lecitina	0,04 g/dL	0,3 g/dL
Na^+	145 mEq/L	130 mEq/L
K^+	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca^{++}	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl^-	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO_3^-	28 mEq/L	10 mEq/L

A Colecistocinina Estimula o Esvaziamento da Vesícula Biliar. Quando o alimento começa a ser digerido no trato gastrointestinal superior, a vesícula biliar começa a se esvaziar, especialmente quando alimentos gordurosos chegam ao duodeno, cerca de 30 minutos depois da ingestão da refeição. O esvaziamento da vesícula biliar se dá por contrações rítmicas da parede da vesícula biliar, com o relaxamento simultâneo do *esfíncter de Oddi*, que controla a entrada do ducto biliar comum no duodeno.

Sem dúvida, o estímulo mais potente para as contrações da vesícula biliar é o hormônio *CCK*. É a mesma CCK discutida antes que causa o aumento da secreção de enzimas digestivas, pelas células acinares do pâncreas. O estímulo principal para a liberação de CCK no sangue pela mucosa duodenal é a presença de alimentos gordurosos no duodeno.

A vesícula biliar também é estimulada, com menor intensidade por fibras nervosas secretoras de acetilcolina, tanto no nervo vago como no sistema nervoso entérico. São os mesmos nervos que promovem a motilidade e a secreção em outras partes do trato gastrointestinal superior.

Em suma, a vesícula biliar esvazia sua reserva de bile concentrada no duodeno, basicamente, em

resposta ao estímulo da CCK que, por sua vez, é liberada, em especial em resposta aos alimentos gordurosos. Quando o alimento não contém gorduras, a vesícula biliar se esvazia lentamente, mas, quando quantidades significativas de gordura estão presentes, a vesícula biliar costuma se esvaziar de forma completa em cerca de 1 hora. A **Figura 65-11** resume a secreção de bile, seu armazenamento, na vesícula biliar, e a sua liberação final da vesícula para o duodeno.

FUNÇÃO DOS SAIS BILIARES NA DIGESTÃO E ABSORÇÃO DE GORDURA

As células hepáticas sintetizam cerca de 6 gramas de *sais biliares* diariamente. O precursor dos sais biliares é o *colesterol*, presente na dieta ou sintetizado nas células hepáticas, durante o curso do metabolismo de gorduras. O colesterol é, primeiro, convertido em *ácido cólico* ou *ácido quenodesoxicólico*, em quantidades aproximadamente iguais. Esses ácidos, por sua vez, se combinam em sua maior parte com glicina e, em menor escala, com taurina, para formar *ácidos biliares glico e tauroconjugados*. Os sais desses ácidos, especialmente os sais de sódio, são então secretados para a bile.

Os sais biliares desempenham duas ações importantes no trato intestinal:

Primeiro, eles têm ação detergente, sobre as partículas de gordura dos alimentos. Essa ação, que diminui a tensão superficial das partículas, permite que a agitação no trato intestinal as quebre em partículas diminutas, o que é denominado *função emulsificante* ou *detergente* dos sais biliares.

Segundo, e até mesmo mais importante do que a função emulsificante, os sais biliares ajudam na absorção de (1) ácidos graxos; (2) monoglicerídeos; (3) colesterol; e (4) outros lipídios pelo trato intestinal. Ajudam a sua absorção mediante a formação de complexos físicos bem pequenos com esses lipídios, denominados *micelas* e são semissolúveis no quimo, devido às cargas elétricas dos sais biliares. Os lipídios intestinais são "carregados" nessa forma para a mucosa intestinal, de onde são então absorvidos pelo sangue, como descrito em detalhes noCapítulo 66. Sem a presença dos sais biliares no trato intestinal, até 40% das gorduras ingeridas são perdidas nas fezes, e a pessoa muitas vezes desenvolve déficit metabólico em decorrência da perda desse nutriente.

Circulação Êntero-hepática dos Sais Biliares. Cerca de 94% dos sais biliares são reabsorvidos para o sangue pelo intestino delgado; aproximadamente a metade da reabsorção ocorre por *difusão*, através da mucosa, nas porções iniciais do intestino delgado, e o restante por processo de *transporte ativo* através da mucosa intestinal no íleo distal. Eles entram no sangue porta e retornam ao fígado. No fígado, em uma só passagem pelos sinusoides, esses sais são quase completamente absorvidos pelas células hepáticas e secretados de novo na bile.

Dessa forma, cerca de 94% de todos os sais biliares recirculam na bile, de maneira que, em média, esses sais passam pelo circuito por cerca de 17 vezes antes de serem eliminados nas fezes. As pequenas quantidades de sais biliares perdidas nas fezes são repostas por síntese pelas células hepáticas. Essa recirculação dos sais biliares é denominada *circulação êntero-hepática dos sais biliares*.

A quantidade de bile secretada pelo fígado a cada dia depende muito da disponibilidade dos sais biliares — quanto maior a quantidade de sais biliares na circulação êntero-hepática (em geral, total de apenas 2,5 gramas), maior a intensidade de secreção de bile. Na verdade, a ingestão de sais biliares suplementares pode aumentar a secreção de bile por várias centenas de mililitros por dia.

Se a fístula biliar esvaziar os sais biliares para o exterior durante dias ou semanas, impossibilitando sua reabsorção no íleo, o fígado aumenta sua produção de sais biliares por seis a 10 vezes, o que aumenta a secreção de bile até valores próximos aos normais. Isso demonstra que a intensidade diária de secreção de sais biliares é ativamente controlada pela disponibilidade (ou falta de disponibilidade) de sais biliares na circulação êntero-hepática.

Papel da Secretina no Controle da Secreção de Bile. Além do forte efeito estimulador dos ácidos biliares na secreção de bile, o hormônio *secretina*, que também estimula a secreção pancreática, aumenta a secreção de bile, às vezes mais do que a duplicando por horas depois da refeição. Esse aumento é quase inteiramente por secreção de solução aquosa rica em bicarbonato de sódio pelas células epiteliais dos dúctulos e ductos biliares, sem aumento da secreção pelas próprias células do parênquima hepático. O bicarbonato, por sua vez, passa ao intestino delgado e soma-se ao bicarbonato do pâncreas para neutralizar o ácido clorídrico do estômago. Assim, o mecanismo de *feedback* da secretina, de modo a neutralizar o ácido duodenal, opera não só por meio de seus efeitos sobre a secreção pancreática, mas também em escala menor por seus efeitos sobre a secreção pelos dúctulos e ductos hepáticos.

Secreção Hepática de Colesterol e Formação de Cálculos Biliares

Os sais biliares são formados nas células hepáticas a partir do colesterol no plasma sanguíneo. No processo de secreção dos sais biliares, cerca de 1 a 2 gramas de colesterol são removidos do plasma sanguíneo e secretados na bile todos os dias.

O colesterol é quase completamente insolúvel em água, mas os sais biliares e a lecitina na bile se combinam fisicamente com o colesterol, formando *micelas* ultramicroscópicas em solução coloidal, como explicado em mais detalhes no Capítulo 66. Quando a bile se concentra na vesícula biliar, os sais biliares e a lecitina se concentram de forma proporcional ao colesterol, o que mantém o colesterol em solução.

Sob condições anormais, o colesterol pode se precipitar na vesícula biliar, resultando na formação de *cálculos biliares de colesterol*, como mostrado na **Figura 65-12**. A quantidade de colesterol na bile é determinada, em parte, pela quantidade de gorduras que a pessoa ingere porque as células hepáticas sintetizam colesterol, como um dos produtos do metabolismo das gorduras no corpo. Por essa razão, pessoas que ingerem dieta rica em gorduras, durante período de anos, tendem a desenvolver cálculos biliares.

A inflamação do epitélio da vesícula biliar, muitas vezes em consequência de infecção crônica de baixo grau, pode também alterar as características absortivas da mucosa da vesícula biliar, às vezes, permitindo a absorção excessiva de água e de sais biliares, mas não de colesterol na vesícula biliar, e, como consequência, a concentração de colesterol aumenta. O colesterol passa a precipitar primeiro, formando pequenos cristais na superfície da mucosa inflamada que, então, crescem para formar os grandes cálculos biliares.

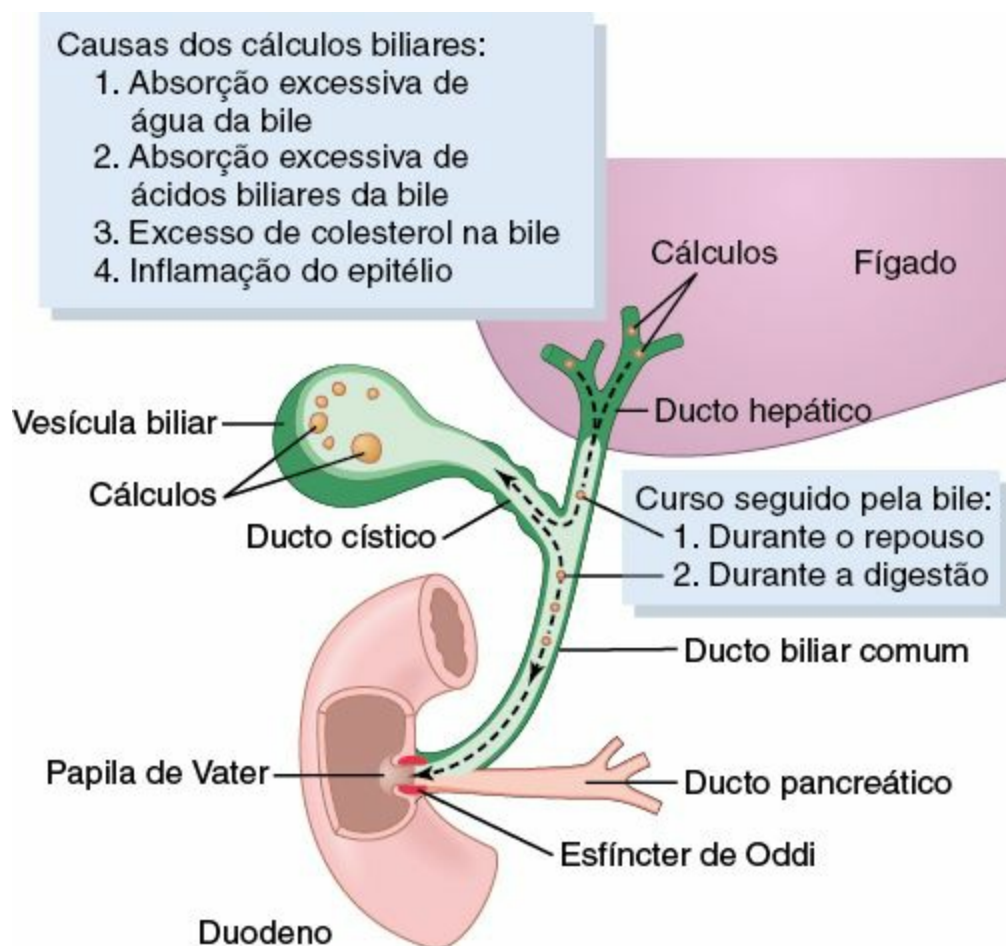



Figura 65-12. Formação de cálculos biliares.

SECREÇÕES DO INTESTINO DELGADO

SECREÇÃO DE MUCO PELAS GLÂNDULAS DE BRUNNER NO DUODENO

Grande número de glândulas mucosas compostas, denominadas *glândulas de Brunner*, localiza-se na parede dos primeiros centímetros de duodeno, especialmente entre o piloro do estômago e a papila de Vater, onde a secreção pancreática e a bile desembocam no duodeno. Essas glândulas secretam grande quantidade de muco alcalino em resposta a (1) estímulos táteis ou irritativos na mucosa duodenal; (2) estimulação vagal, que causa maior secreção das glândulas de Brunner, concomitantemente ao aumento da secreção gástrica; e (3) hormônios gastrointestinais, especialmente a *secretina*.

A função do muco secretado pelas glândulas de Brunner é a de proteger a parede duodenal da digestão pelo suco gástrico, muito ácido. Além disso, o muco contém íons bicarbonato, que se somam aos íons bicarbonato da secreção pancreática e da bile hepática na neutralização do ácido clorídrico, que entra no duodeno vindo do estômago.

As glândulas de Brunner são inibidas por estimulação simpática; por isso, é provável que essa estimulação em pessoas tensas deixe o bulbo duodenal desprotegido e, talvez, seja um dos fatores

que fazem com que essa área do trato gastrointestinal seja o local de úlceras pépticas, em cerca de 50% das pessoas com úlcera.

SECREÇÃO DE SUCOS DIGESTIVOS INTESTINAIS PELAS CRIPTAS DE LIEBERKÜHN

Na superfície do intestino delgado, existem depressões denominadas *criptas de Lieberkühn*, uma das quais é ilustrada na **Figura 65-13**. Essas criptas ficam entre as vilosidades intestinais. As superfícies das criptas e das vilosidades são cobertas por epitélio composto de dois tipos de células: (1) número moderado de *células caliciformes*, que secretam *muco* que lubrifica e protege as superfícies intestinais; e (2) grande número de *enterócitos*, que nas criptas secretam grandes quantidades de água e eletrólitos e, sobre as superfícies das vilosidades adjacentes, absorvem água, eletrólitos e produtos finais da digestão.

As secreções intestinais são formadas pelos enterócitos das criptas com intensidade de aproximadamente 1.800 mL/dia. Essas secreções são semelhantes ao líquido extracelular e têm pH ligeiramente alcalino, na faixa de 7,5 a 8,0. As secreções são também reabsorvidas com rapidez pelas vilosidades. Esse fluxo de líquido das criptas para as vilosidades proporciona veículo aquoso para a absorção de substâncias do quimo, em contato com as vilosidades. Assim, a função primária do intestino delgado é a de absorver nutrientes e seus produtos digestivos para o sangue.

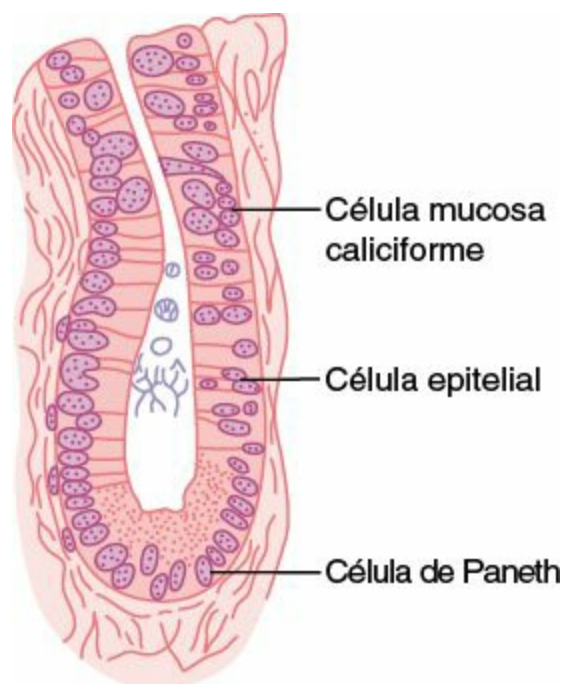



Figura 65-13. *Cripta de Lieberkühn*, encontrada em todas as partes do intestino delgado, entre as vilosidades que secretam líquido extracelular quase puro.

Mecanismo de Secreção de Líquido Aquoso. O mecanismo exato que controla a intensa secreção de líquido aquoso pelas criptas de Lieberkühn ainda não é conhecido, mas acredita-se que

envolva pelo menos dois processos ativos de secreção: (1) secreção ativa de íons cloreto nas criptas; e (2) secreção ativa de íons bicarbonato. A secreção de ambos os íons gera diferença de potencial elétrico de íons sódio com carga positiva através da membrana e para o líquido secretado. Finalmente, todos esses íons em conjunto causam o fluxo osmótico de água.

Enzimas Digestivas na Secreção do Intestino Delgado. As secreções do intestino delgado, coletadas sem fragmentos celulares, não contêm quase nenhuma enzima. Os enterócitos da mucosa, especialmente os que recobrem as vilosidades, contêm de fato enzimas digestivas que digerem substâncias alimentares específicas *enquanto eles estão sendo absorvidos* através do epitélio. Essas enzimas são: (1) diversas *peptidases* para a hidrólise de pequenos peptídeos a aminoácidos; (2) quatro enzimas — *sucrase, maltase, isomaltase* e *lactase* — para hidrólise de dissacarídeos a monossacarídeos; e (3) pequenas quantidades de *lipase intestinal* para clivagem das gorduras neutras em glicerol e ácidos graxos.

As células epiteliais mais profundas nas criptas de Lieberkühn passam por mitose contínua, e novas células migram da base das criptas em direção às pontas das vilosidades, reconstituindo o epitélio dos vilos e também formando novas enzimas digestivas. À medida que as células dos vilos envelhecem, acabam por se desprender nas secreções intestinais. O ciclo de vida de uma célula epitelial intestinal é de cerca de 5 dias. Esse rápido crescimento de novas células permite ainda o pronto reparo das escoriações que ocorrem na mucosa.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO INTESTINO DELGADO — ESTÍMULOS LOCAIS

Os mais importantes processos de regulação da secreção do intestino delgado são reflexos nervosos entéricos locais, em especial reflexos desencadeados por estímulos táteis ou irritantes do quimo sobre os intestinos.

SECREÇÃO DE MUCO PELO INTESTINO GROSSO

Secreção de Muco. A mucosa do intestino grosso, como a do intestino delgado, tem muitas criptas de Lieberkühn; entretanto, ao contrário do intestino delgado, não existem vilos. As células epiteliais quase não secretam qualquer enzima. Ao contrário, elas são células mucosas que secretam apenas muco. A secreção preponderante no intestino grosso é *muco*. Esse muco contém quantidade moderada de íons bicarbonato, secretados por algumas células epiteliais não secretoras de muco. A secreção de muco é regulada principalmente pela estimulação tátil direta das células epiteliais que revestem o intestino grosso e por reflexos nervosos locais que estimulam as células mucosas nas criptas de Lieberkühn.

A estimulação dos *nervos pélvicos* que emergem da medula espinal e que transportam a *inervação parassimpática* para a metade a dois terços distais do intestino grosso também pode causar aumento considerável da secreção de muco, associada ao aumento na motilidade peristáltica do cólon, como discutido no Capítulo 64.

Durante a estimulação parassimpática intensa, muitas vezes causada por distúrbios emocionais, tanto muco pode, ocasionalmente, ser secretado pelo intestino grosso que a pessoa tem movimentos intestinais a curtos períodos, como a cada 30 minutos; o muco, nessas circunstâncias, contém pouco ou nenhum material fecal, variando em sua consistência e aparência.

O muco no intestino grosso protege a parede intestinal contra escoriações, mas, além disso, proporciona meio adesivo para o material fecal. Ademais, protege a parede intestinal da intensa atividade bacteriana que ocorre nas fezes, e, finalmente, o muco, com pH alcalino (um pH de 8,0 por conter bicarbonato de sódio), constitui a barreira para impedir que os ácidos formados nas fezes ataquem a parede intestinal.

Diarreia Causada por Secreção Excessiva de Água e Eletrólitos em Resposta à Irritação. Sempre que um segmento do intestino grosso fica intensamente irritado, como ocorre na presença de infecção bacteriana na *enterite*, a mucosa secreta quantidade de água e eletrólitos além do muco alcalino e viscoso normal. Esta secreção age diluindo os fatores irritantes, provocando o movimento rápido das fezes na direção do ânus. O resultado é a *diarreia*, com perda de grande quantidade de água e eletrólitos. Contudo, a diarreia também elimina os fatores irritativos, promovendo a recuperação mais rápida da doença.

Bibliografia

Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol 288:C1, 2005.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Gareau MG, Barrett KE: Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. Curr Opin Pharmacol 13:895, 2013.

Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. Physiol Rev 88:1119, 2008.

Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 135:41, 2008.

Lee MG, Ohana E, Park HW, et al: Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO_3^- secretion. Physiol Rev 92:39, 2012.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147,

2009.

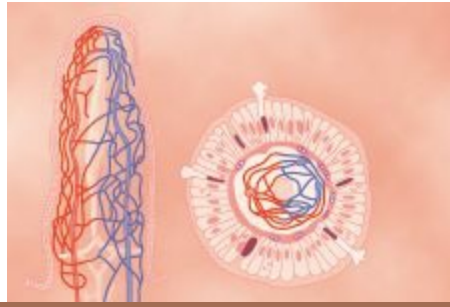
Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 88:1547, 2008.

Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E405, 2009.

CAPÍTULO 66

Digestão e Absorção no Trato Gastrointestinal

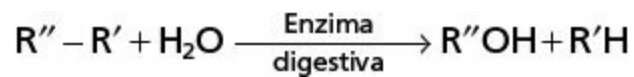
Os principais alimentos, que sustentam a vida do corpo (com exceção de pequenas quantidades de substâncias como vitaminas e sais minerais), podem ser classificados como *carboidratos*, *gorduras* e *proteínas*. Em termos gerais, esses alimentos não podem ser absorvidos em suas formas naturais por meio da mucosa gastrointestinal e, por essa razão, são inúteis como nutrientes, sem digestão preliminar. Assim, este Capítulo discute primeiro os processos pelos quais carboidratos, gorduras e proteínas são digeridos a compostos que podem ser absorvidos e, segundo, os mecanismos pelos quais os produtos finais da digestão, bem como água, eletrólitos e outras substâncias, são absorvidos.

DIGESTÃO DE DIVERSOS ALIMENTOS POR HIDRÓLISE

Hidrólise de Carboidratos. Quase todos os carboidratos da dieta são grandes *polissacarídeos* ou *dissacarídeos,* que são combinações de *monossacarídeos*, ligados uns aos outros por *condensação*. Esse fenômeno significa que um íon hidrogênio (H^+) foi removido de um dos monossacarídeos, e um íon hidroxila (−OH) foi removido do outro. Os dois monossacarídeos se combinam, então, nos locais de remoção, e os íons hidrogênio e hidroxila se combinam para formar água (H_2O).

Quando os carboidratos são digeridos, esse processo é invertido, e os carboidratos são convertidos a monossacarídeos. Enzimas específicas nos sucos digestivos do trato gastrointestinal catalisam a reintrodução dos íons hidrogênio e hidroxila obtidos da água nos polissacarídeos e, assim, separam

os monossacarídeos. Esse processo, denominado *hidrólise*, é o seguinte (no qual R,,-R, é um dissacarídeo):

$$R'' - R' + H_2O \xrightarrow[\text{digestiva}]{\text{Enzima}} R''OH + R'H$$

Hidrólise de Gorduras. Quase todas as gorduras da dieta consistem em triglicerídeos (gorduras neutras) formados por três moléculas de *ácidos graxos* condensadas com uma só molécula de *glicerol*. Durante a condensação, três moléculas de água são removidas.

A hidrólise (digestão) dos triglicerídeos consiste no processo inverso: as enzimas digestivas de gorduras reinserem três moléculas de água na molécula de triglicerídeo e, assim, separam as moléculas de ácido graxo do glicerol.

Hidrólise de Proteínas. As proteínas são formadas por múltiplos *aminoácidos* que se ligam por *ligações peptídicas*. Em cada ligação, íon hidroxila foi removido de um aminoácido e íon hidrogênio foi removido do outro; assim, os aminoácidos sucessivos na cadeia de proteína se ligam também por condensação, e a digestão se dá por efeito inverso: hidrólise. Ou seja, as enzimas proteolíticas inserem de novo íons hidrogênio e hidroxila das moléculas de água nas moléculas de proteína, para clivá-las em seus aminoácidos constituintes.

Por conseguinte, a química da digestão é simples, porque, no caso dos três tipos principais de alimentos, o mesmo processo básico de *hidrólise* está envolvido. A única diferença é encontrada nos tipos de enzimas necessárias para promover as reações de hidrólise para cada tipo de alimento.

Todas as enzimas digestivas são proteínas. Sua secreção, por diferentes glândulas gastrointestinais, foi discutida no Capítulo 65.

DIGESTÃO DOS CARBOIDRATOS

Carboidratos da Dieta Alimentar. Existem apenas três fontes principais de carboidratos na dieta humana normal. *Sacarose*, dissacarídeo popularmente conhecido como açúcar de cana; *lactose*, dissacarídeo encontrado no leite; *amidos*, grandes polissacarídeos presentes em quase todos os alimentos de origem não animal, particularmente nas batatas e nos diferentes tipos de grãos. Outros carboidratos ingeridos em menor quantidade são *amilose, glicogênio, álcool, ácido lático, ácido pirúvico, pectinas, dextrinas* e quantidades ainda menores de *derivados de carboidratos da carne*.

A dieta contém ainda grande quantidade de celulose que é carboidrato. Entretanto, nenhuma enzima capaz de hidrolisar a celulose é secretada no trato digestivo humano. Consequentemente, a celulose não pode ser considerada alimento para os seres humanos.

A Digestão de Carboidratos Começa na Boca e no Estômago. Quando o alimento é

mastigado, ele se mistura com a saliva, contendo a enzima digestiva *ptialina* (uma a-amilase), secretada, em sua maior parte, pelas glândulas parótidas. Essa enzima hidrolisa o amido no dissacarídeo *maltose* e em outros pequenos polímeros de glicose, contendo três a nove moléculas de glicose, como mostrado na **Figura 66-1**. O alimento, porém, permanece na boca apenas por curto período de tempo, de modo que não mais do que 5% dos amidos terão sido hidrolisados, até a deglutição do alimento.

Entretanto, a digestão do amido, continua no corpo e no fundo do estômago por até 1 hora, antes de o alimento ser misturado às secreções gástricas. Então, a atividade da amilase salivar é bloqueada pelo ácido das secreções gástricas, já que a amilase é essencialmente inativa como enzima, quando o pH do meio cai abaixo de 4,0. Contudo, em média, antes de o alimento e a saliva estarem completamente misturados com as secreções gástricas, até 30% a 40% dos amidos terão sido hidrolisados para formar *maltose*.

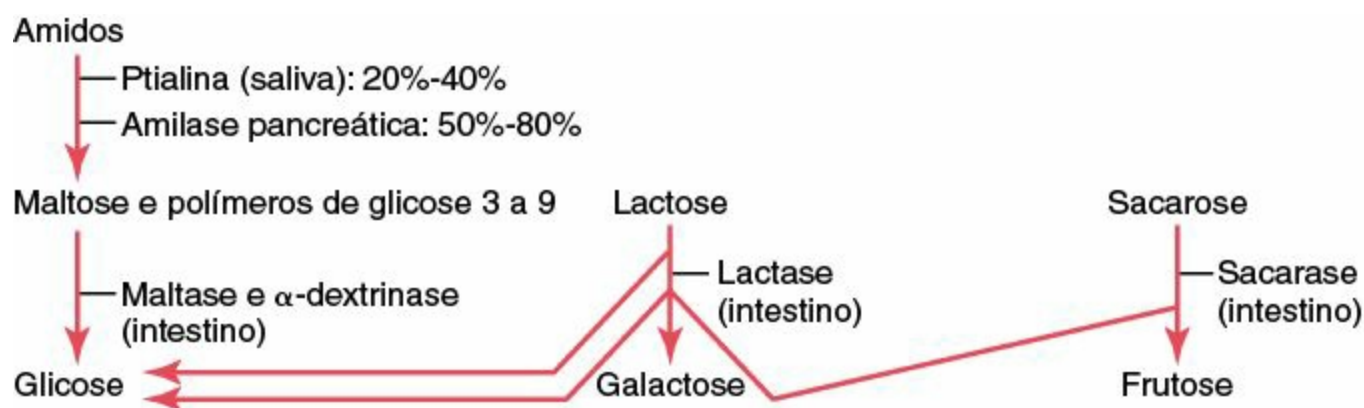



Figura 66-1. Digestão de carboidratos.

DIGESTÃO DE CARBOIDRATOS NO INTESTINO DELGADO

Digestão por Amilase Pancreática. A secreção pancreática, como a saliva, contém grande quantidade de a-amilase, que é quase idêntica em termos de função à a-amilase da saliva, mas muitas vezes mais potente. Portanto, 15 a 30 minutos depois do quimo ser transferido do estômago para o duodeno e misturar-se com o suco pancreático, praticamente todos os carboidratos terão sido digeridos.

Em geral, os carboidratos são quase totalmente convertidos em *maltose* e/ou *outros pequenos polímeros de glicose*, antes de passar além do duodeno ou do jejuno superior.

Hidrólise de Dissacarídeos e de Pequenos Polímeros de Glicose em Monossacarídeos por Enzimas do Epitélio Intestinal. Os enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado contêm quatro enzimas (*lactase, sacarose, maltase* e a-*dextrinase*), que são capazes de clivar os dissacarídeos lactose, sacarose e maltose, mais outros pequenos

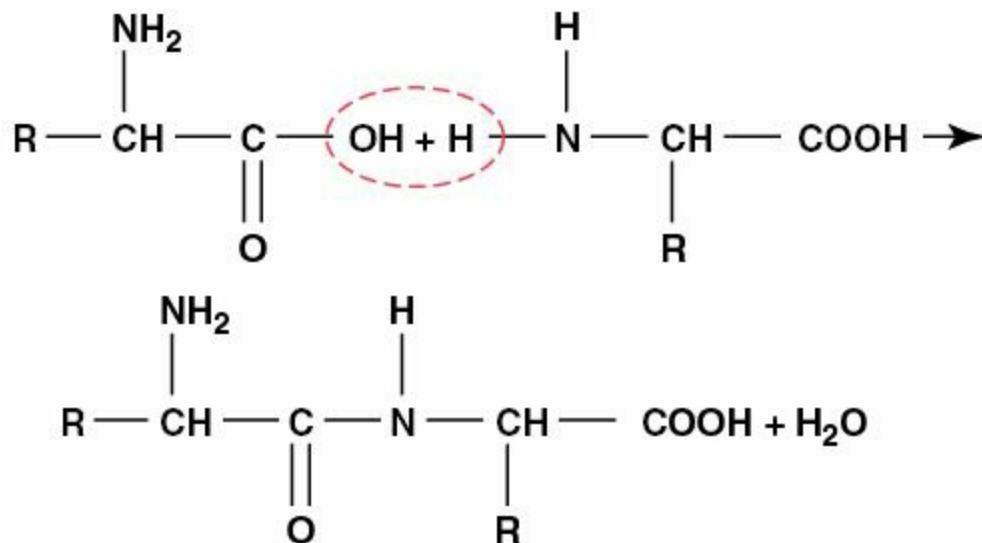
polímeros de glicose nos seus monossacarídeos constituintes. Essas enzimas ficam localizadas *nos enterócitos* que forram *a borda em escova das microvilosidades intestinais*, de maneira que os dissacarídeos são digeridos, quando entram em contato com esses enterócitos.

A lactose se divide em molécula de *galactose* e em molécula de *glicose*. A sacarose se divide em molécula de *frutose* e molécula de *glicose*. A maltose e outros polímeros pequenos de glicose se dividem em *múltiplas moléculas de glicose*. Assim, os produtos finais da digestão dos carboidratos são todos monossacarídeos hidrossolúveis absorvidos imediatamente para o sangue porta.

Na dieta comum, contendo muito mais amidos do que todos os outros carboidratos combinados, a glicose representa mais de 80% dos produtos finais da digestão de carboidratos, enquanto a fração de galactose ou frutose raramente ultrapassa 10%.

As principais etapas da digestão de carboidratos estão resumidas na **Figura 66-1**.

DIGESTÃO DE PROTEÍNAS

Proteínas da Dieta. As proteínas da dieta são, em termos químicos, cadeias de aminoácidos conectadas por *ligações peptídicas*. A ligação peptídica é a seguinte:

As características de cada proteína são determinadas pelos tipos de aminoácidos que a compõem e pelas sequências desses aminoácidos. As características físicas e químicas das diferentes proteínas nos tecidos humanos são discutidas no Capítulo 70.

Digestão das Proteínas no Estômago. *Pepsina*, a importante enzima péptica do estômago, é mais ativa em pH de 2,0 a 3,0 e é inativa em pH acima de 5,0. Consequentemente, para que essa enzima tenha ação digestiva sobre a proteína, os sucos gástricos precisam ser ácidos. Como explicado no Capítulo 65, as glândulas gástricas secretam grande quantidade de ácido clorídrico. Esse ácido clorídrico é secretado pelas células parietais (oxínticas) nas glândulas a pH em torno de 0,8, até se misturar ao conteúdo gástrico e às secreções das células glandulares não oxínticas do estômago; o

pH da mistura fica então entre 2,0 e 3,0, faixa favorável à atividade da pepsina.

Um dos aspectos importantes da digestão pela pepsina é a sua capacidade de digerir a proteína *colágeno*, proteína de tipo albuminoide, pouco afetada por outras enzimas digestivas. O colágeno é constituinte significativo do tecido conjuntivo celular das carnes; portanto, para que outras enzimas do trato digestivo digiram outras proteínas das carnes, é preciso primeiro que as fibras de colágeno sejam digeridas. Consequentemente, em pessoas que não produzem pepsina nos sucos gástricos, a carne ingerida é menos processada por outras enzimas digestivas e, portanto, pode ser mal digerida.

Como mostrado na **Figura 66-2**, a pepsina apenas inicia o processo de digestão das proteínas, usualmente promovendo 10% a 20% da digestão total das proteínas, para convertê-las a proteoses, peptonas e outros polipeptídeos. A clivagem das proteínas ocorre como resultado da hidrólise nas ligações peptídicas entre os aminoácidos.

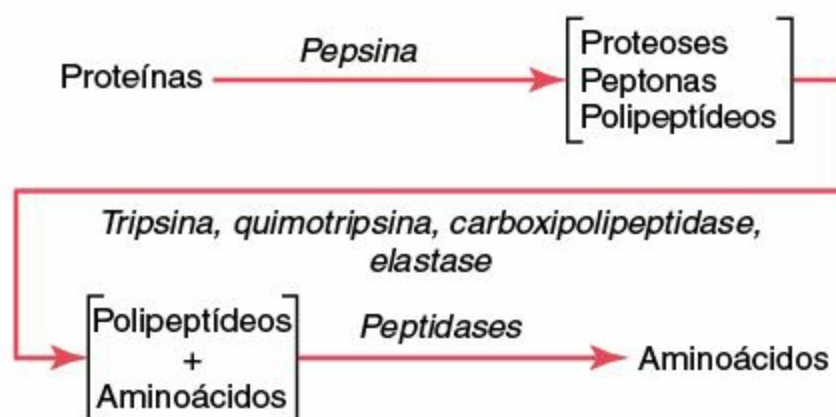



Figura 66-2. Digestão de proteínas.

A Maior Parte da Digestão de Proteínas Resulta das Ações das Enzimas Proteolíticas Pancreáticas. Grande parte da digestão das proteínas ocorre no intestino delgado superior, duodeno e jejuno, sob a influência de enzimas proteolíticas da secreção pancreática. Imediatamente ao entrar no intestino delgado, provenientes do estômago, os produtos da degradação parcial das proteínas são atacados pelas principais enzimas proteolíticas pancreáticas: *tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidase* e *elastase*, como mostrado na **Figura 66-2**.

Tanto a tripsina como a quimotripsina clivam as moléculas de proteína em pequenos polipeptídeos; a carboxipolipeptidase então libera aminoácidos individuais dos terminais carboxila dos polipeptídeos. A *proelastase*, por sua vez, é convertida em *elastase* que, então, digere as fibras de elastina, abundantes em carnes.

Apenas pequena porcentagem das proteínas é digerida completamente, até seus aminoácidos constituintes pelos sucos pancreáticos. A maioria é digerida até dipeptídeos e tripeptídeos.

Digestão de Peptídeos por Peptidases nos Enterócitos Que Revestem as Vilosidades

do Intestino Delgado. O último estágio na digestão das proteínas no lúmen intestinal é feito pelos enterócitos que revestem as vilosidades do intestino delgado, especialmente no duodeno e no jejuno. Essas células apresentam *borda em escova,* que consiste em centenas de *microvilosidades* que se projetam da superfície de cada célula. Nas membranas de cada uma dessas microvilosidades, encontram-se múltiplas *peptidases* que se projetam através das membranas para o exterior, onde entram em contato com os líquidos intestinais.

Dois tipos de peptidases são especialmente importantes, *aminopolipeptidase* e diversas *dipeptidases*. Elas continuam a hidrólise dos maiores polipeptídeos remanescentes em tripeptídeos e dipeptídeos e de uns poucos aminoácidos. Aminoácidos, dipeptídeos e tripeptídeos são facilmente transportados através da membrana microvilar para o interior do enterócito.

Finalmente, no citosol do enterócito, existem várias outras peptidases específicas para os tipos de aminoácidos que ainda não foram hidrolisados. Em minutos, praticamente todos os últimos dipeptídeos e tripeptídeos são digeridos a aminoácidos, que então são transferidos para o sangue.

Mais de 99% dos produtos finais da digestão das proteínas absorvidas são aminoácidos; raramente, peptídeos e, ainda mais raramente, proteínas inteiras são absorvidas. Mesmo essas raríssimas moléculas de proteínas absorvidas inteiras podem, por vezes, causar sérios distúrbios alérgicos ou imunológicos, como discutido no Capítulo 35.

DIGESTÃO DE GORDURAS

Gorduras na Dieta. As gorduras mais abundantes da dieta são as gorduras neutras, também conhecidas como *triglicerídeos*; estes são formados por glicerol esterificado com três moléculas de ácidos graxos, como mostra a **Figura 66-3**. A gordura neutra é um dos principais constituintes dos alimentos de origem animal, mas muito mais rara nos alimentos de origem vegetal.

Na dieta usual existem também quantidades pequenas de fosfolipídios, colesterol e ésteres de colesterol. Os fosfolipídios e os ésteres de colesterol contêm ácidos graxos e, portanto, podem ser considerados gorduras. O colesterol, no entanto, é um composto esterol que não contém ácido graxo, mas exibe algumas das características químicas e físicas das gorduras; além disso, é derivado das gorduras e metabolizado como elas. Portanto, o colesterol é considerado, do ponto de vista dietético, gordura.

$$CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2$$
$$CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH + 2H_2O \xrightarrow{\text{Lipase}}$$
$$CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH_2$$

(Tristerina)

$$CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\underset{HO-CH_2}{\overset{CH_2-HO}{CH}} + 2CH_3-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

(2-Monoglicerídeo) **(Ácido esteárico)**

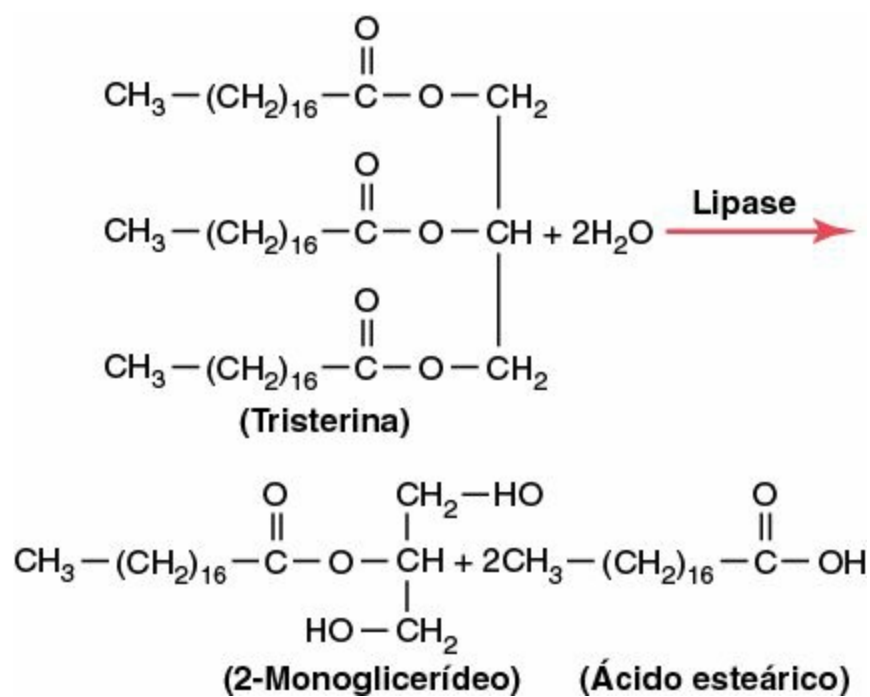



Figura 66-3. Hidrólise da gordura neutra catalisada por lipase.

A Digestão de Gorduras Ocorre Principalmente no Intestino Delgado. Pequena quantidade de triglicerídeos é digerida *no estômago* pela *lipase lingual* secretada pelas glândulas linguais na boca e deglutida com a saliva. Essa digestão é menor que 10% e, em geral, sem importância. Essencialmente, toda a digestão das gorduras ocorre no intestino delgado, conforme descrito a seguir.

A Primeira Etapa na Digestão da Gordura é a Emulsificação por Ácidos Biliares e Lecitina. A primeira etapa na digestão de gorduras é a quebra física dos glóbulos de gordura em partículas pequenas, de maneira que as enzimas digestivas hidrossolúveis possam agir nas superfícies das partículas. Esse processo é denominado *emulsificação da gordura* e começa pela agitação no estômago que mistura a gordura com os produtos da secreção gástrica.

A maior parte da emulsificação ocorre no duodeno, sob a influência da *bile*, secreção do fígado que não contém enzimas digestivas. Porém, a bile contém grande quantidade de *sais biliares*, assim como o fosfolipídeo *lecitina*. Essas duas substâncias, *mas especialmente a lecitina*, são extremamente importantes para a emulsificação da gordura. As porções polares (*i. e.*, os pontos onde ocorre a ionização na água) dos sais biliares e das moléculas de lecitina são muito solúveis em água, enquanto quase todas as porções remanescentes de suas moléculas são muito solúveis em gordura. No entanto, as porções solúveis em gordura dessas secreções hepáticas se dissolvem na camada superficial dos glóbulos gordurosos, com as porções polares projetadas. As projeções polares, por sua vez, são solúveis nos líquidos aquosos circundantes, o que diminui, consideravelmente, a tensão interfacial da gordura e também a torna solúvel.

Quando a tensão interfacial do glóbulo do líquido imiscível é baixa, esse líquido imiscível, sob

agitação, pode ser dividido em pequenas partículas, muito mais facilmente do que pode quando a tensão interfacial é grande. Consequentemente, a principal função majoritária dos sais biliares e da lecitina, especialmente da lecitina na bile, é tornar os glóbulos gordurosos rapidamente fragmentáveis, sob agitação com água no intestino delgado. Essa ação é igual àquela que muitos detergentes que são largamente usados em limpadores domésticos para a remoção de gordura.

Com a redução do diâmetro dos glóbulos de gordura, a área superficial total aumenta bastante. Na medida em que os diâmetros médios das partículas de gordura no intestino após a emulsificação são inferiores a 1 micrômetro, isso representa um aumento de até 1.000 vezes da área superficial total da fase lipídica.

As enzimas lipases são compostos hidrossolúveis e podem atacar os glóbulos de gordura apenas em suas superfícies. Por conseguinte, essa função detergente dos sais biliares e da lecitina é muito importante para a digestão das gorduras.

Os Triglicerídeos São Digeridos pela Lipase Pancreática. A enzima mais importante para a digestão dos triglicerídeos é a *lipase pancreática*, presente em enorme quantidade no suco pancreático, suficiente para digerir em 1 minuto todos os triglicerídeos. Os enterócitos do intestino delgado contêm outra lipase adicional, conhecida como *lipase entérica,* mas esta não é normalmente necessária.

Os Produtos Finais da Digestão de Gordura São Ácidos Graxos Livres. Grande parte dos triglicerídeos na dieta é hidrolisada pela lipase pancreática em *ácidos graxos livres* e *2-monoglicerídeos*, como mostra a **Figura 66-4**.

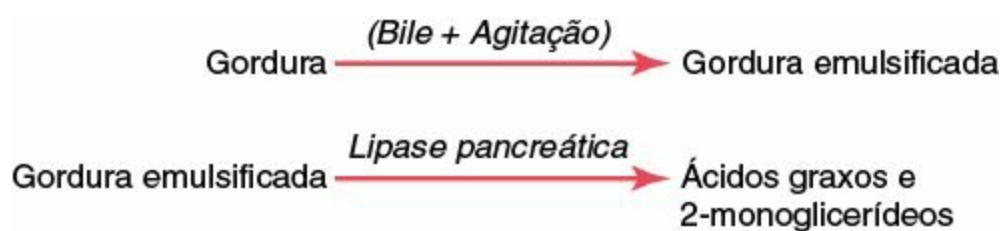



Figura 66-4. Digestão de gorduras.

Os Sais Biliares Formam Micelas Que Aceleram a Digestão de Gorduras. A hidrólise dos triglicerídeos é reação muito reversível; por conseguinte, o acúmulo de monoglicerídeos e de ácidos graxos livres na vizinhança do que está sendo digerido impede a continuação da digestão. Os sais biliares têm o importante papel adicional de remover os monoglicerídeos e os ácidos graxos das adjacências das partículas em digestão, quase tão rapidamente quanto esses produtos da digestão são formados. Esse processo ocorre do modo a seguir.

Os sais biliares, em concentração elevada o suficiente na água, tendem a formar *micelas*, que são

agregados cilíndricos com 3 a 6 nanômetros de diâmetro compostos por 20 a 40 moléculas de sais biliares. Essas micelas se desenvolvem porque cada molécula de sal biliar é composta por núcleo esterol, muito lipossolúvel e grupo polar muito hidrossolúvel. O núcleo esterol envolve os produtos da digestão das gorduras, formando pequeno glóbulo de gordura no meio da micela resultante com os grupos polares dos sais biliares se projetando para fora, para cobrir a superfície da micela. Como esses grupos polares têm cargas negativas, eles permitem que todo o glóbulo de micela se dissolva na água dos líquidos digestivos e permaneça em solução estável até a absorção da gordura.

As micelas de sais biliares também são meios de transporte carreando monoglicerídeos e ácidos graxos, ambos seriam de outra maneira relativamente insolúveis na borda em escova das células epiteliais intestinais. Esses monoglicerídeos e ácidos graxos são absorvidos pelo sangue, como discutiremos adiante. As micelas, livres dos produtos da digestão, voltam ao quimo para serem usadas nesse processo de transporte.

Digestão dos Ésteres de Colesterol e dos Fosfolipídios. Grande parte do colesterol na dieta está sob a forma de ésteres de colesterol, combinações de colesterol livre e uma molécula de ácido graxo. Os fosfolipídios também contêm ácidos graxos nas suas moléculas. Tanto os ésteres de colesterol como os fosfolipídios são hidrolisados por duas outras lipases na secreção pancreática, que liberam ácidos graxos — a enzima *hidrolase de éster de colesterol*, que hidrolisa o éster de colesterol e a *fosfolipase* A_2, que hidrolisa fosfolipídios.

As micelas dos sais biliares têm o mesmo papel no "carreamento" dos produtos da digestão de ésteres de colesterol e de fosfolipídios, que têm no "carreamento" de monoglicerídeos e ácidos graxos livres. Na verdade, essencialmente nenhum colesterol é absorvido sem as micelas.

PRINCÍPIOS BÁSICOS DA ABSORÇÃO GASTROINTESTINAL

Sugerimos que o leitor revise os princípios básicos do transporte de substâncias através das membranas celulares, discutidos em detalhes no Capítulo 4. Os parágrafos a seguir apresentam aplicações especializadas desses processos de transporte na absorção gastrointestinal.

BASES ANATÔMICAS DA ABSORÇÃO

A quantidade total de líquido que deve ser absorvida a cada dia pelos intestinos é igual ao volume ingerido (cerca de 1,5 litro) mais o volume secretado nas diversas secreções gastrointestinais (cerca de 7 litros). Isso representa total de 8 a 9 litros. Todo esse montante, menos aproximadamente 1,5 litro, é absorvido no intestino delgado. O que sobra, 1,5 litro, passa através da válvula ileocecal para o cólon todos os dias.

O estômago é a área de pouca absorção no trato gastrointestinal, já que não tem as vilosidades

típicas da membrana absortiva e, também, porque as junções estreitas entre as células epiteliais têm baixa permeabilidade. Apenas algumas poucas substâncias, muito lipossolúveis, tais como o álcool e alguns fármacos, como a aspirina, são absorvidas em pequenas quantidades.

As Pregas de Kerckring, Vilosidades e Microvilosidades Aumentam a Área de Absorção da Mucosa por Quase 1.000 Vezes. A **Figura 66-5** mostra a superfície absortiva da mucosa do intestino delgado, com várias pregas denominadas *válvulas coniventes* (ou *pregas de Kerckring*), que aumentam a área da superfície da mucosa absortiva por cerca de três vezes. Essas pregas se estendem circularmente ao redor de grande parte do intestino e são especialmente bem desenvolvidas no duodeno e no jejuno, onde em geral se projetam por até 8 milímetros no lúmen.

Também localizadas na superfície epitelial por toda a extensão do intestino delgado até a válvula ileocecal, existem milhões de pequenas *vilosidades*, com cerca de 1 milímetro de altura, como mostrado nas superfícies das válvulas coniventes, na **Figura 66-5**, e em detalhe na **Figura 66-6**. As vilosidades ficam tão próximas umas das outras no intestino delgado superior, que chegam a fazer contato entre si, mas sua distribuição é menos profusa no intestino delgado distal. A presença de vilosidades na superfície mucosa aumenta a área absortiva total por mais 10 vezes.

Por fim, cada célula epitelial intestinal nas vilosidades é caracterizada por *borda em escova*, consistindo em até 1.000 *microvilosidades* com 1 micrômetro de comprimento e 0,1 micrômetro de diâmetro, projetando-se para o lúmen intestinal. Essas microvilosidades são mostradas na fotomicrografia eletrônica da **Figura 66-7**. Essa borda em escova aumenta a área superficial exposta aos materiais intestinais por pelo menos mais de 20 vezes.

Assim, a combinação das pregas de Kerckring, vilosidades e microvilosidades aumentam a área absortiva total da mucosa por talvez 1.000 vezes, perfazendo imensa área total de 250 metros quadrados ou mais para o intestino delgado — aproximadamente, a área de uma quadra de tênis.

A **Figura 66-6A** mostra, em corte longitudinal, a organização geral da vilosidade, enfatizando (1) a disposição vantajosa do sistema vascular para absorver líquido e material dissolvido para o sangue porta; e (2) a disposição dos vasos linfáticos, *"lactíferos centrais"* para absorção para a linfa. A **Figura 66-6B** mostra corte transversal da vilosidade, e a **Figura 66-7** evidencia muitas *vesículas pinocitóticas* pequenas que se formaram por invaginações da membrana dos enterócitos e contêm soluções absorvidas. Pequenas quantidades de substâncias são absorvidas por esse processo de *pinocitose*.

Estendendo-se desde o citoplasma da célula epitelial até as microvilosidades da borda em escova, existem filamentos de actina que se contraem ritmicamente, causando movimentos contínuos das microvilosidades e renovando o contato delas com o líquido no lúmen intestinal.

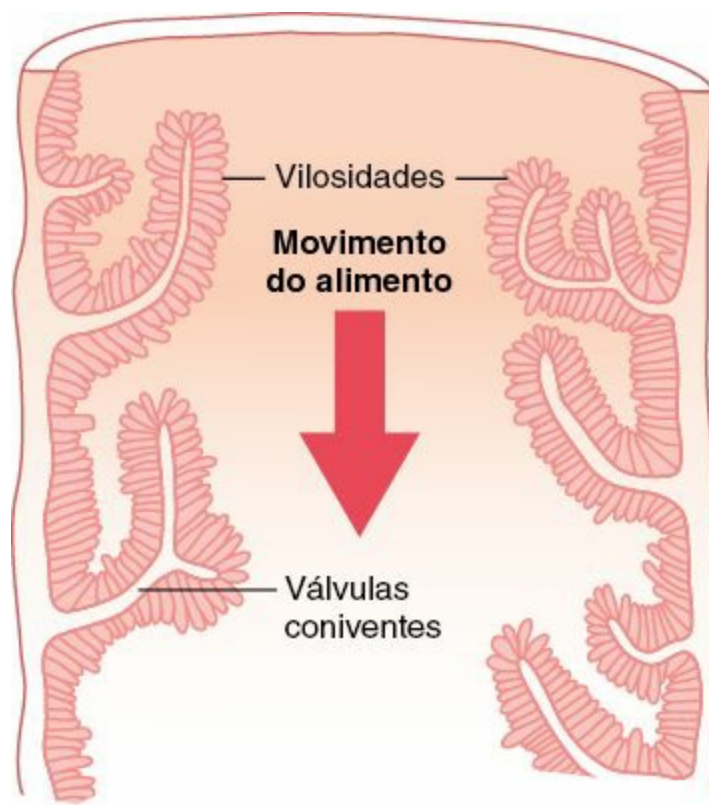



Figura 66-5. Corte longitudinal do intestino delgado mostrando as válvulas coniventes recobertas por vilosidades.

Lactífero central
Capilares sanguíneos
Veia
Artéria
A

Borda em escova
Membrana basal
Vênulas
Arteríola
Lactífero central
Capilares
B

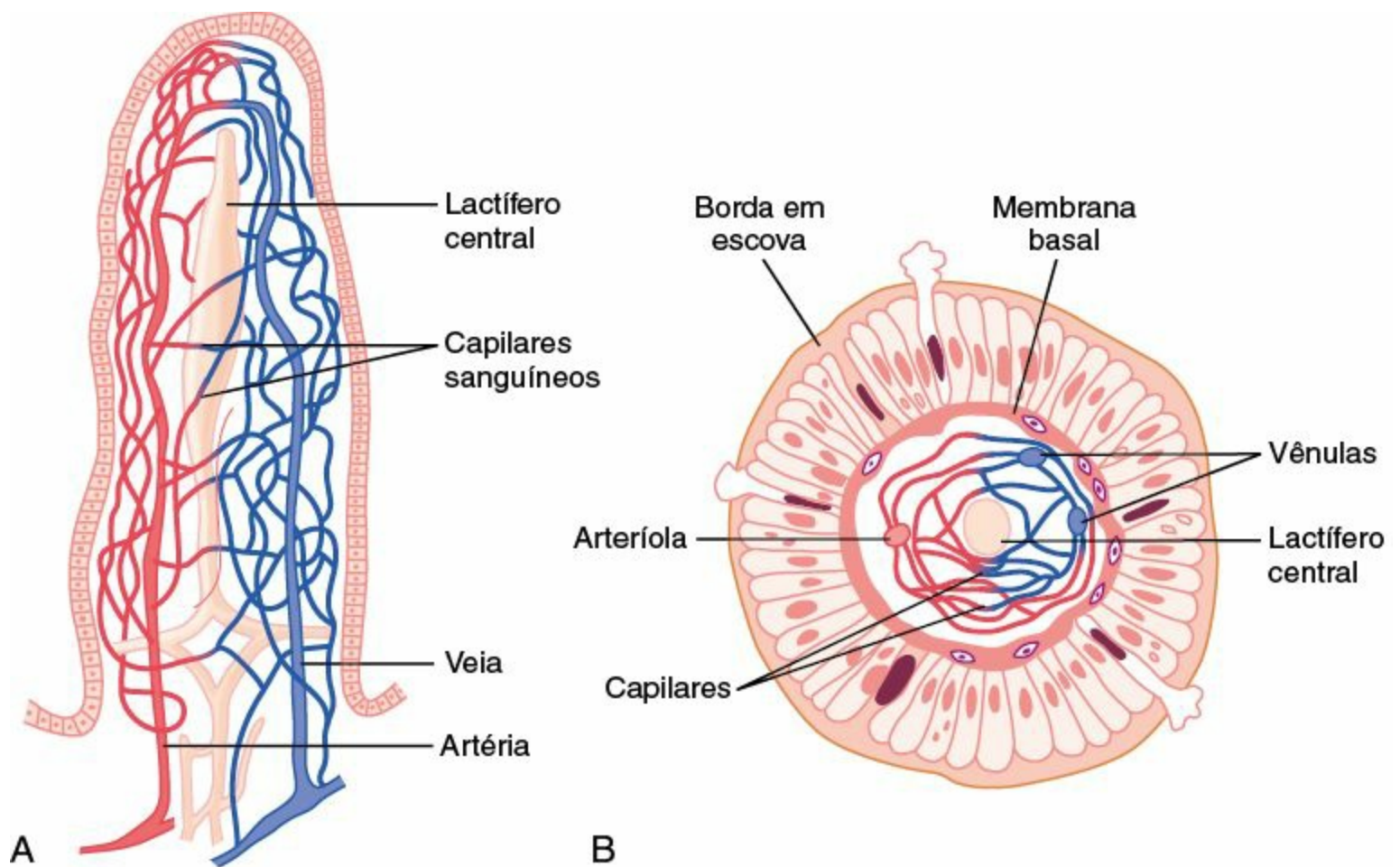



Figura 66-6. Organização funcional da vilosidade. **A,** Corte longitudinal. **B,** Corte transversal mostrando a membrana basal sob as células epiteliais e a borda em escova no outro polo dessas células.

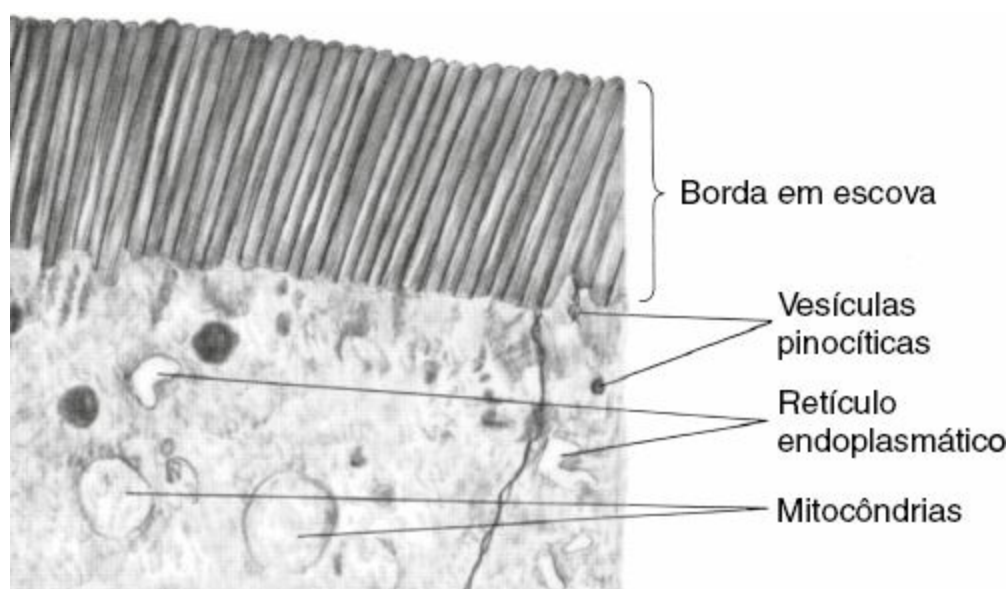



Figura 66-7. Borda em escova de uma célula epitelial gastrointestinal mostrando vesículas pinocíticas absorvidas, mitocôndrias e o retículo endoplasmático imediatamente adjacente à borda em escova. *(Cortesia do Dr. William Lockwood.)*

ABSORÇÃO NO INTESTINO DELGADO

A absorção diária no intestino delgado consiste em várias centenas de gramas de carboidratos, 100 gramas ou mais de gordura, 50 a 100 gramas de aminoácidos, 50 a 100 gramas de íons e 7 a 8 litros de água. A *capacidade* absortiva do intestino delgado normal é bem maior do que isso: até muitos quilogramas de carboidratos por dia, 500 gramas de gordura por dia, 500 a 700 gramas de proteínas por dia e 20 litros ou mais de água por dia. O intestino *grosso* pode absorver ainda mais água e íons, porém poucos nutrientes.

ABSORÇÃO ISOSMÓTICA DE ÁGUA

A água é transportada através da membrana intestinal inteiramente por *difusão*. A difusão obedece às leis usuais da osmose. Portanto, quando o quimo está suficientemente diluído, a água é absorvida através da mucosa intestinal pelo sangue das vilosidades, quase inteiramente, por osmose.

Por outro lado, a água pode também ser transportada na direção oposta — do plasma para o quimo. Esse tipo de transporte ocorre especialmente quando soluções hiperosmóticas são lançadas do estômago para o duodeno. Em questão de minutos, água suficiente será transferida por osmose, para tornar o quimo isosmótico ao plasma.

ABSORÇÃO DE ÍONS

O Sódio É Ativamente Transportado Através da Membrana Intestinal. Vinte a 30 gramas de sódio são secretados nas secreções intestinais a cada dia. Além disso, a pessoa ingere, em média, 5 a 8 gramas de sódio por dia. Portanto, para prevenir a perda efetiva de sódio nas fezes, os

intestinos precisam absorver 25 a 35 gramas de sódio por dia, o que é igual a cerca de um sétimo de todo o sódio presente no corpo.

Sempre que quantidades significativas de secreções intestinais forem perdidas para o meio exterior, como no caso de diarreia intensa, as reservas de sódio do corpo podem por vezes ser depletadas em níveis letais em questão de horas. Normalmente, entretanto, menos de 0,5% do sódio intestinal é perdido nas fezes a cada dia, já que o sódio é absorvido rapidamente através da mucosa intestinal. O sódio tem ainda um papel importante na absorção de açúcares e aminoácidos, como veremos nas discussões subsequentes.

O mecanismo básico de absorção de sódio do intestino é mostrado na **Figura 66-8**. Os princípios desse mecanismo, discutido no Capítulo 4, são também basicamente os mesmos da absorção de sódio pela vesícula biliar e pelos túbulos renais, como explicado no Capítulo 28.

A absorção de sódio é estimulada pelo transporte ativo do íon das células epiteliais através das membranas basolaterais para os espaços paracelulares. Esse transporte ativo requer energia obtida da hidrólise do ATP pela enzima adenosina trifosfatase (ATPase) na membrana celular (Capítulo 4). Parte do sódio é absorvida em conjunto com íons cloreto; na verdade, os íons cloreto com carga negativa se movem pela diferença de potencial transepitelial "gerada" pelo transporte dos íons sódio.

O transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais da célula reduz a concentração de sódio dentro da célula a valor baixo (≈50 mEq/L). Como a concentração de sódio no quimo é de cerca de 142 mEq/L (*i. e.*, quase igual à do plasma), o sódio se move a favor desse gradiente de potencial eletroquímico do quimo para o citoplasma da célula epitelial, através da borda em escova. O sódio também é cotransportado, através da membrana da borda em escova, por várias proteínas transportadoras específicas, incluindo (1) cotransportador de sódio-glicose; (2) cotransportadores de sódio-aminoácido; e (3) trocador de sódio-hidrogênio. Esses transportadores funcionam similarmente aos túbulos renais, descritos no Capítulo 28, e fornecem ainda mais íons sódio para serem transportados pelas células epiteliais para o líquido intersticial e os espaços paracelulares. Ao mesmo tempo, eles também fornecem absorção ativa secundária de glicose e aminoácidos, energizada pela bomba ativa de sódio-potássio (Na^+-K^+)-ATPase na membrana basolateral.

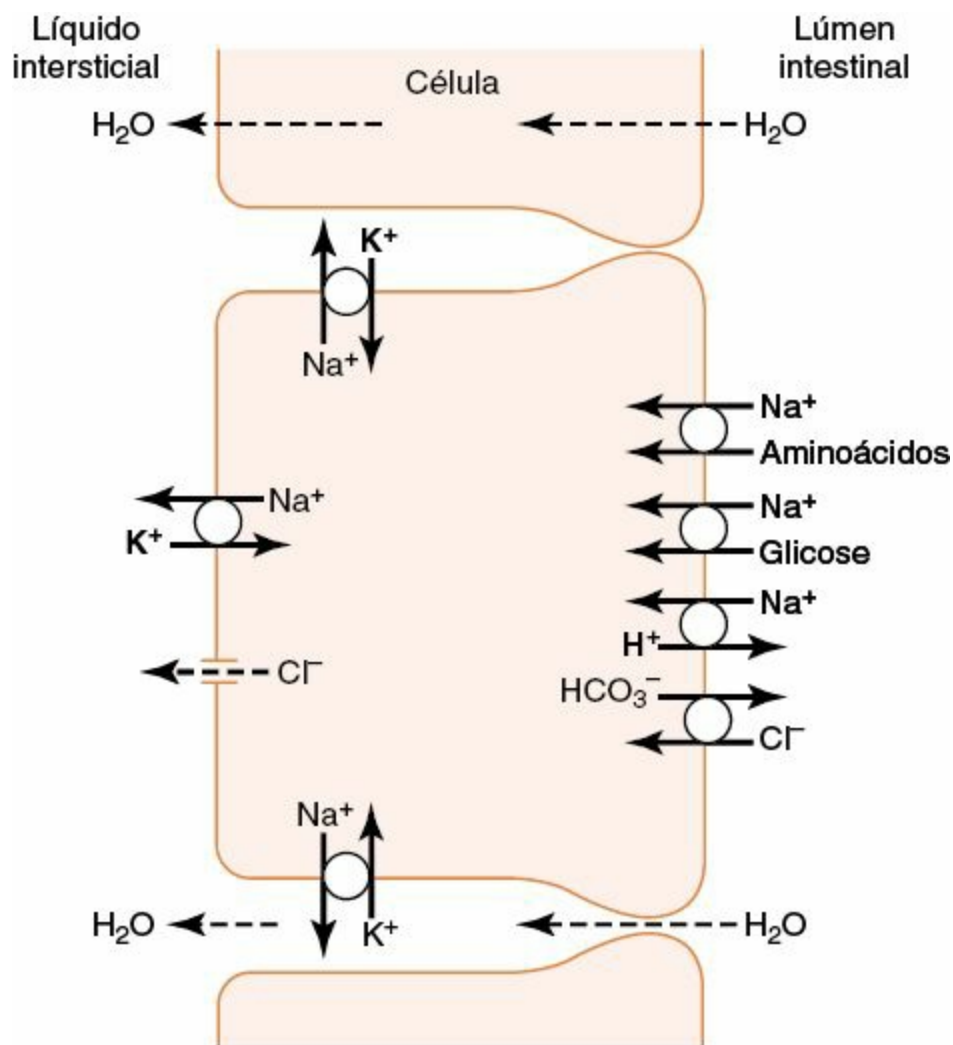



Figura 66-8. Absorção de sódio, cloreto, glicose e aminoácido pelo epitélio intestinal. Observe também a absorção osmótica de água (*i. e.*, a água "segue" o sódio através da membrana epitelial).

Osmose da Água. O próximo passo no processo de transporte é o fluxo osmótico de água pelas vias transcelular e paracelular. Essa osmose ocorre, porque foi criado gradiente osmótico pela concentração elevada de íons no espaço paracelular. Grande parte dessa osmose ocorre através das junções entre os bordos apicais das células epiteliais (via paracelular), mas muito acontece também através das próprias células (via transcelular). A movimentação osmótica da água gera fluxo de líquido para e através dos espaços paracelulares e, por fim, para o sangue circulante na vilosidade.

A Aldosterona Intensifica Muito a Absorção de Sódio. Quando a pessoa se desidrata, grandes quantidades de aldosterona são secretadas pelos córtices das glândulas adrenais. Dentro de 1 a 3 horas, essa aldosterona provoca a ativação dos mecanismos de transporte e de enzimas associadas à absorção de sódio pelo epitélio intestinal. A maior absorção de sódio, por sua vez, aumenta absorção dos íons cloreto, água e de outras substâncias.

Esse efeito da aldosterona é especialmente importante no cólon, já que na vigência dele não ocorre praticamente perda de cloreto de sódio nas fezes e também pouca perda hídrica. Assim, a função da aldosterona no trato intestinal é a mesma que ela exerce nos túbulos renais, que também serve para a

conservação de cloreto de sódio e água no corpo, nos casos em que uma pessoa fica depletada de cloreto de sódio e sofra desidratação.

Absorção de Íons Cloreto no Intestino Delgado. Na parte superior do intestino delgado, a absorção de íons cloreto é rápida e dá-se principalmente por difusão (*i. e.*, a absorção dos íons sódio, através do epitélio, gera eletronegatividade no quimo e eletropositividade nos espaços paracelulares entre as células epiteliais). Então, os íons cloreto se movem por esse gradiente elétrico para "seguir" os íons sódio. O cloreto também é absorvido pela membrana da borda em escova de partes do íleo e do intestino grosso por trocador de cloreto-bicarbonato da membrana da borda em escova. O cloreto sai da célula pela membrana basolateral através dos canais de cloreto.

Absorção de Íons Bicarbonato no Duodeno e no Jejuno. Com frequência, grande quantidade de íons bicarbonato precisa ser reabsorvida do intestino delgado superior, já que grande quantidade de íons bicarbonato foi secretada para o duodeno, tanto na secreção pancreática como na biliar. O íon bicarbonato é absorvido de modo indireto: quando íons sódio são absorvidos, quantidade moderada de íons hidrogênio é secretada no lúmen intestinal, em troca por parte do sódio. Esses íons hidrogênio, por sua vez, se combinam com os íons bicarbonato formando ácido carbônico (H_2CO_3) que então se dissocia, formando água e dióxido de carbono. A água permanece como parte do quimo nos intestinos, mas o dióxido de carbono é prontamente absorvido para o sangue e, subsequentemente, expirado pelos pulmões. Essa é a chamada "absorção ativa de íons bicarbonato". É o mesmo mecanismo que ocorre nos túbulos renais.

Secreção de Íons Bicarbonato e Absorção de Íons Cloreto no Íleo e no Intestino Grosso. As células epiteliais nas vilosidades do íleo, bem como em toda a superfície do intestino grosso, têm capacidade de secretar íons bicarbonato em troca por íons cloreto, que são reabsorvidos (Figura 66-8). Trata-se de uma capacidade importante, porque provê íons bicarbonato alcalinos que neutralizam os produtos ácidos formados pelas bactérias no intestino grosso.

Secreção Extrema de Íons Cloreto, Íons Sódio e Água pelo Epitélio do Intestino Grosso em Alguns Tipos de Diarreia. As células epiteliais imaturas que se dividem continuamente para formar novas células epiteliais, as quais migram para as regiões superficiais dos intestinos, localizam-se na profundidade dos espaços entre as pregas do epitélio intestinal. Essas novas células epiteliais, avançam para fora por sobre as superfícies luminais dos intestinos. Ainda na profundidade das dobras, as células epiteliais secretam cloreto de sódio e água para o lúmen intestinal. Essa secreção, por sua vez, é reabsorvida pelas células epiteliais maduras, mais superficiais.

As toxinas do cólera e de alguns outros tipos de bactérias causadoras de diarreia podem estimular a secreção nas dobras epiteliais de tal maneira que essa secreção, muitas vezes, exceda, de longe, a capacidade absortiva, causando a perda de 5 a 10 litros de água e cloreto de sódio, como *diarreia*, por dia. Dentro de 1 a 5 dias, muitos pacientes gravemente afetados morrem devido à perda hídrica.

A secreção diarreica extrema é desencadeada por subunidade de toxina do cólera, nas células epiteliais. Essa

subunidade estimula a formação excessiva de monofosfato cíclico de adenosina, que abre grande número de canais para cloreto com secreção intensa do ânion para as criptas intestinais. Acredita-se que isso ative uma bomba de sódio que lança íons sódio para as criptas, acompanhando os íons cloreto. A secreção de sódio é, também, estimulada. A secreção de cloreto de sódio provoca osmose da água. O excesso de líquido, eliminado nas fezes, elimina grande parte das bactérias, sendo interessante no combate da doença. Contudo, pela desidratação que causa, pode ser em si fatal. Na maioria dos casos, a vida de uma pessoa com cólera pode ser salva pela administração de imensas quantidades de solução de cloreto de sódio que compensem a perda.

Absorção Ativa de Cálcio, Ferro, Potássio, Magnésio e Fosfato. Os *íons cálcio* são absorvidos ativamente para o sangue em grande parte no duodeno e a absorção é bem controlada, de maneira a suprir exatamente a necessidade diária de cálcio do corpo. Fator importante do controle da absorção de cálcio é o *hormônio paratireóideo*, secretado pelas glândulas paratireoides; e outro fator importante é a *vitamina D*. O hormônio paratireóideo ativa a vitamina D, e esta intensifica bastante a absorção de cálcio. Esses efeitos são discutidos no Capítulo 80.

Íons ferro são também ativamente absorvidos pelo intestino delgado. Os princípios da absorção de ferro e da regulação dessa absorção em relação às necessidades do organismo, principalmente para a formação de hemoglobina, são discutidos no Capítulo 33.

Íons potássio, magnésio, fosfato e, talvez, *outros íons* também podem ser absorvidos ativamente através da mucosa intestinal. Em termos gerais, os íons monovalentes são absorvidos com facilidade e em grande quantidade. Os íons bivalentes normalmente só são absorvidos em pequena quantidade; por exemplo, a absorção máxima de íons cálcio é de apenas 1/50 da absorção normal de íons sódio. Felizmente, o organismo só necessita diariamente, em condições normais, de pequenas quantidades de íons bivalentes.

ABSORÇÃO DE NUTRIENTES

Os Carboidratos São Absorvidos, em Sua Maior Parte, como Monossacarídeos

Essencialmente todos os carboidratos nos alimentos são absorvidos sob a forma de monossacarídeos; apenas pequena fração é absorvida como dissacarídeos e quase nada como carboidratos maiores. O mais abundante dos monossacarídeos absorvidos é a *glicose*, normalmente responsável por mais de 80% das calorias absorvidas sob a forma de carboidratos. A razão dessa elevada porcentagem é que a glicose é o produto final da digestão do carboidrato mais abundante na dieta, o amido. Os outros 20% dos monossacarídeos absorvidos são compostos quase inteiramente por *galactose* e por *frutose*; a galactose é derivada do leite e a frutose é um dos monossacarídeos do açúcar de cana.

Praticamente, todos os monossacarídeos são absorvidos por processo de transporte ativo secundário. Discutiremos primeiro a absorção de glicose.

A Glicose É Transportada por Mecanismo de Cotransporte com o Sódio. Na ausência do transporte de sódio, através da membrana intestinal, quase nenhuma glicose é absorvida, uma vez que a absorção de glicose ocorre por processo de cotransporte com o sódio (**Figura 66-8**).

Existem dois estágios no transporte de sódio através da membrana intestinal. O primeiro é o transporte ativo de íons sódio pelas membranas basolaterais das células epiteliais intestinais para o líquido intersticial, que reduz a concentração de sódio nas células epiteliais. Em segundo lugar, essa diferença de concentração promove o fluxo de sódio do lúmen intestinal através da borda em escova das células epiteliais para o interior da célula, por processo de *transporte ativo secundário*. Isto é, o íon sódio se combina com *proteína transportadora,* mas essa proteína transportadora não transportará o sódio para o interior da célula, sem que outras substâncias, como por exemplo a glicose, também se liguem ao transportador. Com a ligação do sódio e da glicose, o transportador transporta ambos simultaneamente para o interior da célula. Assim, a baixa concentração intracelular de sódio literalmente "arrasta" o sódio para o interior da célula, levando com ele ao mesmo tempo a glicose. Uma vez na célula epitelial, outras proteínas transportadoras facilitam a difusão da glicose através da membrana basolateral para o espaço extracelular e, daí, para o sangue.

Em suma, é o transporte ativo de sódio através das membranas basolaterais das células do epitélio intestinal pela bomba de Na^{+}-K^{+}, que proporciona a força motriz para mover a glicose também através das membranas.

Absorção de Outros Monossacarídeos. A galactose é transportada por mecanismo exatamente igual ao da glicose. O transporte de frutose não ocorre pelo mecanismo de cotransporte com sódio. A frutose é transportada por difusão facilitada, não acoplada ao sódio através do epitélio intestinal.

Grande parte da frutose, ao entrar na célula, é fosforilada. Posteriormente é convertida a glicose e, como glicose, é transportada para o sangue. A intensidade do transporte da frutose é de cerca da metade da intensidade do transporte da glicose ou da galactose.

Absorção de Proteínas na Forma de Dipeptídeos, Tripeptídeos ou Aminoácidos

Como explicado antes, as proteínas depois da digestão são absorvidas pelas membranas luminais das células do epitélio intestinal sob a forma de dipeptídeos, tripeptídeos e alguns aminoácidos livres. A energia para esse transporte é suprida por mecanismo de cotransporte com o sódio à semelhança do cotransporte de sódio com a glicose. A maioria das moléculas de peptídeos ou aminoácidos se liga nas membranas da microvilosidade da célula com proteína transportadora específica que requer ligação de sódio para que o transporte ocorra. A energia do gradiente de sódio é, em parte, transferida para o gradiente de concentração do aminoácido ou peptídeo, que se estabelece pelo

transportador. Isso é chamado *cotransporte* (ou *transporte ativo secundário*) *de aminoácidos e peptídeos* (**Figura 66-8**). Alguns aminoácidos não usam o mecanismo de cotransporte com o sódio, mas são transportados por proteínas transportadoras da membrana especiais, do mesmo modo que a frutose é transportada por difusão facilitada.

Pelo menos cinco tipos de proteínas transportadoras para o transporte de aminoácidos e peptídeos foram encontradas nas membranas luminais das células do epitélio intestinal. Essa multiplicidade de proteínas transportadoras é necessária por causa da diversidade das propriedades químicas dos aminoácidos e peptídeos.

Absorção de Gorduras

Antes, neste Capítulo, comentamos que quando as gorduras são digeridas, formando monoglicerídeos e ácidos graxos livres, esses produtos finais da digestão são imediatamente incorporados na parte lipídica contra as *micelas de sais biliares*. As dimensões dessas micelas são de apenas 3 a 6 nanômetros em diâmetro e, devido à sua alta carga na face externa, elas são solúveis no quimo. Dessa forma, os monoglicerídeos e os ácidos graxos livres são carreados para a borda em escova das células intestinais. As micelas penetram os espaços entre os vilos em constante movimento. Os monoglicerídeos e os ácidos graxos se difundem das micelas para as membranas das células epiteliais, o que é possível porque os lipídios são também solúveis na membrana da célula epitelial. Esse processo deixa as micelas dos sais biliares no quimo, onde são reutilizadas para a incorporação dos produtos da digestão de gorduras.

As micelas, portanto, realizam função “carreadora” importante para a absorção de gordura. Na presença de abundância de micelas de sais biliares, aproximadamente 97% da gordura é absorvida; em sua ausência, a absorção é de apenas 40% a 50%.

Depois de entrar na célula epitelial, os ácidos graxos e os monoglicerídeos são captados pelo retículo endoplasmático liso da célula; aí, são usados para formar novos triglicerídeos que serão, sob a forma de *quilomícrons*, transferidos para os lactíferos das vilosidades. Pelo ducto linfático torácico, os quilomícrons são transferidos para o sangue circulante.

Absorção Direta de Ácidos Graxos para o Sangue Portal. Pequenas quantidades de ácidos graxos de cadeias curta e média, como os da gordura do leite, são absorvidasdiretamente pelo sangue porta, em vez de serem convertidas em triglicerídeos e transferidas para a linfa. A causa dessa diferença entre a absorção de ácidos graxos de cadeias curta e longa é que os de cadeia curta são mais hidrossolúveis e, em grande parte, não são convertidos a triglicerídeos pelo retículo endoplasmático. Essas características levam à difusão desses ácidos graxos de cadeia curta das células do epitélio intestinal diretamente para o sangue no capilar das vilosidades intestinais.

ABSORÇÃO NO INTESTINO GROSSO: FORMAÇÃO DE FEZES

Cerca de 1.500 mililitros de quimo passam normalmente pela válvula ileocecal para o intestino grosso a cada dia. Grande parte da água e dos eletrólitos nesse quimo é absorvida no cólon, sobrando menos de 100 mililitros de líquido para serem excretados nas fezes. Além disso, praticamente todos os íons são absorvidos e apenas de 1 a 5 mEq de íons sódio e de cloreto são eliminados nas fezes.

Grande parte da absorção no intestino grosso se dá na metade proximal do cólon, o que confere a essa porção o nome de *cólon absortivo*, enquanto o cólon distal funciona principalmente no armazenamento das fezes até o momento propício para a sua excreção e, assim, é denominado *cólon de armazenamento*.

Absorção e Secreção de Eletrólitos e Água. A mucosa do intestino grosso, como a do intestino delgado, tem alta capacidade de absorver ativamente o sódio, e a diferença de potencial elétrico gerada pela absorção do sódio promove absorção de cloreto. Os complexos juncionais entre as células epiteliais do epitélio do intestino grosso são muito menos permeáveis que os do intestino delgado. Essa característica evita a retrodifusão significativa de íons através dessas junções, permitindo assim que a mucosa do intestino grosso absorva íons sódio — isto é, contra gradiente de concentração bem maior — diferentemente do que ocorre no intestino delgado. Isto é especialmente verdadeiro na presença da aldosterona, porque o hormônio intensifica bastante a capacidade de transporte de sódio.

Além disso, como ocorre na porção distal do intestino delgado, a mucosa do intestino grosso secreta *íons bicarbonato* enquanto absorve simultaneamente número igual de íons cloreto, em processo de transporte por troca já descrito antes. O bicarbonato ajuda a neutralizar os produtos finais ácidos da ação bacteriana no intestino grosso.

A absorção de íons sódio e cloreto cria um gradiente osmótico, através da mucosa do intestino grosso, o que por sua vez leva à absorção de água.

Capacidade de Absorção Máxima do Intestino Grosso. O intestino grosso consegue absorver o máximo de 5 a 8 litros de líquido e eletrólitos por dia. Quando a quantidade total que entra no intestino grosso através da válvula ileocecal ou pela secreção pelo próprio intestino grosso ultrapassa essa quantidade, o excesso aparece nas fezes como diarreia. Conforme observado anteriormente, toxinas do cólera ou de outras infecções bacterianas, muitas vezes, fazem com que as criptas no íleo terminal e no intestino grosso secretem 10 litros ou mais de líquido por dia, levando à diarreia grave e, por vezes, fatal.

Ação Bacteriana no Cólon. *Numerosas bactérias, especialmente bacilos colônicos, costumam estar no cólon absortivo.* Esses bacilos são capazes de digerir pequenas quantidades de celulose, proporcionando, assim,

algumas calorias de nutrição extra para o corpo. Nos animais herbívoros, essa fonte de energia é significativa, embora seja de importância negligível nos seres humanos.

Outras substâncias formadas como resultado da atividade bacteriana são: a vitamina K, vitamina B_{12}, tiamina, riboflavina e diversos gases que contribuem para a *flatulência*, especialmente dióxido de carbono, gás hidrogênio e metano. A vitamina K formada pela atividade bacteriana é sobretudo importante, porque a quantidade dessa vitamina nos alimentos ingeridos diariamente, em geral, é insuficiente para manter a coagulação sanguínea adequada.

Composição das Fezes. As fezes são compostas normalmente por três quartos de *água* e um quarto de *matéria sólida* que, por sua vez, é composta por 30% de *bactérias mortas*, 10% a 20% de *gordura*, 10% a 20% de *matéria inorgânica*, 2% a 3% de *proteínas* e 30% de *restos indigeridos* dos alimentos e constituintes secos dos sucos digestivos, tais como pigmento da bile e células epiteliais degradadas. A cor marrom das fezes é causada pelas *estercobilina* e *urobilina*, derivadas da bilirrubina. O odor é ocasionado principalmente por produtos da ação bacteriana; esses produtos variam de uma pessoa para outra, dependendo da flora bacteriana colônica de cada pessoa e do tipo de alimento ingerido. Os verdadeiros produtos odoríferos incluem *indol*, *escatol*, *mercaptanas* e *sulfeto de hidrogênio*.

Bibliografia

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al: Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. Acta Physiol (Oxf) 201:33, 2011.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G519, 2007.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. Physiology (Bethesda) 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption. Nutr Rev 67:109, 2009.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E1183, 2009.

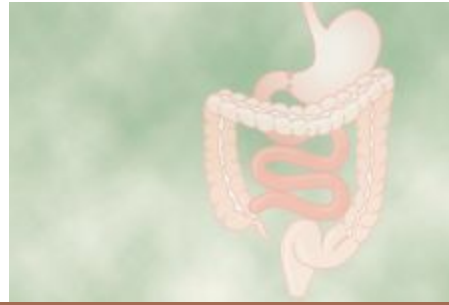
Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. Physiol Rev 82:1, 2002.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO_3^- transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—dietary lipids. J Clin Invest 118:3247, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 291:733, 2011.

CAPÍTULO 67

Fisiologia dos Distúrbios Gastrointestinais

A terapia eficaz para a maioria dos distúrbios gastrointestinais depende do conhecimento básico da fisiologia gastrointestinal. A finalidade deste Capítulo, portanto, é discutir alguns tipos representativos de disfunção gastrointestinal que tenham bases fisiológicas ou consequências especiais.

Distúrbios da Deglutição e do Esôfago

Paralisia do Mecanismo de Deglutição. A lesão do quinto, nono ou décimo nervo craniano pode causar paralisia de partes significativas do mecanismo da deglutição. Igualmente, algumas doenças, como a *poliomielite* ou a *encefalite*, podem impedir a deglutição normal por lesão do centro da deglutição no tronco cerebral. A paralisia dos músculos da deglutição, como ocorre nas pessoas com *distrofia muscular* ou em consequência de insuficiência de transmissão neuromuscular que se produz na *miastenia grave* ou no *botulismo*, também pode impedir a deglutição normal.

Quando o mecanismo da deglutição está parcial ou totalmente paralisado, as anormalidades que podem ocorrer incluem (1) abolição completa do ato da deglutição; (2) falha da glote em se fechar, de modo que o alimento entra nos pulmões em vez de passar ao esôfago; e (3) falha do palato mole e da úvula em fecharem as narinas posteriores, de modo que o alimento reflui para o nariz durante a deglutição.

Uma das circunstâncias mais graves de paralisia do mecanismo da deglutição ocorre quando os pacientes estão em um estado de anestesia profunda. Por vezes, na mesa de cirurgia, vomitam grande quantidade de material do estômago na faringe; depois, em lugar de deglutir o material de novo, simplesmente o aspiram para a traqueia porque o anestésico bloqueou o mecanismo reflexo da deglutição. Em decorrência, tais pacientes ocasionalmente se asfixiam até a morte com seu próprio vômito.

Acalasia e Megaesôfago. A *acalasia* é a patologia na qual o esfíncter esofágico inferior não se relaxa durante a deglutição. Em decorrência, o alimento deglutido não passa do esôfago para o estômago. Estudos patológicos têm mostrado lesão da rede neural do plexo mioentérico nos dois terços inferiores do esôfago. Como resultado, a musculatura do esôfago inferior permanece espasticamente contraída, e o plexo mioentérico perde sua

capacidade de transmitir sinal que cause “relaxamento receptivo” do esfíncter gastroesofágico, quando o alimento se aproxima desse esfíncter durante a deglutição.

Quando a acalasia se torna grave, o esôfago não consegue esvaziar o alimento deglutido no estômago por muitas horas, apesar de o tempo normal para essa digestão ser de alguns segundos. Durante meses e anos, o esôfago se dilata muito, até que chegue a reter 1 litro de alimento, que se putrefaz por micro-organismos, durante os longos períodos de estase esofágica. A infecção também pode causar ulceração da mucosa do esôfago, algumas vezes levando à dor subesternal intensa ou até à ruptura e morte. Pode-se obter considerável benefício pelo estiramento da extremidade inferior do esôfago por meio de balão inflado na extremidade de sonda esofágica deglutida. Antiespasmódicos (*i. e.*, fármacos que relaxam a musculatura lisa) também podem ser úteis.

Distúrbios do Estômago

Gastrite — Inflamação da Mucosa Gástrica

Gastrite crônica, leve a moderada, é frequente na população como um todo, em especial nos anos da meia-idade à terceira idade.

A inflamação da gastrite pode ser apenas superficial e, portanto, não muito perigosa, ou pode penetrar profundamente na mucosa gástrica e, em casos de longa duração, causar atrofia quase completa da mucosa gástrica. Em alguns casos, a gastrite pode ser aguda e intensa, com escoriação ulcerativa da mucosa gástrica pelas próprias secreções do estômago.

Pesquisas sugerem que frequentemente a gastrite é causada por infecção bacteriana crônica da mucosa gástrica. Isso costuma ser tratado, com sucesso, por esquema intensivo de terapia antibacteriana.

Ademais, certas substâncias irritativas ingeridas podem ser, de modo especial, prejudiciais para a barreira protetora da mucosa gástrica — isto é, para as glândulas mucosas e para as junções epiteliais de baixa permeabilidade entre as células de revestimento gástrico — muitas vezes, levando à gastrite aguda ou crônica grave. Duas das substâncias mais comuns são o *álcool* e a *aspirina*.

Barreira Gástrica e Sua Penetração na Gastrite. A absorção de alimento do estômago, diretamente para o sangue, normalmente é pequena. Esse baixo nível de absorção se deve, principalmente, a duas características específicas da mucosa gástrica: (1) ela é revestida por células mucosas muito resistentes que secretam muco viscoso e aderente; e (2) as junções entre as células epiteliais adjacentes são de baixa permeabilidade. Elas constituem a chamada “barreira gástrica”.

A barreira gástrica normalmente reduz a difusão, de modo que até os íons hidrogênio, em concentração no suco gástrico, em média, 100.000 vezes maior que no plasma, quase nunca alcançam a membrana epitelial em quantidade que ameace a sua integridade. Na gastrite, a permeabilidade da barreira aumenta muito. Os íons hidrogênio então se difundem até o epitélio gástrico, provocando lesão e levando a ciclo vicioso de destruição progressiva e atrofia da mucosa gástrica. Isso também torna a mucosa suscetível à digestão pelas enzimas digestivas pépticas, com desenvolvimento de *úlcera gástrica*.

A Gastrite Crônica Pode Levar à Atrofia Gástrica e à Perda de Secreções Gástricas

Em muitas pessoas que têm gastrite crônica, a mucosa gradualmente se atrofia com redução até a supressão completa da secreção digestiva das glândulas gástricas. Existem evidências de que algumas pessoas desenvolvam autoimunidade contra a mucosa gástrica, o que leva também à atrofia gástrica. A perda das secreções gástricas na atrofia leva à *acloridria* e, ocasionalmente, à *anemia perniciosa*.

Acloridria (e Hipocloridria). *Acloridria* significa simplesmente que o estômago deixa de secretar ácido clorídrico; é diagnosticada quando o pH mínimo das secreções gástricas é de 6,5, sob estimulação máxima. *Hipocloridria* significa diminuição da secreção ácida. Quando o ácido não é secretado, a pepsina, em geral, não é secretada. Mesmo quando o é, a falta de ácido impede sua atividade, porque a pepsina exige meio ácido.

A Atrofia Gástrica Pode Causar Anemia Perniciosa. A anemia perniciosa acompanha com frequência a acloridria e a atrofia gástrica. As secreções gástricas normais contêm glicoproteína, chamada *fator intrínseco*, secretada pelas mesmas células parietais secretoras do ácido clorídrico. O fator intrínseco é necessário para a absorção adequada de vitamina B_{12} no íleo. O fator intrínseco se combina com a vitamina B_{12}, no estômago, e a protege da degradação química ao passar pelo intestino delgado. Quando o complexo fator intrínseco–vitamina B_{12} chega ao íleo terminal, o fator intrínseco se liga a receptores, na superfície epitelial do íleo, o que promove a absorção da vitamina B_{12}.

Na ausência de fator intrínseco, somente cerca de 1/50 da vitamina B_{12} é absorvido. Sem o fator intrínseco, a quantidade adequada de vitamina B_{12} nos alimentos não fica disponível para fazer com que eritrócitos jovens e recém-formados amadureçam na medula óssea. O resultado é a *anemia perniciosa,* discutida em mais detalhes no Capítulo 33.

Úlcera Péptica

Uma úlcera péptica é a área escoriada na mucosa gástrica ou intestinal, causada principalmente pela ação digestiva do suco gástrico ou das secreções no intestino delgado superior. A **Figura 67-1** mostra os pontos no trato gastrointestinal, em que as úlceras pépticas ocorrem com mais frequência; a área de lesões mais frequentes é em torno do piloro. As úlceras pépticas também ocorrem, com frequência, ao longo da pequena curvatura na extremidade antral do estômago ou, mais raramente, na extremidade inferior do esôfago, para onde o suco gástrico frequentemente reflui. Um tipo de úlcera péptica, chamada de *úlcera marginal,* também ocorre, com muita frequência, nas incisões cirúrgicas, por exemplo, na gastrojejunostomia entre o estômago e o jejuno.

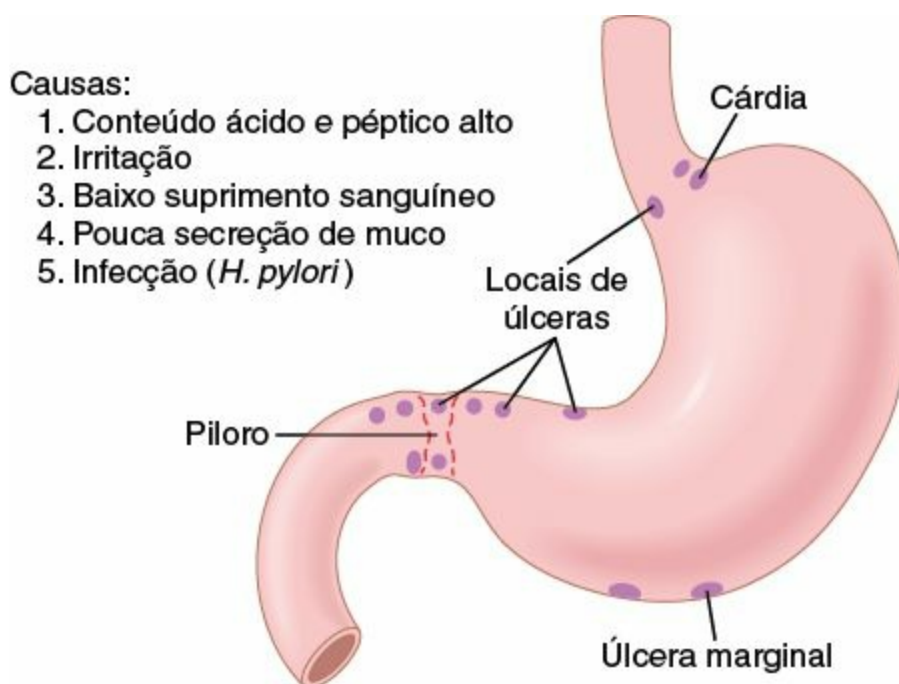



Figura 67-1. Úlcera péptica.

Causa Básica da Ulceração Péptica. A causa comum da úlcera péptica é a *perda do equilíbrio* entre a intensidade da secreção de suco gástrico e o grau de proteção dado (1) pela barreira da mucosa gastroduodenal; e (2) pela neutralização do ácido gástrico pelos sucos duodenais. Todas as áreas normalmente expostas ao suco gástrico são bem supridas por glândulas mucosas, como as glândulas mucosas compostas no esôfago inferior, o revestimento por células mucosas da mucosa gástrica, as células cervicais mucosas das glândulas gástricas, as glândulas pilóricas profundas que secretam principalmente muco, e finalmente as glândulas de Brunner, da parte superior do duodeno, que secretam muco muito alcalino.

Além da proteção da mucosa pelo muco, o duodeno é protegido pela *alcalinidade das secreções do intestino*

delgado. Especialmente importante é a *secreção pancreática*, que contém grandes quantidades de bicarbonato de sódio que neutralizam o ácido clorídrico do suco gástrico e inativa a pepsina, impedindo a digestão da mucosa. Ademais, grande quantidade de íons bicarbonato é encontrada: (1) nas secreções das grandes glândulas de Brunner na parede duodenal; e (2) na bile que vem do fígado.

Por fim, dois mecanismos de controle por *feedback* normalmente asseguram que essa neutralização do suco gástrico seja completa:

1. Quando excesso de ácido entra no duodeno, isso, reflexamente, inibe a secreção gástrica e o peristaltismo no estômago, seja por reflexos nervosos ou por *feedback* hormonal, diminuindo, assim, o esvaziamento gástrico.
2. A presença de ácido no intestino delgado libera *secretina* pela mucosa intestinal para o sangue, e essa estimula o pâncreas a secretar suco pancreático com concentração alta de bicarbonato de sódio; o bicarbonato de sódio neutraliza o ácido.

Assim, a úlcera péptica pode ser causada por dois modos: (1) excesso de secreção de ácido e de pepsina pela mucosa gástrica; ou (2) diminuição da capacidade de proteção da barreira mucosa duodenal contra a digestão pela secreção ácido–pepsina do estômago.

Causas Específicas de Úlcera Péptica

A Infecção Bacteriana por Helicobacter pylori Rompe a Barreira Mucosa Gastroduodenal e Estimula a Secreção de Ácido Gástrico. Pelo menos 75% das pessoas com úlcera péptica demonstram ter infecção crônica da mucosa nas partes terminais do estômago e iniciais do duodeno; a infecção mais frequente é causada pela bactéria *Helicobacter pylori*. Uma vez instalada a infecção, ela pode durar a vida toda, a menos que seja erradicada por terapia antibacteriana. A bactéria é capaz de penetrar a barreira mucosa por sua capacidade física de passar pela barreira e pela liberação de amônio, que liquefaz a barreira e estimula a secreção de ácido hidroclorídrico. Em decorrência, os sucos digestivos ácidos das secreções gástricas podem então atingir o epitélio subjacente e, literalmente, digerir a parede gastrointestinal, levando à ulceração péptica.

Outras Causas de Ulceração. Em muitas pessoas com úlceras pépticas na parte inicial do duodeno, a secreção gástrica ácida é maior do que a normal, algumas vezes por até duas vezes o normal. Embora parte desse aumento da secreção possa ser estimulada por infecção bacteriana, estudos em animais e em seres humanos mostraram que o excesso da secreção de sucos gástricos, por qualquer razão (p. ex., mesmo em distúrbios psíquicos) pode por si causar ulceração péptica.

Outros fatores que predispõem à úlcera são: (1) *tabagismo*, presumivelmente devido ao aumento da estimulação nervosa das glândulas secretoras do estômago; (2) o consumo de *álcool*, porque tende a romper barreira mucosa; (3) o consumo de *aspirina* e outros anti-inflamatórios não esteroides que também afetam a integridade da barreira.

Tratamento de Úlceras Pépticas. Desde a descoberta de que boa parte das úlceras pépticas apresenta uma base infecciosa bacteriana, a terapia mudou imensamente. Quase todos os pacientes com úlcera péptica podem ser tratados eficazmente por duas medidas: (1) uso de *antibióticos*, com outros agentes para matar as bactérias infecciosas; e (2) administração de supressor de ácido, especialmente a *ranitidina*, que é um agente anti-histamínico que bloqueia o efeito estimulador da histamina sobre os receptores H_2 das glândulas gástricas e, desse modo, reduzindo a secreção gástrica de ácido por 70% a 80%.

No passado, antes dessas abordagens para a terapia das úlceras pépticas serem desenvolvidas, era necessário remover até quatro quintos do estômago, reduzindo, assim, os sucos acidopépticos do estômago para curar a maioria dos pacientes. Outra terapia era seccionar os ramos dos nervos vagos para o estômago, que fazem a estimulação parassimpática do plexo mioentérico. Com esse procedimento conseguia-se bloquear grande parte da secreção de ácido e de pepsina e, frequentemente, curava a úlcera dentro de 1 semana após a operação. Todavia, grande parte da secreção basal do estômago era recuperada, depois de alguns meses, e, em muitos pacientes, a úlcera também reincidia.

As abordagens terapêuticas mais recentes demonstraram ser muito mais eficazes. Em alguns casos, porém, a condição do paciente é tão grave, incluindo sangramento maciço da úlcera, que procedimentos cirúrgicos heroicos têm de ser usados.

Distúrbios do Intestino Delgado

Digestão Anormal do Alimento no Intestino Delgado — Insuficiência Pancreática

Uma causa de digestão anormal é a insuficiência do pâncreas de secretar suco pancreático para o intestino delgado. A falta de secreção pancreática ocorre frequentemente (1) em pessoas com *pancreatite* (discutida adiante); (2) quando o *ducto pancreático é bloqueado* por cálculo na papila de Vater; ou (3) depois de *remoção da cabeça do pâncreas*, devido à doença maligna.

A perda de suco pancreático significa perda de tripsina, quimotripsina, carboxipolipeptidase, amilase pancreática, lipase pancreática e ainda de algumas outras enzimas digestivas. Sem essas enzimas, até 60% da gordura que entra no intestino delgado pode não ser absorvida, juntamente com um terço ou a metade das proteínas e carboidratos. Como resultado, grande parte dos alimentos ingeridos não pode ser usada para a nutrição e são excretadas fezes gordurosas e abundantes.

Pancreatite — Inflamação do Pâncreas. A pancreatite pode ocorrer sob a forma de *pancreatite aguda* ou *pancreatite crônica*.

A causa mais comum de pancreatite é o *excesso de bebidas alcoólicas;* a segunda causa mais comum é o *bloqueio da papila de Vater* por cálculo; as duas causas são responsáveis por mais de 90% de todos os casos. Quando o cálculo biliar bloqueia a papila de Vater, são bloqueados o ducto secretor principal do pâncreas e o colédoco. As enzimas pancreáticas são, então, represadas nos ductos e ácinos do pâncreas. Eventualmente, o acúmulo de tripsinogênio e a sua ativação à tripsina *superam a capacidade do inibidor da tripsina* nas secreções, e pequena quantidade de tripsinogênio é ativada para formar tripsina. A tripsina ativa ainda mais tripsinogênio, bem como quimotripsinogênio e carboxipolipeptidase, nos ductos e ácinos pancreáticos. Essas enzimas digerem rapidamente grandes porções do próprio pâncreas, algumas vezes eliminando completa e permanentemente a capacidade do pâncreas de secretar enzimas digestivas.

Má Absorção pela Mucosa do Intestino Delgado — Espru

Ocasionalmente, os nutrientes não são absorvidos de maneira adequada no intestino delgado, embora o alimento tenha sido bem digerido. Várias doenças podem causar diminuição da absorção pela mucosa; elas costumam ser classificadas sob o termo geral *"espru"*. A má-absorção também pode ocorrer quando grande parte do intestino delgado é removida.

Espru Não Tropical. Um tipo de espru, chamado *espru idiopático* ou *doença celíaca* (em crianças), ou *enteropatia pelo glúten*, decorre de efeitos tóxicos do *glúten* presente em certos tipos de grãos, especialmente no trigo e no centeio. Somente algumas pessoas são suscetíveis a esse efeito; naqueles que o são, o glúten tem efeito destrutivo direto sobre os enterócitos intestinais. Nas formas mais leves da doença, somente as microvilosidades dos enterócitos são destruídas com diminuição da superfície de absorção por até duas vezes. Nas formas mais graves, as vilosidades ficam reduzidas ou desaparecem totalmente, reduzindo ainda mais a área de absorção do intestino. A remoção do trigo e do centeio da dieta frequentemente resulta na cura em semanas, em especial nas crianças com essa doença.

Espru Tropical. Um tipo diferente de espru, chamado *espru tropical*, ocorre frequentemente nos trópicos e pode ser tratado com agentes antibacterianos. Embora nenhuma bactéria específica esteja implicada como causa, acredita-se que essa variedade de espru seja produzida por inflamação da mucosa intestinal por agentes infecciosos não identificados.

Má Absorção no Espru. Nos primeiros estágios do espru, a absorção intestinal de gorduras é mais comprometida que a absorção de outros nutrientes. A gordura que aparece nas fezes é quase inteiramente de

sais de ácidos graxos, em vez de gordura não digerida, demonstrando que o problema é de absorção, e não de digestão. A patologia é frequentemente chamada *esteatorreia*, que significa simplesmente excesso de gorduras nas fezes.

Nos casos muito graves de espru, além da disabsorção de gorduras, também ocorre comprometimento da absorção de proteínas, carboidratos, cálcio, vitamina K, ácido fólico e vitamina B_{12}. Como resultado, a pessoa apresenta: (1) deficiência nutricional grave, que frequentemente provoca caquexia; (2) osteomalácia (*i. e.*, desmineralização dos ossos, devido à falta de cálcio); (3) coagulação sanguínea inadequada, causada pela falta de vitamina K; (4) anemia macrocítica, do tipo anemia perniciosa, devido à diminuição da absorção de vitamina B_{12} e de ácido fólico.

Distúrbios do Intestino Grosso

Constipação

Constipação significa *movimento lento das fezes pelo intestino grosso*. Frequentemente, está associada à grande quantidade de fezes ressecadas e endurecidas no cólon descendente, que se acumulam devido à absorção excessiva ou insuficiente ingestão de líquido. Qualquer patologia dos intestinos que obstrua o movimento do conteúdo intestinal, como tumores, aderências que causem constrição ou úlceras, pode causar constipação.

Lactentes raramente são constipados, porém parte de seu treinamento, nos primeiros anos de vida, exige que eles aprendam a controlar a defecação; esse controle é efetuado por inibição dos reflexos naturais da defecação. A experiência clínica mostra que se não houver defecação, quando os reflexos são excitados ou caso haja o uso excessivo de laxativos, no lugar da função natural do intestino, os reflexos ficam progressivamente menos fortes com o passar de meses ou anos, e o cólon se torna *atônico*. Por essa razão, se a pessoa estabelecer hábitos intestinais regulares cedo na vida, geralmente defecando pela manhã, depois do café da manhã, quando os reflexos gastrocólico e duodenocólico causam movimentos de massa no intestino grosso, o desenvolvimento de constipação, mais tarde na vida, será muito menos provável.

A constipação pode também resultar de espasmo de pequeno segmento do cólon sigmoide. A motilidade normalmente é fraca no intestino grosso, de modo que mesmo um espasmo discreto pode provocar constipação séria. Se a constipação perdura por vários dias e fezes se acumulam acima do cólon sigmoide espástico, secreções colônicas excessivas frequentemente levam a um dia ou mais de diarreia. Depois disso, o ciclo começa novamente com alternância entre constipação e diarreia.

Megacólon (Doença de Hirschsprung). Ocasionalmente, a constipação é tão intensa que os movimentos do intestino ocorrem só uma vez, em vários dias, ou apenas uma vez por semana. Isso faz com que grande quantidade de matéria fecal se acumule no cólon, distendendo-o a diâmetros de 7 a 10 centímetros. A patologia é chamada *megacólon* ou *doença de Hirschsprung*.

Causa de megacólon é a falta ou deficiência *de células ganglionares, no plexo mioentérico, em um segmento do cólon sigmoide*. Como consequência, nem reflexos de defecação, nem motilidade peristáltica forte ocorrem nessa área do intestino grosso. O próprio sigmoide fica pequeno e quase espástico, enquanto as fezes se acumulam proximalmente a essa região, causando megacólon nos segmentos ascendente, transverso e descendente.

Diarreia

A diarreia resulta do movimento rápido de material fecal pelo intestino grosso. Várias causas de diarreia com importantes sequelas fisiológicas são as seguintes.

Enterite — Inflamação do Trato Intestinal. Enterite significa inflamação, em geral, ocasionada por vírus ou por bactérias do trato intestinal. Na *diarreia infecciosa* comum, a infecção é mais extensa, no intestino grosso e na parte distal do íleo. Em todos os lugares em que a infecção esteja presente, ocorre irritação da mucosa, cuja secreção aumenta muito. Ademais, a motilidade da parede intestinal costuma ficar muito aumentada. Como

resultado, existe no lúmen grande quantidade de líquido para a remoção do agente infeccioso e, ao mesmo tempo, fortes movimentos propulsores impelem esse líquido na direção do ânus. Esse mecanismo é importante para livrar o trato intestinal de infecção debilitante.

De especial interesse é a diarreia causada pelo *cólera* (e menos frequentemente por outras bactérias, como os bacilos patogênicos do cólon). Como explicado no Capítulo 66, a toxina do cólera estimula diretamente a secreção excessiva de eletrólitos e líquido pelas criptas de Lieberkühn no íleo distal e no cólon. A quantidade pode ser de 10 a 12 litros por dia, e o cólon em geral reabsorve o máximo de 6 a 8 litros por dia. Portanto, a perda de líquido e de eletrólitos por muitos dias pode ser fatal.

A base fisiológica mais importante da terapia no cólera é repor com rapidez o líquido e os eletrólitos, à medida que são perdidos principalmente por via intravenosa. Com reposição apropriada de líquido e com o uso de antibióticos, quase nenhuma pessoa morre do cólera; mas sem terapia, a mortalidade é de até 50% dos pacientes.

Diarreia Psicogênica. Quase todos estão familiarizados com a diarreia que acompanha períodos de tensão nervosa, como durante provas ou quando um soldado está para entrar na batalha. Esse tipo de diarreia, chamada diarreia emocional *psicogênica*, é causado por estimulação excessiva do sistema nervoso parassimpático, que excita intensamente (1) a motilidade; e (2) o excesso de secreção de muco no cólon distal. Esses dois efeitos somados podem causar diarreia acentuada.

Colite Ulcerativa. A colite ulcerativa é uma doença caracterizada por áreas extensas das paredes do intestino grosso inflamadas e ulceradas. A motilidade do cólon ulcerado costuma ser tão grande que ocorrem *movimentos em massa* em grande parte do dia, enquanto no cólon normal os movimentos duram de 10 a 30 minutos por dia. As secreções do cólon aumentam muito. Como resultado, o paciente tem movimentos repetidos intestinais, com diarreia.

A causa da colite ulcerativa é desconhecida. Alguns clínicos acreditam que resulte de efeito destrutivo alérgico ou imune, mas também poderia resultar de infecção bacteriana crônica, ainda não compreendida. Qualquer que seja a causa, existe forte tendência hereditária para a suscetibilidade à colite ulcerativa. Se a condição progride muito, as úlceras raramente cicatrizam; a ileostomia para permitir que o conteúdo do intestino delgado drene para o exterior, em lugar de atravessar o cólon, pode ser necessária. Mesmo assim, as úlceras algumas vezes não cicatrizam, e a única solução pode ser a remoção cirúrgica de todo o cólon.

Paralisia da Defecação nas Pessoas com Injúrias da Medula Espinal

Como se viu no Capítulo 64, a defecação normalmente é iniciada pelo acúmulo de fezes no reto, o que causa o *reflexo de defecação*, mediado pela medula espinal, que passa do reto para o *conus medullaris* da medula espinal e, então, de volta para o cólon descendente, sigmoide, reto e ânus.

Quando a medula espinal é lesada em algum ponto entre o *conus medullaris* e o cérebro, a parte voluntária do ato da defecação é bloqueada, enquanto o reflexo medular básico para a defecação permanece intacto. Todavia, a perda do componente voluntário da defecação — isto é, a perda da capacidade de aumentar a pressão abdominal e de relaxar o esfíncter anal voluntário — frequentemente torna a defecação um processo difícil na pessoa com esse tipo de lesão alta da medula espinal. Porém, como o reflexo medular da defecação ainda pode ocorrer, pequeno enema para excitar a ação desse reflexo medular, em geral aplicado pela manhã logo após a refeição, costuma causar defecação adequada. Desse modo, as pessoas com traumatismo da medula espinal, que não destrua o *conus medullaris*, usualmente podem controlar seus movimentos intestinais diários.

Distúrbios Gerais do Trato Gastrointestinal

Vômitos

O vômito é o meio pelo qual o trato gastrointestinal superior se livra do seu conteúdo, quando qualquer parte do trato superior é excessivamente irritada, hiperdistendida ou hiperexcitada. A distensão excessiva ou a irritação do

duodeno é estímulo especialmente forte para o vômito.

Os sinais sensoriais que iniciam o vômito se originam principalmente da faringe, do esôfago, do estômago e das partes superiores do intestino delgado. Os impulsos nervosos são transmitidos, como se vê na **Figura 67-2**, por fibras nervosas aferentes vagais e simpáticas para múltiplos núcleos distribuídos no tronco cerebral, especialmente a área postrema na área chamada "centro do vômito". Desse centro, os *impulsos motores* que causam vômitos são transmitidos pelos quinto, sétimo, nono, décimo e décimo segundo nervos cranianos para o trato gastrointestinal superior, pelos nervos vagais e simpáticos para regiões mais distais do trato, e pelos nervos espinais para o diafragma e músculos abdominais.

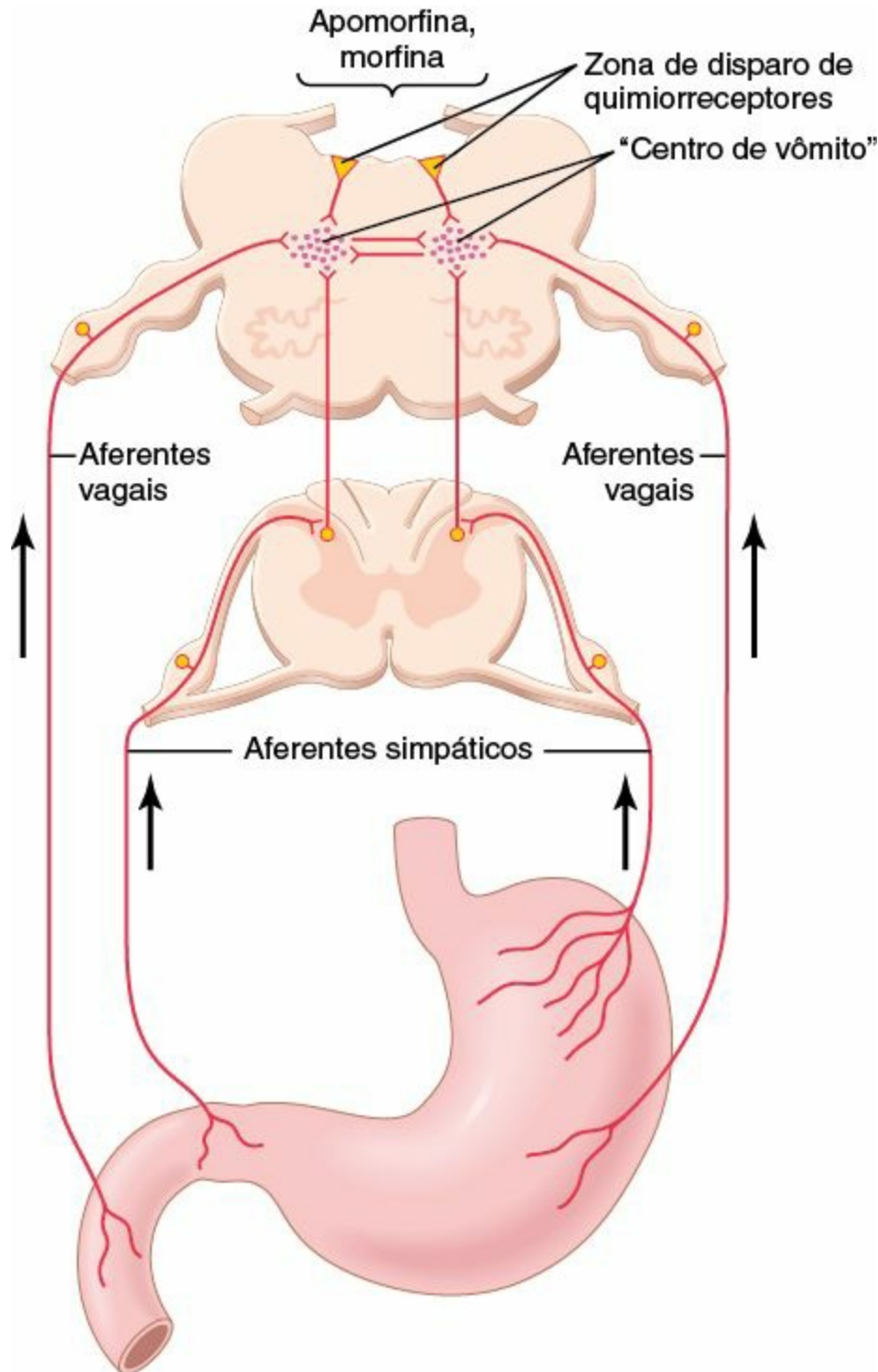



Figura 67-2. Conexões neutras do "centro do vômito". O centro do vômito inclui múltiplos núcleos sensoriais, motores e de controle, principalmente na formação reticular bulbar e pontina, e estende-se à medula espinal.

Antiperistaltismo, o Prelúdio do Vômito. Nos primeiros estágios da irritação gastrointestinal excessiva ou da

hiperdistensão, o *antiperistaltismo* começa a ocorrer minutos antes de aparecerem os vômitos. Antiperistaltismo significa peristaltismo *para cima*, no trato digestório, e não para baixo. Ele pode se iniciar no íleo, e a onda antiperistáltica viaja em direção oral, velocidade de 2 a 3 cm/s; esse processo pode empurrar grande parte do conteúdo do intestino delgado inferior de volta ao duodeno e ao estômago em 3 a 5 minutos. Depois, à medida que essas partes superiores do trato gastrointestinal, especialmente o duodeno, são hiperdistendidas, a distensão é o fator excitatório que inicia o ato do vômito.

No início do vômito, ocorrem fortes contrações no duodeno e no estômago e relaxamento parcial do esfíncter esofagogástrico, o que permite o movimento do vômito do estômago para o esôfago. Então, o ato específico de vomitar, envolvendo os músculos abdominais, ocorre e expele o vômito para o exterior, conforme explicado no parágrafo a seguir.

Ato do Vômito. Uma vez que o centro do vômito tenha sido suficientemente estimulado e instituído o ato do vômito, os primeiros efeitos são: (1) respiração profunda; (2) elevação do osso hioide e da laringe para a abertura do esfíncter esofágico superior; (3) fechamento da glote para impedir o fluxo de vômito para os pulmões; e (4) elevação do palato mole para fechar as narinas posteriores. Em seguida, ocorre forte contração do diafragma e contração simultânea dos músculos da parede abdominal. Isso comprime o estômago entre o diafragma e os músculos abdominais, elevando a pressão intragástrica a alto nível. Finalmente, o esfíncter esofágico inferior se relaxa completamente, permitindo a expulsão do conteúdo gástrico para o esôfago.

Portanto, o ato de vomitar decorre de ação de compressão dos músculos do abdome, associada à contração simultânea da parede gástrica e abertura dos esfíncteres esofágicos, com expulsão do conteúdo gástrico.

"Zona de Disparo dos Quimiorreceptores" no Bulbo para Início dos Vômitos por Fármacos ou por Cinetose. Além dos vômitos iniciados por estímulos irritativos do próprio trato gastrointestinal, os vômitos também podem ser causados por sinais nervosos que se originam em áreas do cérebro. Isso é, de modo particular, verdade, para pequena área chamada *zona de disparo de quimiorreceptores, que se localiza na área postrema das paredes laterais do quarto ventrículo*. A estimulação elétrica dessa área pode iniciar os vômitos; porém, mais importante, a administração de certos fármacos, incluindo a apomorfina, a morfina e alguns derivados de digitálicos, pode estimular diretamente essa zona de disparo de quimiorreceptores e iniciar o vômito. A destruição dessa área bloqueia esse tipo de vômitos, mas não bloqueia os decorrentes de estímulos irritativos, no próprio trato gastrointestinal.

Sabe-se também que mudanças rápidas na direção ou no ritmo dos movimentos corporais podem fazer com que certas pessoas vomitem. O mecanismo desse fenômeno é o seguinte: o movimento estimula receptores, no labirinto vestibular do ouvido interno, e daí os impulsos são transmitidos, principalmente por via dos *núcleos vestibulares* do tronco cerebral *para o cerebelo* e desse para a *zona de disparo dos quimiorreceptores* e, por fim, para o *centro do vômito*, causando o vômito.

Náusea

A sensação de náusea costuma ser um pródromo do vômito. A náusea é o reconhecimento consciente da excitação subconsciente na área do bulbo estreitamente associada ao centro do vômito ou que faz parte dele e pode ser causada por (1) impulsos que venham do trato gastrointestinal, causados por irritação; (2) impulsos que se originem no mesencéfalo, associados à cinetose; ou (3) impulsos do córtex cerebral, para iniciar os vômitos. Os vômitos, ocasionalmente, ocorrem sem a sensação de náusea, indicando que apenas certas partes do centro do vômito se associam à sensação de náusea.

Obstrução Gastrointestinal

O trato gastrointestinal pode ser obstruído em quase todos os pontos de sua extensão, como é mostrado na **Figura 67-3**. Algumas causas comuns de obstrução são (1) *câncer*; (2) *constrição fibrótica decorrente de ulceração ou por aderências peritoneais*; (3) *espasmo de segmento do intestino*; e (4) *paralisia de segmento do intestino*.

As consequências anormais da obstrução dependem do ponto no trato gastrointestinal, que é obstruído. Se a obstrução ocorrer no piloro, o que resulta da constrição fibrótica depois de ulceração péptica, ocorrerão vômitos persistentes do conteúdo gástrico. Esse vômito reduz a nutrição corporal; também causa perda de íons hidrogênio do estômago e pode resultar em *alcalose metabólica dos líquidos corporais*.

Se a obstrução for além do estômago, o refluxo antiperistáltico do intestino delgado faz com que os sucos intestinais voltem para o estômago e eles são vomitados, junto com as secreções gástricas. Nesse caso, a pessoa perde grande quantidade de água e eletrólitos e se desidrata, mas as perdas de ácido do estômago e de base do intestino delgado podem ser equivalentes, de modo que ocorra pouca mudança no equilíbrio acidobásico.

Se a obstrução ocorrer na extremidade distal do intestino grosso, as fezes poderão se acumular no cólon por 1 semana ou mais. O paciente desenvolve sensação intensa de constipação, mas, a princípio, os vômitos não são intensos. Se o intestino grosso ficar completamente cheio, de modo que não mais ocorra transferência de quimo do intestino delgado para o intestino grosso, ocorrerão vômitos intensos. Obstrução prolongada do intestino grosso finalmente causa ruptura do próprio intestino ou, no caso de vômitos intensos, desidratação e choque circulatório podem ocorrer.

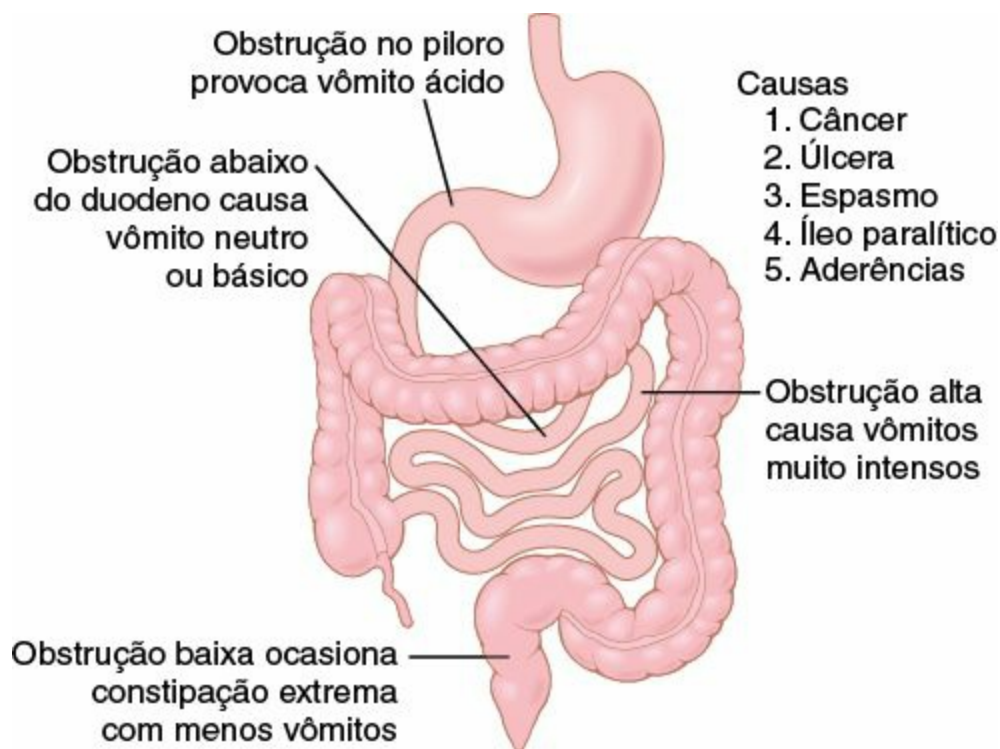



Figura 67-3. Obstrução em diferentes partes do trato gastrointestinal.

Gases no Trato Gastrointestinal; "Flatos"

Os gases, chamados *flatos*, podem entrar no trato gastrointestinal por três fontes: (1) ar deglutido; (2) gases formados no intestino pela ação bacteriana; ou (3) gases que se difundem do sangue para o trato gastrointestinal. A maior parte do ar do estômago é composta por misturas de nitrogênio e oxigênio derivados do ar deglutido. Esses gases são expelidos por eructações. Somente pequenas quantidades de gases ocorrem normalmente no intestino delgado, e grande parte desse gás é ar que passa do estômago para o intestino.

No intestino grosso, a ação bacteriana produz a maior parte dos gases, incluindo especialmente *dióxido de carbono, metano* e *hidrogênio*. Quando metano e hidrogênio são misturados ao oxigênio, é formada algumas vezes mistura explosiva. O uso de eletrocautério durante a sigmoidoscopia pode causar pequena explosão.

Sabe-se que certos alimentos causam maior flatulência que outros — feijão, repolho, cebola, couve-flor, milho e certos alimentos irritativos, como vinagre. Alguns desses alimentos servem como meio adequado para bactérias formadoras de gases, especialmente tipos fermentáveis e não absorvidos de carboidratos. Por exemplo, o feijão

contém carboidrato indigerível que entra no cólon e é substrato para as bactérias colônicas. Em outros casos, porém, o excesso de eliminação de gases decorre da irritação do intestino grosso, o que promove rápida eliminação peristáltica dos gases pelo ânus, antes que eles possam ser absorvidos.

A quantidade de gases que entram ou se formam no intestino grosso, a cada dia é em média de 7 a 10 litros, enquanto a quantidade média eliminada pelo ânus, em geral, é cerca de 0,6 litro. O restante é normalmente absorvido pelo sangue por meio da mucosa intestinal e eliminado pelos pulmões.

Bibliografia

Atherton JC, Blaser MJ: Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest 119:2475, 2009.

Bassotti G, Blandizzi C: Understanding and treating refractory constipation. World J Gastrointest Pharmacol Ther 5:77, 2014.

Beatty JK, Bhargava A, Buret AG: Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. World J Gastroenterol 20:3976, 2014.

Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 63:1185, 2014.

Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis. Lancet 377:1184, 2011.

Camilleri M: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 367:1626, 2012.

Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.

Danese S, Fiocchi C: Ulcerative colitis. N Engl J Med 365:1713, 2011.

Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 359:1700, 2008.

Knights D, Lassen KG, Xavier RJ: Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut 62:1505, 2013.

Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Mayer EA, Savidge T, Shulman RJ: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 146:1500, 2014.

Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 489:231, 2012.

McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? World J Gastroenterol 15:144, 2009.

Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S: Sigmoid diverticulitis: a systematic review. JAMA 311:287, 2014.

Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 14:329, 2014.

Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448:427, 2007.

Energy production
•Proteins
•Carbohydrates
•Fats
Oxidation
ADP + P_i
ATP
Energy utilization
•Active ion transport
• Muscle contraction
•Synthesis of molecules

Metabolismo e Termorregulação

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 68

Metabolismo dos Carboidratos e Formação do Trifosfato de Adenosina

Os Capítulos seguintes tratam do metabolismo do organismo, isto é, os processos químicos que tornam possível a continuação da vida celular. Não é intenção deste livro apresentar os detalhes químicos de todas as diversas reações celulares, que pertencem ao universo da bioquímica. Em vez disso, a intenção desses Capítulos é (1) rever os principais processos químicos celulares; e (2) analisar suas implicações fisiológicas, especialmente da maneira como se enquadram no conceito global da homeostasia corporal.

Liberação de Energia dos Alimentos e "Energia Livre"

Muitas reações químicas das células é voltada para a obtenção de energia a partir dos alimentos disponíveis para os diversos sistemas fisiológicos da célula. Por exemplo, há necessidade de energia para atividade muscular, secreção glandular, manutenção dos potenciais de membrana pelas fibras nervosas e musculares, síntese de substâncias nas células, absorção de alimentos do trato gastrointestinal e muitas outras funções.

Reações Acopladas. Todos os alimentos energéticos — carboidratos, gorduras e proteínas — podem ser oxidados nas células e, durante esse processo, grande quantidade de energia é liberada. Esses mesmos alimentos também podem ser queimados com oxigênio puro fora do organismo em fogo verdadeiro, liberando grande quantidade de energia; nesse caso, contudo, a energia é liberada subitamente sob forma de calor. A energia que os processos fisiológicos celulares necessitam não consiste em calor e, sim, em energia para os movimentos mecânicos, no caso da função muscular, para concentrar solutos no caso da secreção glandular e para efetuar outras funções celulares. Para fornecer essa energia, as reações químicas devem estar "acopladas" aos sistemas responsáveis por essas funções fisiológicas. Esse acoplamento é obtido por meio de sistemas de enzimas celulares especiais e de transferência de energia, alguns dos quais serão explicados neste e nos Capítulos subsequentes.

"Energia Livre". A quantidade de energia liberada pela oxidação completa de um alimento é chamada *energia*

livre de oxidação dos alimentos e é, em geral, representada pelo símbolo DG. A energia livre é usualmente expressa em termos de calorias por mol de substância. Por exemplo, a quantidade de energia livre liberada pela oxidação completa de 1 mol (180 gramas) de glicose é 686.000 calorias.

O Trifosfato de Adenosina É a "Moeda de Energia" do Corpo

O trifosfato de adenosina (ATP) é o elo essencial entre as funções, que utilizam energia, e as funções que produzem energia no organismo (**Figura 68-1**). Por esse motivo, o ATP foi chamado moeda de energia do organismo e pode ser obtida e consumida repetidamente.

A energia derivada da oxidação dos carboidratos, proteínas e das gorduras é usada para converter o difosfato de adenosina (ADP) em ATP, que é então consumido pelas diversas reações do corpo, necessárias para (1) transporte ativo das moléculas através das membranas; (2) contração dos músculos e desempenho do trabalho mecânico; (3) diversas reações sintéticas que criam hormônios, membranas celulares e muitas outras moléculas essenciais do organismo; (4) condução de impulsos nervosos; (5) divisão celular e crescimento; e (6) muitas outras funções fisiológicas que são necessárias para manter e propagar a vida.

O ATP é composto químico lábil presente em todas as células. O ATP é uma combinação de adenina, ribose e três radicais fosfato, como mostrado na **Figura 68-2**. Os últimos dois radicais fosfato estão conectados com o restante da molécula por meio de ligações de alta energia, indicadas pelo símbolo ~.

A quantidade de energia livre em cada um desses elos de alta energia por mol de ATP é cerca de 7.300 calorias sob as condições-padrão e aproximadamente 12.000 calorias sob as condições usuais de temperatura e concentrações dos reagentes no corpo. Consequentemente, no organismo, a remoção de cada um dos dois últimos radicais fosfato libera em torno de 12.000 calorias de energia. Após a perda de um radical fosfato do ATP, o composto se torna ADP e, após perder o segundo radical fosfato, torna-se *monofosfato de adenosina* (AMP). As interconversões entre ATP, ADP e AMP são as seguintes:

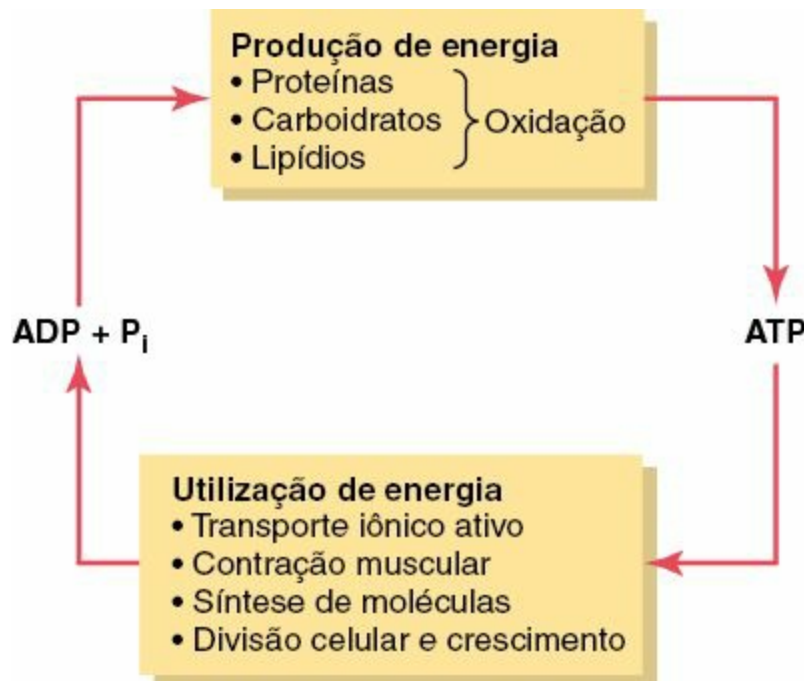



Figura 68-1. O trifosfato de adenosina é o elo principal entre os sistemas que produzem e utilizam energia no organismo. ADP, difosfato de adenosina; P_i, fosfato inorgânico.

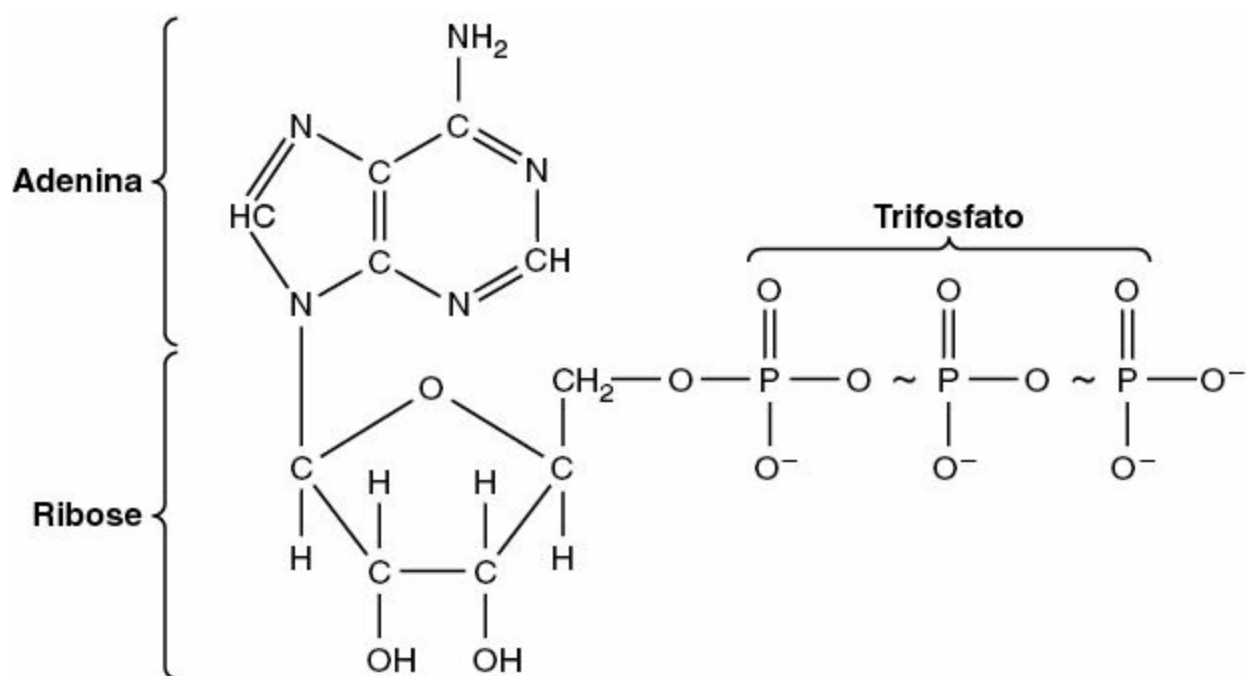
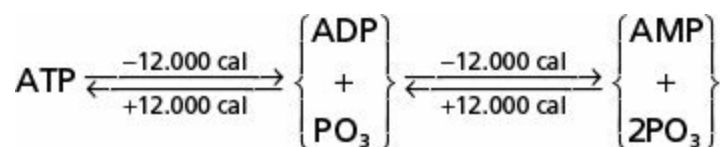



Figura 68-2. Estrutura química do trifosfato de adenosina.

$$\text{ATP} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftarrows}} \begin{Bmatrix} \text{ADP} \\ + \\ \text{PO}_3 \end{Bmatrix} \underset{+12.000\ \text{cal}}{\overset{-12.000\ \text{cal}}{\rightleftarrows}} \begin{Bmatrix} \text{AMP} \\ + \\ 2\text{PO}_3 \end{Bmatrix}$$

O ATP está presente em toda parte no citoplasma e no nucleoplasma de todas as células e, essencialmente, todos os mecanismos fisiológicos que requerem energia para o seu funcionamento a obtêm diretamente do ATP (ou de um outro composto de alta energia similar — trifosfato de guanosina). Por sua vez, o alimento nas células é gradativamente oxidado e a energia liberada é usada para formar novo ATP, mantendo, assim, reserva dessa substância sempre. Todas essas transferências de energia ocorrem por meio de reações acopladas.

A principal finalidade deste Capítulo é explicar como a energia dos carboidratos pode ser utilizada para formar ATP nas células. Normalmente, 90% ou mais de todos os carboidratos utilizados pelo organismo são empregados com esse objetivo.

Papel Central da Glicose no Metabolismo dos Carboidratos

Como explicado no Capítulo 66, os produtos finais da digestão dos carboidratos, no aparelho digestivo são quase só glicose, frutose e galactose — com a glicose representando, em média, cerca de 80% desses processos. Após absorção a partir do trato intestinal, grande parte da frutose e quase toda galactose são rapidamente convertidas em glicose no fígado. Consequentemente, existe pouca frutose ou galactose no sangue circulante. *A glicose, assim, passa a ser a via final comum para o transporte de quase todos os carboidratos para as células.*

Nas células hepáticas, enzimas apropriadas estão disponíveis para promover as interconversões entre os monossacarídeos — glicose, frutose e galactose, como vemos na **Figura 68-3**. Além do mais, a dinâmica das reações é tal que quando o fígado libera os monossacarídeos de volta para o sangue, o produto final é quase inteiramente glicose. A razão para tanto é que as células hepáticas contêm grandes quantidades de *glicose fosfatase*. Logo, a glicose-6-fosfato pode ser degradada em glicose e fosfato, e a glicose pode então ser transportada de volta para o sangue, através das membranas das células hepáticas.

Devemos novamente enfatizar que, de modo geral, acima de 95% de todos os monossacarídeos circulantes no sangue são o produto de conversão final, a glicose.

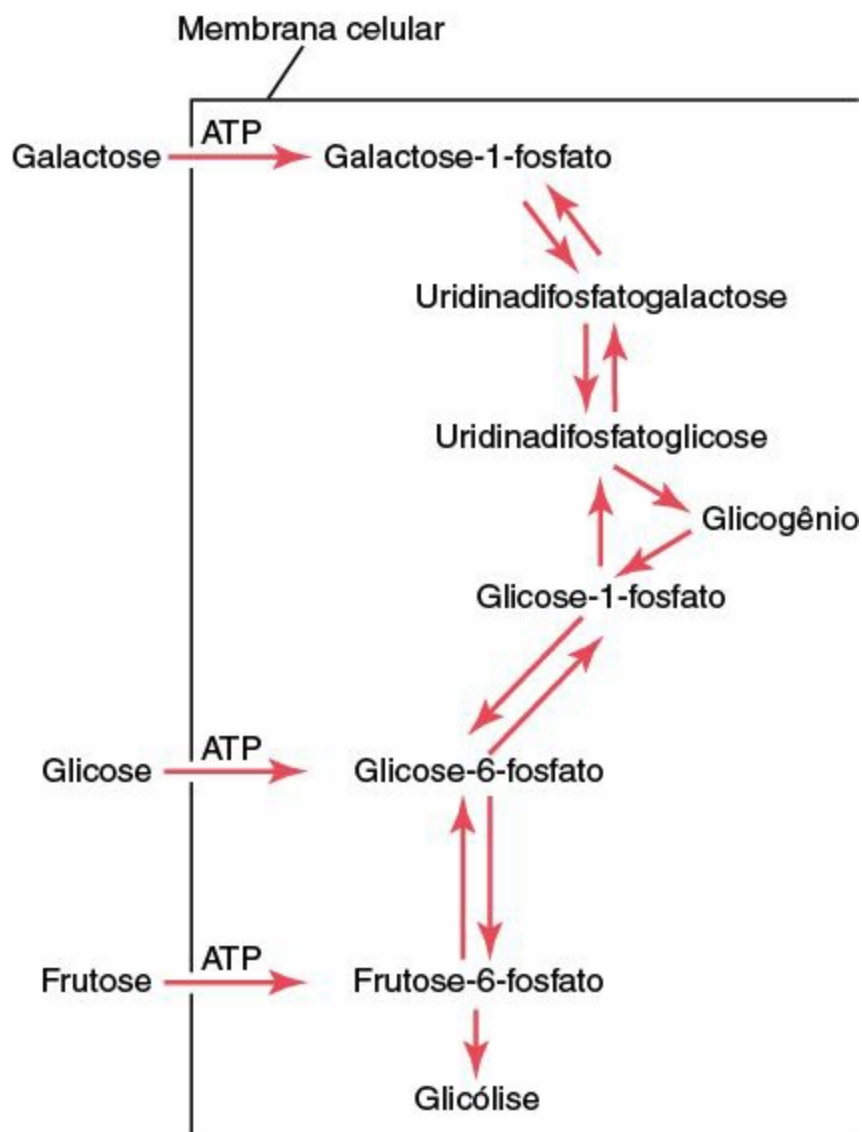



Figura 68-3. Interconversões dos três principais monossacarídeos — glicose, frutose e galactose — nas células hepáticas.

Transporte da Glicose através da Membrana Celular

Antes que a glicose possa ser utilizada pelas células dos tecidos do corpo, ela deve ser transportada através da membrana para o citoplasma celular. No entanto, a glicose *não pode se difundir facilmente pelos poros* da membrana celular, porque o peso molecular máximo das partículas com difusão imediata se situa em torno de 100, e a glicose apresenta peso molecular de 180. Ainda assim, a glicose chega ao interior das células com certo grau de facilidade, devido ao mecanismo de *difusão facilitada*. Os princípios desse mecanismo de transporte são discutidos no Capítulo 4. Basicamente, são os expostos a seguir. Permeando a matriz lipídica da membrana celular existe grande quantidade de moléculas de proteínas *carreadoras*, que podem se ligar à glicose. A glicose nessa forma ligada pode ser transportada pelo carreador, de um lado para o outro da membrana, quando é então liberada. Consequentemente, se a concentração de glicose for maior de um lado da membrana do que do outro lado, mais glicose vai ser transportada a partir da área de alta concentração para a área de baixa concentração do que na direção oposta.

O transporte de glicose através das membranas da maioria das células é bem diferente do que ocorre através da membrana gastrointestinal ou através do epitélio dos túbulos renais. Nesses dois casos, a glicose é transportada pelo mecanismo de *cotransporte ativo de sódio e glicose*, em que o transporte ativo do sódio fornece energia para absorver a glicose *contra diferença de concentração*. Esse mecanismo de cotransporte de sódio-glicose só funciona em algumas células epiteliais especiais que são especificamente adaptadas para a absorção ativa de glicose. Em outras membranas celulares, a glicose só é transportada da concentração mais elevada para concentração inferior por meio de *difusão facilitada*, tornada possível pelas propriedades especiais de ligação da

membrana da *proteína carreadora de glicose*. Os detalhes da *difusão facilitada* para o transporte da membrana celular são apresentados no Capítulo 4.

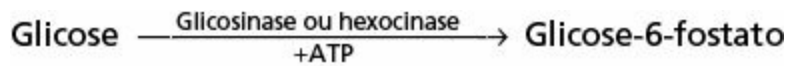
A Insulina Aumenta a Difusão Facilitada de Glicose

A intensidade do transporte da glicose, assim como o transporte de outros monossacarídeos, aumenta muito devido à insulina. Quando o pâncreas secreta grandes quantidades de insulina, o transporte de glicose na maioria das células aumenta por 10 ou mais vezes, relativamente ao valor medido na ausência de secreção da insulina. Por outro lado, a quantidade de glicose que pode se difundir para o interior da maioria das células do organismo na ausência de insulina, com exceção das células hepáticas e cerebrais, é muito pequena para fornecer a quantidade de glicose normalmente necessária para o metabolismo energético.

De fato, a utilização de carboidratos pela maioria das células é controlada pela secreção de insulina pelo pâncreas e a sensibilidade dos diferentes tecidos aos efeitos da insulina no transporte de glicose. As funções da insulina e seu controle do metabolismo dos carboidratos são discutidos com detalhes, no Capítulo 79.

Fosforilação da Glicose

Logo após sua entrada nas células, a glicose se liga a um radical fosfato segundo a reação seguinte:

$$\text{Glicose} \xrightarrow[\text{+ATP}]{\text{Glicosinase ou hexocinase}} \text{Glicose-6-fostato}$$

Essa fosforilação é promovida principalmente pela enzima *glicocinase* no fígado e pela *hexocinase*, na maioria das outras células. A fosforilação da glicose é quase inteiramente irreversível, exceto nas células hepáticas, nas células do epitélio tubular renal e do epitélio intestinal; nessas células existe outra enzima, a *glicose fosfatase,* que, quando é ativada, é capaz de reverter a reação. Na maioria dos tecidos do corpo, a fosforilação tem como finalidade *manter* a glicose no interior das células. Isso ocorre devido à ligação quase instantânea da glicose com fosfato, que impede sua difusão de volta para fora, exceto nas células especiais, principalmente, nas células hepáticas que contêm a fosfatase.

O Glicogênio É Armazenado no Fígado e no Músculo

Depois de sua captação para o interior da célula, a glicose pode ser usada imediatamente para liberar energia ou pode ser armazenada sob a forma de *glicogênio*, que é um grande polímero da glicose.

Todas as células do corpo são capazes de armazenar pelo menos algum glicogênio, mas algumas células são capazes de armazená-lo em grande quantidade, especialmente as *células hepáticas*, que podem acumular até 5% a 8% de seu peso sob a forma de glicogênio, e as *células musculares*, que podem armazenar entre 1% e 3% de glicogênio. As moléculas de glicogênio podem ser polimerizadas a qualquer peso molecular e o peso molecular médio é de 5 milhões ou mais; a maior parte do glicogênio se precipita sob a forma de grânulos.

Essa conversão dos monossacarídeos em composto precipitado de elevado peso molecular (glicogênio) possibilita armazenar grandes quantidades de carboidratos, sem alterar significativamente a pressão osmótica dos líquidos intracelulares. Concentrações elevadas de monossacarídeos solúveis de baixo peso molecular alterariam as relações osmóticas entre os líquidos intra e extracelulares.

Glicogênese — Formação de Glicogênio

As reações químicas para a glicogênese são mostradas na **Figura 68-4**. Nessa figura, podemos ver que a *glicose-6-fosfato* pode se tornar *glicose-1-fosfato*; essa substância é convertida em *uridinadifosfatoglicose* que, finalmente, é convertida em glicogênio. São necessárias diversas enzimas específicas para promover essas conversões e qualquer monossacarídeo capaz de ser convertido em glicose pode entrar nessas reações. Alguns compostos menores, inclusive o *ácido lático, glicerol, ácido pirúvico* e alguns *aminoácidos desaminados*, também podem ser convertidos em glicose ou em compostos muito próximos e, em seguida, em glicogênio.

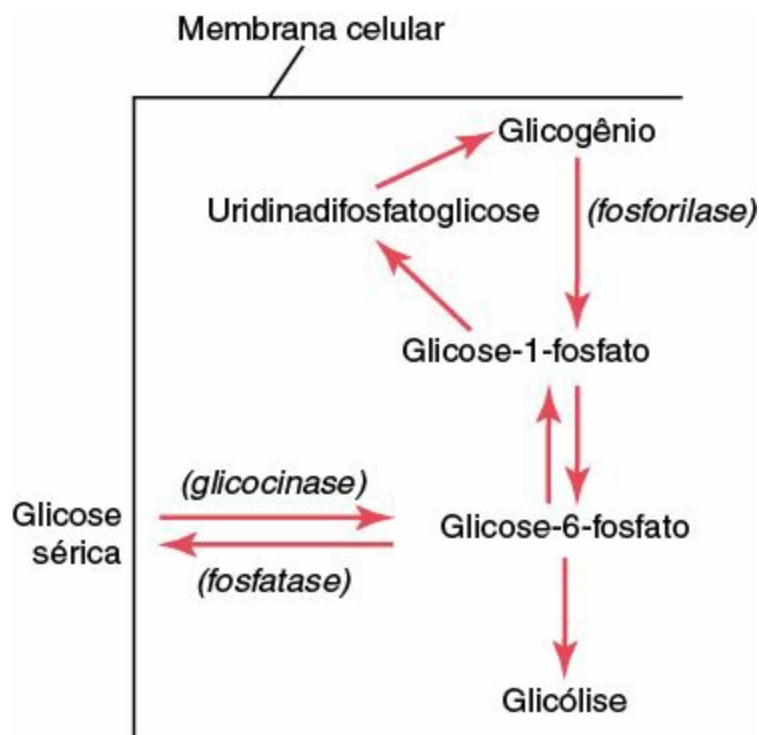



Figura 68-4. Reações químicas de glicogênese e glicogenólise mostrando também interconversões entre a glicose sérica e o glicogênio hepático. (A fosfatase necessária para a liberação da glicose da célula está presente nas células hepáticas, mas não se encontra na maioria das outras células.)

Glicogenólise — Quebra do Glicogênio Armazenado

Glicogenólise significa a ruptura do glicogênio celular armazenado para formar novamente glicose nas células. A glicose pode então ser utilizada de modo a fornecer energia. A glicogenólise não ocorre pela reversão das mesmas reações químicas que formam o glicogênio; ao contrário, cada molécula de glicose sucessiva em cada ramo do polímero de glicogênio se divide por meio de *fosforilação* catalisada pela enzima *fosforilase*.

Em condições de repouso, a fosforilase está na forma inativa, de modo que o glicogênio permanece armazenado. Quando ocorre necessidade de formar novamente glicose a partir do glicogênio, a fosforilase deve primeiro ser ativada. Essa ativação pode ocorrer de diversas formas, que incluem a ativação pela adrenalina e pelo glucagon, como se descreve na seguinte seção.

Ativação da Fosforilase pela Epinefrina ou pelo Glucagon. Dois hormônios, a *epinefrina* e o *glucagon*, são capazes de ativar a fosforilase e, assim, causar glicogenólise rápida. O efeito inicial de cada um desses hormônios é o de promover a formação do *AMP cíclico* nas células, que então dão início à cascata de reações químicas que ativa a fosforilase. Esse processo é discutido, em detalhes, no Capítulo 79.

A *epinefrina* é liberada pela medula da glândula adrenal, quando o sistema nervoso simpático é estimulado. Consequentemente, uma das funções do sistema nervoso simpático é a de aumentar a disponibilidade da glicose para o metabolismo energético rápido. Essa função da epinefrina ocorre de forma acentuada nas células hepáticas musculares, contribuindo com outros efeitos do estímulo simpático para o preparo do corpo para ação, como é discutido no Capítulo 61.

O *glucagon* é o hormônio secretado pelas *células alfa* do pâncreas, quando a concentração sérica da glicose está excessivamente baixa. Ele estimula a formação do AMP cíclico, principalmente pelas células hepáticas que, por sua vez, promove a conversão do glicogênio hepático em glicose e sua liberação para o sangue, elevando, desse modo, a concentração sanguínea de glicose. A função do glucagon na regulação da glicose sanguínea é discutida no Capítulo 79.

Liberação de Energia a Partir da Glicose pela Via Glicolítica

Como a oxidação completa de uma molécula-grama de glicose libera 686.000 calorias de energia e apenas

12.000 calorias de energia são necessárias para formar uma molécula-grama de ATP, haveria desperdício de energia se a glicose fosse decomposta de uma só vez em água e dióxido de carbono, enquanto formasse uma só molécula de ATP. Felizmente, todas as células do corpo contêm enzimas especiais que efetuam o metabolismo da molécula de glicose em várias etapas sucessivas, de modo que a energia seja liberada em pequenas quantidades para formar uma só molécula-grama de ATP a cada vez, formando o total de 38 moles de ATP para cada mol de glicose metabolizado pelas células.

As próximas seções descrevem os princípios básicos dos processos por meio dos quais a molécula de glicose é progressivamente dissecada e sua energia liberada para formar o ATP.

Glicólise — Clivagem da Glicose para Formar Ácido Pirúvico

O modo mais importante de liberar energia da molécula de glicose é iniciado pela *glicólise*. Os produtos finais da glicólise são então oxidados para fornecer energia. Glicólise significa a divisão da molécula de glicose de modo a formar *duas moléculas de ácido pirúvico*.

A glicólise ocorre mediante 10 reações químicas sucessivas, mostradas na **Figura 68-5**. Cada etapa é catalisada, pelo menos, por enzima proteica específica. Observe que a glicose é primeiro convertida em frutose-1,6-difosfato e depois é fracionada em duas moléculas com três átomos de carbonos, o gliceraldeído-3-fosfato, e cada uma delas é então convertida por mais cinco etapas adicionais em ácido pirúvico.

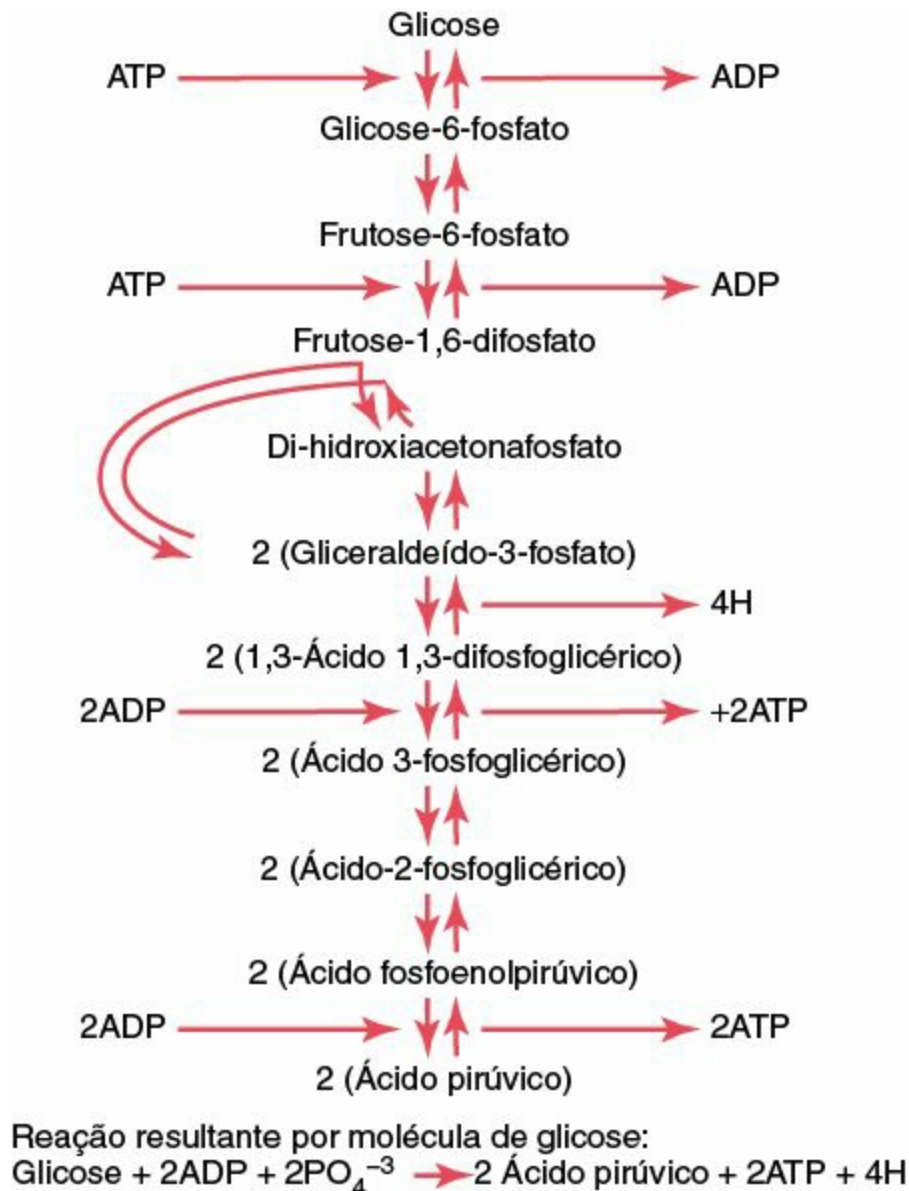



Figura 68-5. Sequência de reações químicas responsáveis pela glicólise.

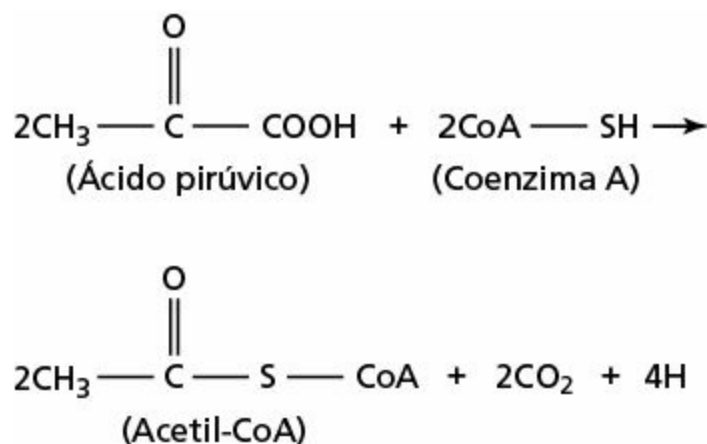
Formação de ATP Durante a Glicólise. Apesar das diversas reações químicas nas séries glicolíticas, apenas uma pequena porção da energia livre na molécula de glicose é liberada na maioria das etapas. Entretanto, entre os estágios do ácido 1,3-difosfoglicérico e o ácido 3-fosfoglicérico e, de novo, nos estágios do ácido fosfoenolpirúvico e do ácido pirúvico, a quantidade de energia liberada é superior a 12.000 por mol, a quantidade necessária para formar o ATP e as reações são acopladas de tal maneira que é formado ATP. Assim, o total de 4 moles de ATP é formado para cada mol de frutose-1,6-difosfato, que se divide em ácido pirúvico.

Mesmo assim, 2 moles de ATP são necessários para fosforilar a glicose original, de modo a formar a frutose-1,6-difosfato antes de ser possível iniciar a glicólise. Portanto, *o ganho líquido em moléculas de ATP em todo o processo glicolítico é apenas 2 moles para cada mol de glicose utilizada*. Isso corresponde a 24.000 calorias de energia transferida para o ATP, mas durante a glicólise o total de 56.000 calorias de energia foi perdido da glicose original, dando a *eficiência* global para a formação de ATP de apenas de 43%. Os restantes 57% de energia se perdem sob a forma de calor.

Conversão do Ácido Pirúvico em Acetilcoenzima A

O próximo estágio na degradação da glicose é a conversão em duas etapas das duas moléculas de ácido pirúvico, na **Figura 68-5**, em duas moléculas de *acetilcoenzima A* (acetil-CoA), segundo a seguinte reação:

$$\underset{\text{(Ácido pirúvico)}}{2CH_3 - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - COOH} + \underset{\text{(Coenzima A)}}{2CoA - SH} \rightarrow$$

$$\underset{\text{(Acetil-CoA)}}{2CH_3 - \overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C} - S - CoA} + 2CO_2 + 4H$$

A partir dessa reação, pode-se ver que duas moléculas de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio são liberados dessa reação, enquanto as porções restantes das duas moléculas de ácido pirúvico se associam à coenzima A, um derivado da vitamina ácido pantotênico para formar duas moléculas de acetil-CoA. Nessa conversão, não se forma ATP, mas até seis moléculas de ATP são formadas quando os quatro átomos de hidrogênio liberados são posteriormente oxidados, como vamos discutir adiante.

Ciclo do Ácido Cítrico (Ciclo de Krebs)

O próximo estágio na degradação da molécula de glicose é chamado *ciclo do ácido cítrico* (também chamado *ciclo dos ácidos tricarboxílicos* ou *ciclo de Krebs*, em homenagem a Hans Krebs, responsável pela descoberta de este ciclo). Essa é a sequência de reações químicas em que a porção acetil da acetil-CoA é degradada a dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. Todas essas reações ocorrem na *matriz das mitocôndrias*. Os átomos de hidrogênio liberados se somam ao número desses átomos que vão subsequentemente ser oxidados (como vamos discutir adiante), liberando imensa quantidade de energia para formar o ATP.

A **Figura 68-6** mostra os diferentes estágios das reações químicas no ciclo do ácido cítrico. As substâncias à esquerda são acrescentadas durante as reações químicas e os produtos das reações químicas encontram-se à direita. Observe no topo da coluna que o ciclo começa com o *ácido oxaloacético*, e abaixo da cadeia das reações o *ácido oxaloacético* é formado de novo. Assim, o ciclo pode continuar indefinidamente.

No estágio inicial do ciclo do ácido cítrico, a *acetil-CoA* se associa ao *ácido oxaloacético* para formar o *ácido cítrico*. Parte da acetil-CoA é liberada e pode ser reutilizada, repetidamente, para formar quantidades ainda maiores de acetil-CoA, a partir do ácido pirúvico; no entanto, a porção acetil passa a ser parte integral da molécula

do ácido cítrico. Durante os estágios sucessivos do ciclo do ácido cítrico, são acrescentadas diversas moléculas de água, como vemos à esquerda na **Figura 68-6**, e o *dióxido de carbono* e os *átomos de hidrogênio* são liberados em outros estágios no ciclo, como vemos à direita na figura.

Os resultados efetivos de todo o ciclo do ácido cítrico são encontrados na explicação, no final da **Figura 68-6**, demonstrando que, para cada molécula de glicose originalmente metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA entram no ciclo do ácido cítrico, junto com seis moléculas de água. Essas são então degradadas em quatro moléculas de dióxido de carbono, 16 átomos de hidrogênio e duas moléculas de coenzima A. Duas moléculas de ATP são formadas, como veremos a seguir.

Reação resultante por molécula de glicose:
2 Acetil-CoA + $6H_2O$ + 2ADP →
$4CO_2$ + 16H + 2CoA + 2ATP

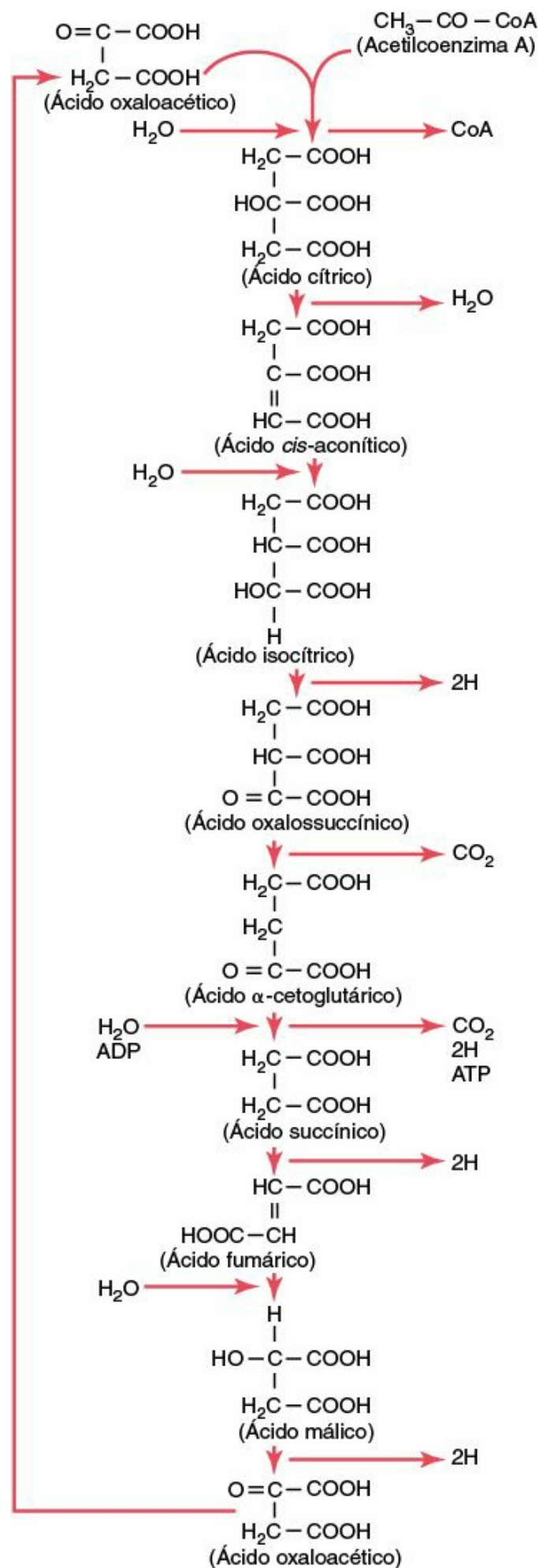
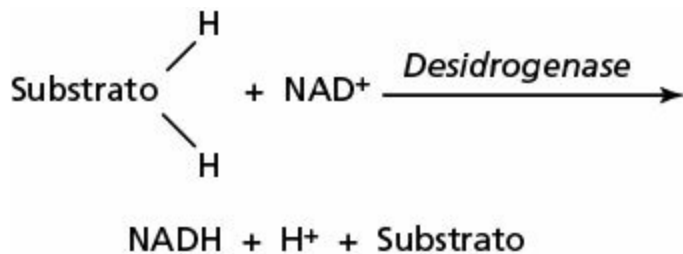



Figura 68-6. Reações químicas do ciclo do ácido cítrico mostrando a liberação de dióxido de carbono e grande número de átomos de hidrogênio durante o ciclo.

Formação de ATP no Ciclo do Ácido Cítrico. O ciclo do ácido cítrico, por si só, não causa a liberação de grande quantidade de energia; em apenas uma das reações químicas — durante a transformação do ácido a-cetoglutárico em ácido succínico — forma-se uma molécula de ATP. Assim, para cada molécula de glicose metabolizada, duas moléculas de acetil-CoA passam pelo ciclo do ácido cítrico, cada uma formando uma molécula de ATP, ou total de duas moléculas de ATP formadas.

Função das Desidrogenases e da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo na Indução da Liberação de Átomos de Hidrogênio no Ciclo do Ácido Cítrico. Como já vimos em diversos pontos deste Capítulo, os átomos de hidrogênio são liberados no decorrer de diferentes reações químicas do ciclo do ácido cítrico — quatro átomos de hidrogênio durante a glicólise, quatro durante a formação da acetil-CoA a partir do ácido pirúvico e 16 no ciclo do ácido cítrico; *isto perfaz total de 24 átomos de hidrogênio, liberados para cada molécula de glicose original*. No entanto, esses átomos de hidrogênio não são deixados livres no líquido intracelular. Em vez disso, são liberados de dois em dois e, em todos os casos, a liberação é catalisada pela enzima proteica específica chamada *desidrogenase*. Vinte dos 24 átomos de hidrogênio se combinam imediatamente com a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD^+), derivado da vitamina niacina, segundo a seguinte reação:

$$\text{Substrato}\begin{matrix} \diagup H \\ \diagdown H \end{matrix} + NAD^+ \xrightarrow{\textit{Desidrogenase}}$$

$$NADH + H^+ + \text{Substrato}$$

Essa reação não vai ocorrer sem a intermediação da desidrogenase específica ou sem a capacidade da NAD^+, para atuar como carreador de hidrogênio. Tanto o íon hidrogênio livre, como o hidrogênio ligado à NAD^+ entram em diversas reações químicas oxidativas que formam grandes quantidades de ATP, como discutido adiante.

Os quatro átomos de hidrogênio restantes, liberados durante a quebra da molécula de glicose — os quatro liberados ao longo do ciclo do ácido cítrico, entre os estágios de ácido succínico e fumárico —, combinam-se à desidrogenase específica, mas não são subsequentemente liberados para a NAD^+. Eles, em vez disso, passam diretamente da desidrogenase para o processo oxidativo.

Função das Descarboxilases como Causa da Liberação de Dióxido de Carbono. Mencionando de novo as reações químicas do ciclo do ácido cítrico, assim como as reações para formação da acetil-CoA a partir do ácido pirúvico, observa-se que existem três estágios em que o dióxido de carbono é liberado. Para causar a liberação do dióxido de carbono, outras enzimas específicas, chamadas *descarboxilases*, separam o dióxido de carbono de seu substrato. O dióxido de carbono é então dissolvido nos líquidos orgânicos e transportado para os pulmões, onde é eliminado do organismo pela expiração (Capítulo 41).

Formação de Grandes Quantidades de ATP por meio da Oxidação do Hidrogênio — o Processo de Fosforilação Oxidativa

Apesar de todas as complexidades da (1) glicólise; (2) do ciclo do ácido cítrico; (3) da desidrogenação; e (4) da descarboxilação, quantidades muito pequenas de ATP são formadas durante todos esses processos — apenas duas moléculas de ATP no esquema da glicólise e outras duas moléculas no ciclo do ácido cítrico para cada molécula de glicose metabolizada. Entretanto, quase 90% do ATP total, criado pelo metabolismo da glicose, são formados durante a oxidação subsequente dos átomos de hidrogênio que foram liberados nos estágios iniciais da degradação da glicose. De fato, a principal função de todos esses estágios iniciais é a de disponibilizar o hidrogênio da molécula da glicose sob formas capazes de serem oxidadas.

A oxidação do hidrogênio é realizada, como ilustrado na **Figura 68-7**, por uma série de reações catalisadas por reações enzimáticas *nas mitocôndrias*. Essas reações (1) separam cada átomo de hidrogênio em íon hidrogênio e um elétron; e (2) usam, eventualmente, os elétrons para combinar o oxigênio dissolvido dos líquidos com moléculas de água para formar íons hidroxila. Então, o hidrogênio e os íons hidroxila se associam entre si para formar água. Durante essa sequência de reações oxidativas, quantidades enormes de energia são liberadas para formar ATP. Essa maneira de formação do ATP é chamada *fosforilação oxidativa*. Ocorre inteiramente nas mitocôndrias por meio de processo muito especializado chamado *mecanismo quimiosmótico*.

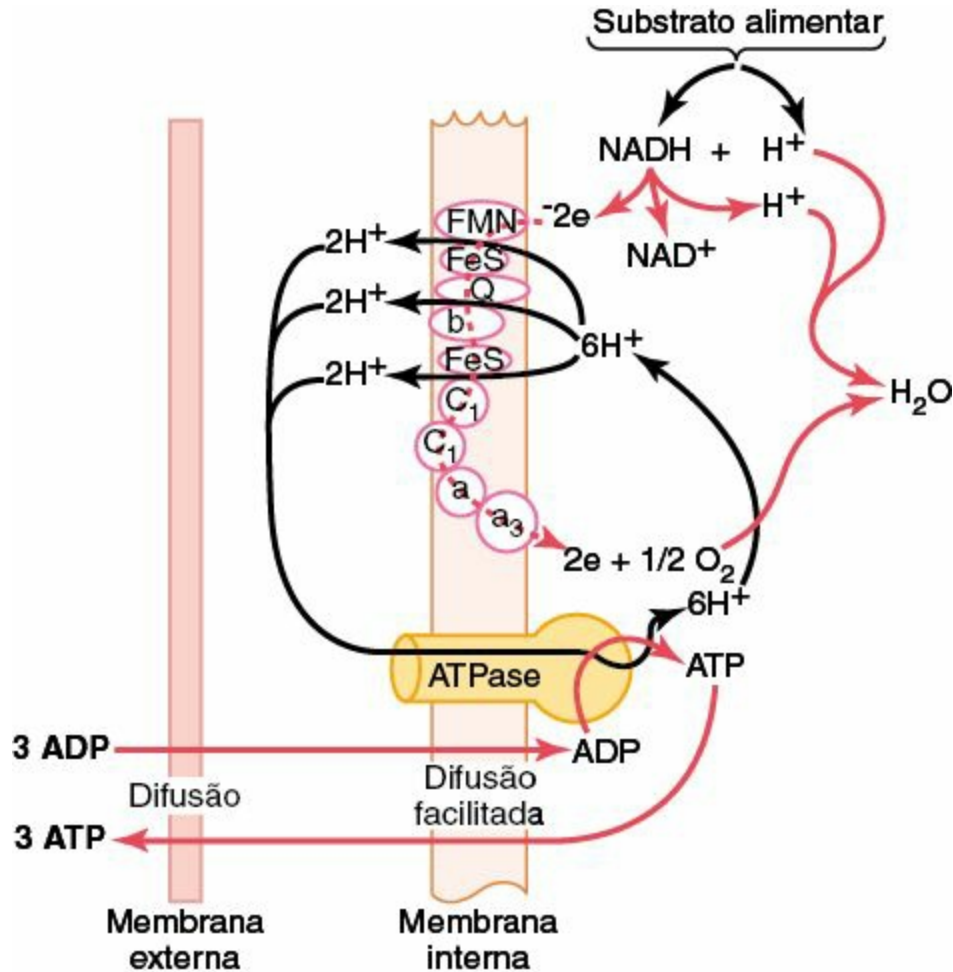



Figura 68-7. Mecanismo quimiosmótico mitocondrial da fosforilação oxidativa para formar grandes quantidades de *ATP*. Essa figura mostra a relação entre as etapas oxidativa e de fosforilação nas membranas externa e interna da mitocôndria. FeS, proteína de sulfeto de ferro; FMN, flavina mononucleotideo; Q, ubiquinona.

Mecanismo Quimiosmótico da Mitocôndria para Formação do ATP

Ionização do Hidrogênio, a Cadeia de Transporte de Elétrons e a Formação da Água. A primeira etapa da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias é a ionização dos átomos de hidrogênio que foram removidos dos substratos alimentares. Como descrito acima, esses átomos de hidrogênio são removidos aos pares: um se torna imediatamente um íon hidrogênio, H^+; o outro se acopla com a NAD^+ para formar nicotinamida adenina dinucleotideo (NADH) reduzida. Na parte superior da **Figura 68-7**, vemos o destino subsequente da NADH e do H^+. O efeito inicial é liberar o outro átomo de NADH para formar outro íon hidrogênio, H^+; esse processo também reconstitui a NAD^+ que vai ser reutilizada repetidamente.

Os elétrons retirados dos átomos de hidrogênio para causar a ionização do hidrogênio entram imediatamente em *cadeia de aceptores de elétrons para o transporte de elétrons,* que é parte integral da camada interna da membrana (a membrana pregueada) das mitocôndrias. Os aceptores de elétrons podem ser reduzidos ou oxidados de modo reversível, por meio da aceitação ou rejeição de elétrons. Os membros importantes dessa

cadeia de transporte de elétrons incluem a *flavoproteína* (flavina mononucleotideo), diversas *proteínas de sulfeto de ferro, ubiquinona* e *citocromos B, C*1*, C, A* e *A*3. Cada elétron é transferido de um desses aceptores para o próximo, até que finalmente atinge o citocromo A3, o qual é chamado *citocromo oxidase* por ser capaz de ceder dois elétrons, reduzindo, assim, o oxigênio elementar para formar o oxigênio iônico, que então se acopla aos íons de hidrogênio para formar água.

Dessa maneira, a **Figura 68-7** mostra o transporte dos elétrons pela cadeia de elétrons e, então, seu emprego definitivo pela citocromo oxidase para levar à formação de moléculas de água. Durante o transporte desses elétrons pela cadeia de transporte de elétrons, a energia liberada é utilizada na síntese do ATP, como veremos a seguir.

Bombeamento de Íons Hidrogênio para a Câmara Externa da Mitocôndria, Levados pela Cadeia Transportadora de Elétrons. À medida que os elétrons passam pela cadeia de transporte de elétrons, são liberadas grandes quantidades de energia. Essa energia é usada para bombear os íons hidrogênio da matriz interna da mitocôndria (à direita na **Figura 68-7**) para a câmara externa, entre as membranas interna e externa da mitocôndria (à esquerda). Isso cria elevada concentração de íons hidrogênio com carga positiva nessa câmara; cria também forte potencial elétrico negativo na matriz interna.

Formação de ATP. A próxima etapa na fosforilação oxidativa é converter o ADP em ATP. Essa conversão ocorre em conjunto com a grande molécula proteica, que protrai por toda a membrana mitocondrial interna e projeta-se na forma de nó na matriz interna da mitocôndria. Essa molécula é uma ATPase, cuja natureza física é mostrada na **Figura 68-7**. É chamada *ATP sintetase*.

A elevada concentração de íons hidrogênio com carga elétrica positiva na câmara externa e a grande diferença de potencial, através de membrana interna, fazem com que os íons hidrogênio fluam para a matriz mitocondrial interna *através da própria substância da molécula da ATPase*. Assim, a energia derivada desse fluxo de íons hidrogênio é usada pela ATPase para converter o ADP em ATP acoplando o ADP a radical fosfato iônico livre (Pi), acrescentando assim outra ligação fosfato de alta energia à molécula.

A etapa final no processo é a transferência do ATP do interior da mitocôndria de volta para o citoplasma celular. Essa etapa ocorre por meio de difusão externa facilitada pela membrana interna e, então, por meio de difusão simples, pela membrana mitocondrial externa. Por sua vez, o ADP é continuamente transferido em outra direção, para prosseguir sua conversão em ATP. *Para cada dois elétrons que passam por toda a cadeia de transporte de elétrons (representando a ionização de dois átomos de hidrogênio) são sintetizadas até três moléculas de ATP*.

Resumo da Formação de ATP Durante a Quebra da Glicose

É possível agora determinar o número total de moléculas de ATP que, sob condições ideais, podem ser formadas pela energia de uma molécula de glicose.

1. Durante a glicólise, quatro moléculas de ATP são formadas e duas são gastas para causar a fosforilação inicial da glicose, de modo que o processo possa continuar, o que fornece um ganho líquido de *duas moléculas de ATP*.
2. Durante cada revolução do ciclo do ácido cítrico, uma molécula de ATP é formada. No entanto, como cada molécula de glicose se divide em duas moléculas de ácido pirúvico, existem duas revoluções do ciclo para cada molécula de glicose metabolizada, havendo produção líquida de *mais duas moléculas de ATP*.
3. Durante todo o esquema representativo da quebra da molécula de glicose, o total de 24 átomos de hidrogênio é liberado durante a glicólise e durante o ciclo do ácido cítrico. Vinte destes átomos são oxidados, em conjunto com o mecanismo quimiosmótico oxidativo mostrado na **Figura 68-7**, com liberação de três moléculas de ATP para cada dois átomos de hidrogênio oxidados, perfazendo, desse modo, um total de *30 moléculas de ATP*.
4. Os quatro átomos de hidrogênio restantes são liberados por sua desidrogenase, no esquema oxidativo quimiosmótico na mitocôndria, além do primeiro estágio da **Figura 68-7**. Duas moléculas de ATP são geralmente liberadas para cada dois átomos de hidrogênio, havendo, assim, o total de *mais quatro moléculas de ATP*.

Agora, somando todas as moléculas de ATP formadas, encontramos o máximo de *38 moléculas de ATP* formadas para cada molécula de glicose degradada em dióxido de carbono e água. Dessa maneira, 456.000 calorias de energia podem ser armazenadas sob a forma de ATP, enquanto 686.000 calorias são liberadas durante a oxidação completa de cada molécula-grama de glicose. Esse resultado representa *eficiência* global-máxima de transferência de energia de 66%. Os 34% restantes de energia são calor e, consequentemente, não podem ser utilizados pelas células para a realização de funções específicas.

Efeito das Concentrações Celulares do ATP e ADP sobre o Controle da Glicólise e da Oxidação de Glicose

A liberação contínua de energia da glicose, quando não existe necessidade de energia pelas células, seria um processo de desperdício extremo. Em vez disso, a glicólise e a subsequente oxidação dos átomos de hidrogênio são continuadamente controladas segundo as necessidades celulares de ATP. Esse controle é realizado por meio de diversos mecanismos de controle por *feedback*, dentro do esquema químico. Entre os mais importantes desses mecanismos encontram-se os efeitos das concentrações celulares tanto de ADP como de ATP no controle das velocidades das reações químicas, na sequência do metabolismo da energia.

Modo importante pelo qual o ATP ajuda a controlar o metabolismo energético é inibindo a enzima *fosfofrutocinase*. Como essa enzima promove a formação de frutose-1,6-difosfato, uma das etapas iniciais na série de reações glicolíticas, o resultado efetivo de excesso de ATP celular é o de tornar muito lenta ou, até mesmo, interromper a glicólise que, por sua vez, interrompe a maior parte do metabolismo dos carboidratos. Pelo contrário, o ADP (e também o AMP) provoca alteração oposta nessa enzima, aumentando muito sua atividade. Sempre que o ATP é usado pelos tecidos como fonte de energia de fração importante de quase todas as reações químicas intracelulares, isto reduz a inibição pelo ATP da enzima fosfofrutocinase e, ao mesmo tempo, aumenta sua atividade como resultado do excesso de ADP formado. Assim, o processo glicolítico é iniciado e as reservas celulares totais de ATP se refazem.

Outro elo de controle é o *íon citrato* formado no ciclo do ácido cítrico. Excesso desse íon também *inibe fortemente a fosfofrutocinase*, impedindo assim que o processo glicolítico ultrapasse a capacidade do ciclo do ácido cítrico usar o ácido pirúvico, formado durante a glicólise.

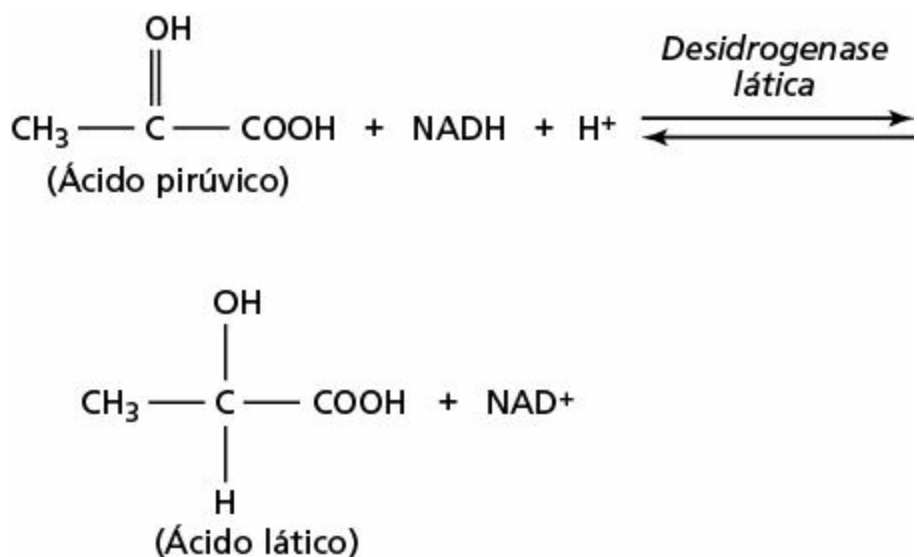
Um terceiro modo pelo qual o sistema do ATP-ADP-AMP controla o metabolismo dos carboidratos, assim como controla a liberação de energia dos lipídios e proteínas, é o seguinte: voltando às diversas reações químicas para liberação de energia, verificamos que se todo o ADP na célula tiver sido transformado em ATP, simplesmente não é possível formar ATP adicional. Consequentemente, toda a sequência envolvida na utilização dos alimentos — glicose, lipídios e proteínas — para a formação de ATP é suspensa. Então, quando o ATP é utilizado pela célula para fornecer energia para as diferentes funções da fisiologia celular, o ADP recém-formado e o AMP acionam novamente os processos fisiológicos, e o ADP e o AMP são quase imediatamente devolvidos para o estado de ATP. Dessa maneira, essencialmente é mantida, de forma automática, a reserva completa de ATP, exceto durante atividade celular excessiva, como exercício muito exaustivo.

Liberação Anaeróbica de Energia — “Glicólise Anaeróbica”

Ocasionalmente, o oxigênio fica indisponível ou insuficiente, de modo que a fosforilação oxidativa não possa ocorrer. Ainda assim, mesmo sob essas condições, pequena quantidade de energia ainda pode ser liberada para as células pelo estágio da glicólise da degradação de carboidratos, porque as reações químicas para a ruptura da glicose em ácido pirúvico não requerem oxigênio.

Esse processo consome grande quantidade de glicose, porque apenas 24.000 calorias são empregadas para formar ATP em cada molécula de glicose metabolizada, o que representa apenas pouco mais do que 3% da energia total da molécula de glicose. Entretanto, essa liberação de energia glicolítica para as células, que é chamada *energia anaeróbica*, pode ser medida salvadora durante alguns poucos minutos em que o oxigênio se torna indisponível.

A Formação de Ácido Lático Durante a Glicólise Anaeróbica Permite a Liberação de Energia Anaeróbica Extra. A *lei de ação das massas* afirma que, à medida que os produtos finais da reação química se acumulam em meio reativo, a intensidade da reação diminui, aproximando-se de zero. Os dois produtos finais das reações glicolíticas (**Figura 68-5**) são (1) ácido pirúvico; e (2) átomos de hidrogênio acoplados à NAD^+ para formar NADH e H^+. O acúmulo de uma ou de ambas as substâncias seria capaz de suspender o processo glicolítico e impedir a formação adicional de ATP. Quando suas quantidades se tornam excessivas, esses dois produtos finais reagem entre si para formar o ácido lático, conforme a seguinte equação:

$$\underset{\text{(Ácido pirúvico)}}{CH_3-\overset{\overset{OH}{\|}}{C}-COOH} + NADH + H^+ \xrightleftharpoons{\text{Desidrogenase lática}} \underset{\text{(Ácido lático)}}{CH_3-\overset{OH}{\underset{H}{C}}-COOH} + NAD^+$$

Assim, sob condições anaeróbicas, a maior parte do ácido pirúvico é convertida em ácido lático, que se difunde rapidamente das células para os líquidos extracelulares e, até mesmo, para os líquidos intracelulares de outras células com menor atividade. Consequentemente, o ácido lático representa um tipo de "sumidouro" em que os produtos finais da glicólise podem desaparecer, permitindo assim que a glicólise prossiga além do que seria possível de outra maneira. De fato, a glicólise poderia prosseguir apenas por alguns segundos, sem essa conversão. Em vez disso, é possível continuar por diversos minutos, fornecendo quantidades extras consideráveis de ATP para o corpo, mesmo na ausência de oxigênio respiratório.

A Reconversão do Ácido Lático em Ácido Pirúvico Quando o Oxigênio se Torna Novamente Disponível. Quando a pessoa começa a respirar oxigênio de novo, depois de período de metabolismo anaeróbico, o ácido lático é rapidamente reconvertido em ácido pirúvico e NADH e H^+. Grandes porções dessas substâncias são imediatamente oxidadas para formar grandes quantidades de ATP. Essa quantidade excessiva de ATP, então, devolve até três quartos do excesso restante de ácido pirúvico para serem convertidos de volta em glicose.

Assim, a grande quantidade de ácido lático que se forma, durante a glicólise anaeróbica, não se perde no organismo porque, quando o oxigênio estiver novamente disponível, o ácido lático poderá ser reconvertido em glicose ou utilizado diretamente como fonte de energia. A maior parte dessa reconversão ocorre principalmente no fígado, mas pequena quantidade também pode ocorrer em outros tecidos.

Emprego do Ácido Lático pelo Coração como Fonte de Energia. O músculo cardíaco é especialmente capaz de converter o ácido lático em ácido pirúvico e então empregar o ácido pirúvico como fonte de energia. Esse processo ocorre principalmente durante a realização de exercícios pesados, quando grandes quantidades de ácido lático são liberadas para o sangue pelos músculos esqueléticos e consumidas como forma extra de energia pelo coração.

Liberação de Energia da Glicose pela Via da Pentose Fosfato

Em quase todos os músculos do organismo, essencialmente todos os carboidratos utilizados como fonte de energia são degradados em ácido pirúvico, por meio da glicogenólise e então oxidados. No entanto, esse esquema glicolítico não é o único meio pelo qual a glicose pode ser degradada e utilizada para fornecer energia. O

segundo mecanismo importante para a quebra e oxidação da glicose é chamado *via da pentose fosfato* (ou *via do fosfogliconato*), que é responsável por até 30% da quebra da glicose *no fígado e até mesmo mais do que isso, nas células adiposas*.

Essa via é especialmente importante, porque pode fornecer energia independente de todas as enzimas do ciclo do ácido cítrico e, consequentemente, é via alternativa para o metabolismo energético, quando algumas anormalidades enzimáticas ocorrem nas células. Ela apresenta capacidade especial para fornecer energia para diversos processos de síntese celular.

Liberação de Dióxido de Carbono e Hidrogênio pela Via da Pentose Fosfato. A **Figura 68-8** mostra a maioria das reações químicas básicas da via da pentose fosfato. Ela demonstra que a glicose, durante diversos estágios da conversão, pode liberar uma molécula de dióxido de carbono e quatro átomos de hidrogênio, com a resultante formação de açúcar com cinco carbonos, d-ribulose. Essa substância pode mudar, progressivamente, em diversos outros açúcares com cinco, quatro, sete e três carbonos. Finalmente, diversas combinações desses açúcares são capazes de ressintetizar a glicose. Entretanto, *apenas cinco moléculas de glicose são ressintetizadas para cada seis moléculas de glicose que entram inicialmente nas reações*. Ou seja, a via da pentose fosfato é um processo cíclico em que a molécula de glicose é metabolizada para cada revolução do ciclo. Assim, com a repetição contínua do ciclo, toda a glicose pode eventualmente ser convertida em dióxido de carbono e hidrogênio, e o hidrogênio pode entrar na via da fosforilação oxidativa para formar ATP; na maioria das vezes, no entanto, é utilizada para a síntese de lipídios ou de outras substâncias, como veremos a seguir.

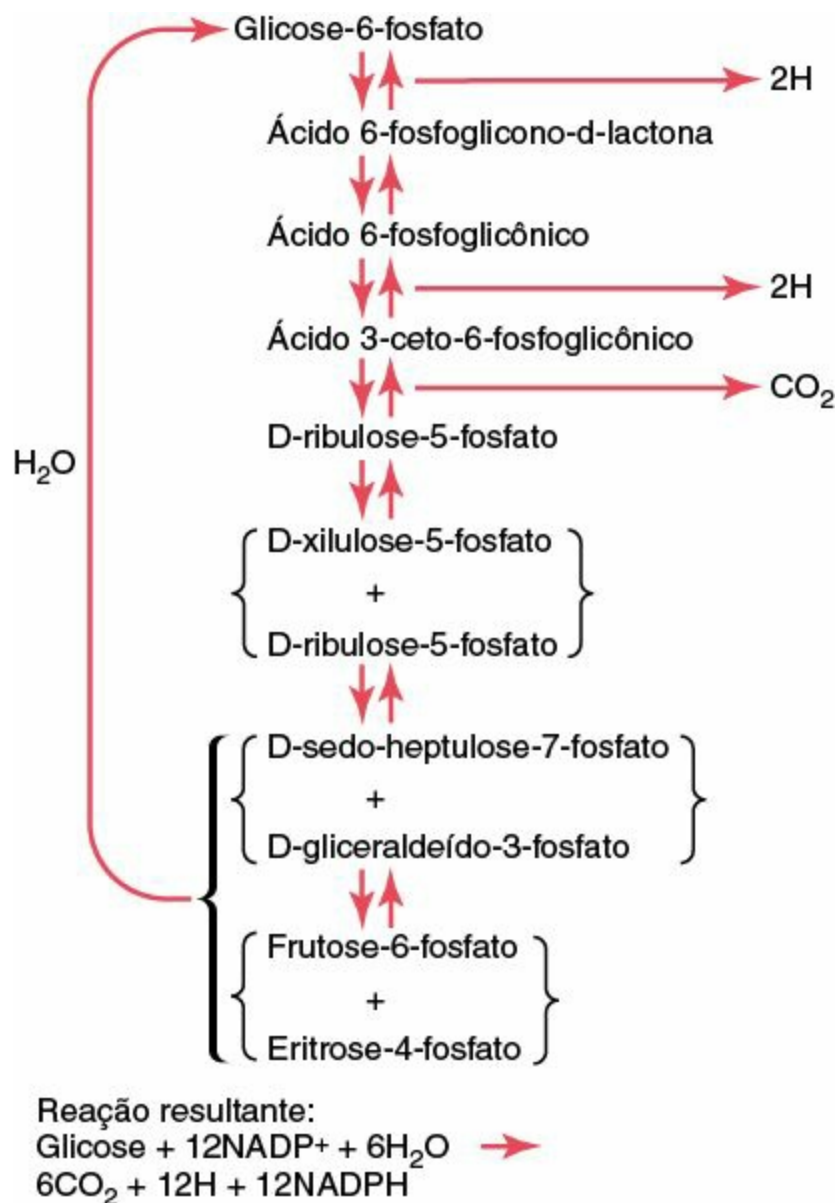



Figura 68-8. Via da pentose fosfato para o metabolismo da glicose.

Emprego do Hidrogênio para Sintetizar Gordura; a Função da Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato. O hidrogênio liberado durante o ciclo da pentose fosfato, não se acopla com a NAD^+ como na via glicolítica, mas se acopla com a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato ($NADP^+$), que é quase idêntico à NAD^+, exceto por radical fosfato extra, P. Essa diferença é extremamente significativa, porque só o hidrogênio ligado à $NADP^+$ na forma de NADPH pode ser utilizado para a síntese lipídica, a partir dos carboidratos (como discutido no Capítulo 69) e para a síntese de algumas outras substâncias.

Quando a via glicolítica, para utilização de glicose, é lentificada devido à inatividade celular, a via da pentose fosfato continua em funcionamento (principalmente no fígado) para fazer a degradação de qualquer excesso de glicose que continue a ser transportado para dentro das células e a NADPH fica abundante, de modo a ajudar na conversão da acetil-CoA, também derivada da glicose, em ácidos graxos de cadeia longa. Essa é uma outra maneira pela qual a energia na molécula da glicose é usada, além da formação de ATP — nessa circunstância, *para a formação e armazenamento de lipídios no corpo*.

Conversão da Glicose em Glicogênio ou Gordura

Quando a glicose não é imediatamente requerida como fonte de energia, a glicose extra, que penetra continuamente nas células, é armazenada sob a forma de glicogênio ou convertida em lipídios. A glicose é preferencialmente armazenada como glicogênio, até que as células tenham armazenado quantidades suficientes para fornecer energia para as necessidades do organismo, por período de apenas 12 a 24 horas.

Quando as células que armazenam o glicogênio (primariamente, células hepáticas e musculares) chegam perto da saturação com glicogênio, a glicose adicional é convertida em lipídios, no fígado e nas células adiposas, e armazenada sob a forma de gordura nas células adiposas. Outras etapas da química dessa conversão são discutidas no Capítulo 69.

Formação de Carboidratos a partir de Proteínas e Gorduras — “Gliconeogênese”

Quando as reservas de carboidratos do organismo caem abaixo da normal, quantidades moderadas de glicose podem ser formadas a partir de *aminoácidos* e da porção *glicerol* dos lipídios. Esse processo é chamado *gliconeogênese*.

A gliconeogênese é especialmente importante na prevenção de redução excessiva da concentração de glicose no sangue durante o jejum. A glicose é o substrato primário de energia, em tecidos como o cérebro e as hemácias, e quantidades adequadas de glicose devem estar presentes no sangue por diversas horas, entre as refeições. O fígado desempenha papel fundamental na manutenção dos níveis de glicose sanguínea durante o jejum ao converter seu glicogênio armazenado em glicose (glicogenólise) e ao sintetizar a glicose, principalmente a partir do lactato e de aminoácidos (gliconeogênese). Aproximadamente 25% da produção de glicose hepática derivam da gliconeogênese, ajudando a manter o fornecimento estável de glicose para o cérebro. Durante jejum prolongado, os rins também sintetizam quantidades consideráveis de glicose, a partir de aminoácidos e de outros precursores.

Cerca de 60% dos aminoácidos nas proteínas do corpo podem ser facilmente convertidos em carboidratos; os restantes 40% apresentam configurações químicas que dificultam ou impossibilitam essa conversão. Cada aminoácido é convertido em glicose por meio de processo químico ligeiramente diferente. Por exemplo, a alanina pode ser convertida direto em ácido pirúvico, simplesmente pela desaminação; o ácido pirúvico é então convertido em glicose ou glicogênio armazenado. Diversos dos aminoácidos mais complicados podem ser convertidos em açúcares diferentes, contendo três, quatro, cinco ou sete átomos de carbono; eles podem então entrar na via do fosfogluconato e, eventualmente, formar glicose. Assim, por meio da desaminação com diversas interconversões simples, muitos dos aminoácidos podem tornar-se glicose. Interconversões similares podem transformar o glicerol, em glicose ou em glicogênio.

Regulação da Gliconeogênese

A diminuição do nível celular dos carboidratos e da glicose sanguínea são os estímulos básicos que aumentam a intensidade da gliconeogênese. A diminuição dos carboidratos pode reverter diretamente muitas das reações glicolíticas e de fosfogluconato, permitindo assim a conversão de aminoácidos desaminados e glicerol em carboidratos. Além disso, o hormônio *cortisol* é especialmente importante nessa regulação, como descrito nas seções seguintes.

Efeito da Corticotropina e dos Glicocorticoides sobre a Gliconeogênese. Quando quantidades normais de carboidratos não estão disponíveis para as células, a adeno-hipófise, por motivos que ainda não foram completamente esclarecidos, começa a secretar quantidades aumentadas do hormônio *corticotropina*. Essa secreção leva o córtex adrenal a produzir grandes quantidades de *hormônios glicocorticoides*, em especial o *cortisol.* Por sua vez, o cortisol mobiliza proteínas essencialmente de todas as células do organismo, disponibilizando-as sob a forma de aminoácidos nos líquidos corporais. Elevada proporção desses aminoácidos é de imediato desaminada no fígado e fornece substratos ideais para a conversão em glicose. Assim, um dos métodos mais importantes para promoção da gliconeogênese é a liberação de glicocorticoides do córtex adrenal.

Glicose Sanguínea

A concentração sanguínea normal de glicose de pessoa em jejum nas últimas 3 ou 4 horas, é cerca de 90 mg/dL. Depois de refeição rica em carboidratos, esse nível raramente se eleva acima de 140 mg/dL, a menos que essa pessoa seja portadora de diabetes melito, condição que será discutida no Capítulo 79.

A regulação da concentração da glicose sanguínea está intimamente relacionada aos hormônios pancreáticos, insulina e glucagon; esse assunto é discutido detalhadamente no Capítulo 79, em relação às funções desses hormônios.

Bibliografia

Ceulemans H, Bollen M: Functional diversity of protein phosphatase-1, a cellular economizer and reset button. Physiol Rev 84:1, 2004.

Dashty M: A quick look at biochemistry: carbohydrate metabolism. Clin Biochem 46:1339, 2013.

Jackson JB: A review of the binding-change mechanism for proton-translocating transhydrogenase. Biochim Biophys Acta 1817:1839, 2012.

Krebs HA: The tricarboxylic acid cycle. Harvey Lect 44:165, 1948.

Koliaki C, Roden M: Hepatic energy metabolism in human diabetes mellitus, obesity and non-alcoholic fatty liver disease. Mol Cell Endocrinol 379:35, 2013.

Kunji ER, Robinson AJ: Coupling of proton and substrate translocation in the transport cycle of mitochondrial carriers. Curr Opin Struct Biol 20:440, 2010.

Kuo T, Harris CA, Wang JC: Metabolic functions of glucocorticoid receptor in skeletal muscle. Mol Cell Endocrinol 380:79, 2013.

Lin HV, Accili D: Hormonal regulation of hepatic glucose production in health and disease. Cell Metab 14:9, 2011.

Murphy MP: How mitochondria produce reactive oxygen species. Biochem J 417:1, 2009.

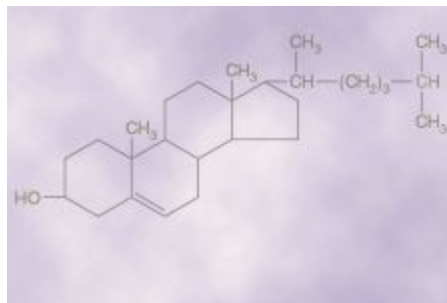
Nogueiras R, Habegger KM, Chaudhary N, et al: Sirtuin 1 and sirtuin 3: physiological modulators of metabolism. Physiol Rev 92:1479, 2012.

O'Neill LA, Hardie DG: Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. Nature 493:346, 2013.

Ramnanan CJ, Edgerton DS, Kraft G, et al: Physiologic action of glucagon on liver glucose metabolism. Diabetes Obes Metab 13(Suppl 1):118, 2011.

Sun F, Zhou Q, Pang X, et al: Revealing various coupling of electron transfer and proton pumping in mitochondrial respiratory chain. Curr Opin Struct Biol 23:526, 2013.

Szabo I, Zoratti M: Mitochondrial channels: ion fluxes and more. Physiol Rev 94:519, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.

CAPÍTULO 69

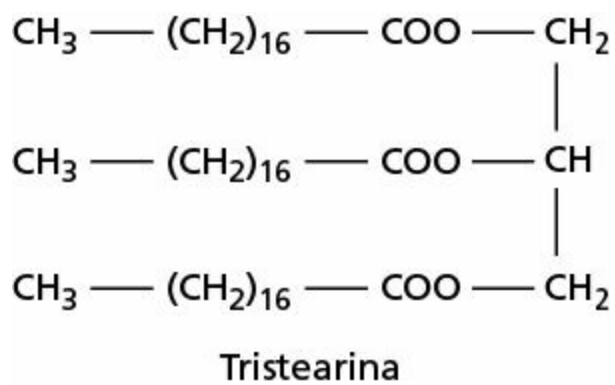
Metabolismo dos Lipídios

Diversos compostos químicos nos alimentos e no organismo são classificados como *lipídios*. Entre eles se encontram (1) *gordura neutra*, também conhecida como *triglicerídeos*; (2) *fosfolipídios*; (3) *colesterol*; além de (4) alguns outros de menor importância. Quimicamente, a parte lipídica básica dos triglicerídeos e dos fosfolipídios é formada por *ácidos graxos*, que são simplesmente cadeias longas de hidrocarbonetos ácidos. Um ácido graxo típico, o ácido palmítico, é o seguinte: $CH_3(CH_2)_{14}COOH$.

Apesar de o colesterol não apresentar ácidos graxos na sua fórmula, seu núcleo esterol é sintetizado a partir de partes de moléculas de ácidos graxos, o que lhe dá, assim, muitas das propriedades físicas e químicas de outros lipídios.

Os triglicerídeos são usados no organismo, principalmente para fornecer energia para os diferentes processos metabólicos, função que compartilham quase igualmente com os carboidratos. No entanto, alguns lipídios, especialmente o colesterol, os fosfolipídios e pequenas quantidades de triglicerídeos, são usados para formar as membranas de todas as células do organismo e para realizar outras funções celulares.

ESTRUTURA QUÍMICA BÁSICA DOS TRIGLICERÍDEOS (GORDURA NEUTRA)

Como a maior parte deste Capítulo é voltada para a utilização dos triglicerídeos como fonte de energia, devemos compreender a seguinte estrutura química típica da molécula de um triglicerídeo.

Observe que as três moléculas de cadeia longa dos ácidos graxos estão ligadas a uma molécula de glicerol. Os três ácidos graxos, mais comumente encontrados nos triglicerídeos do corpo humano são (1) *ácido esteárico* (mostrado na tristearina exemplificada anteriormente), que apresenta cadeia com 18 carbonos e é completamente saturada com átomos de hidrogênio; (2) *ácido oleico*, que também apresenta cadeia com 18 carbonos, mas mostra uma dupla ligação no meio da cadeia; e (3) *ácido palmítico*, que tem cadeia com 16 carbonos e é completamente saturada.

TRANSPORTE DE LIPÍDIOS NOS LÍQUIDOS CORPORAIS

TRANSPORTE DE TRIGLICERÍDEOS E OUTROS LIPÍDIOS A PARTIR DO TRATO GASTROINTESTINAL PELA LINFA — OS QUILOMÍCRONS

Como explicado no Capítulo 66, quase todas as gorduras na dieta, com a principal exceção de poucos ácidos graxos de cadeia curta, são absorvidas a partir do intestino para a linfa intestinal. Durante a digestão, a maior parte dos triglicerídeos se divide em monoglicerídeos e ácidos graxos. Então, na passagem através das células epiteliais intestinais, os monoglicerídeos e os ácidos graxos são ressintetizados em novas moléculas de triglicerídeos que chegam à linfa como minúsculas gotículas dispersas, chamadas *quilomícrons* (**Figura 69-1**), cujo diâmetro fica entre 0,08 e 0,6 micrômetro. Pequena quantidade de *apoproteína B* é adsorvida às superfícies externas dos quilomícrons. Isso deixa o restante das moléculas de proteína projetando-se na solução hídrica adjacente, o que aumenta, consequentemente, a estabilidade da suspensão dos quilomícrons no líquido linfático e impede sua aderência às paredes dos vasos linfáticos.

A maioria do colesterol e dos fosfolipídios, absorvidos do trato gastrointestinal, penetra nos quilomícrons. Assim, apesar dos quilomícrons serem compostos principalmente por triglicerídeos, eles contêm cerca de 9% de fosfolipídios, 3% de colesterol e 1% de apoproteína B. Os quilomícrons são então transportados para o ducto torácico e, em seguida, para o sangue venoso circulante na junção das veias subclávia e jugular.

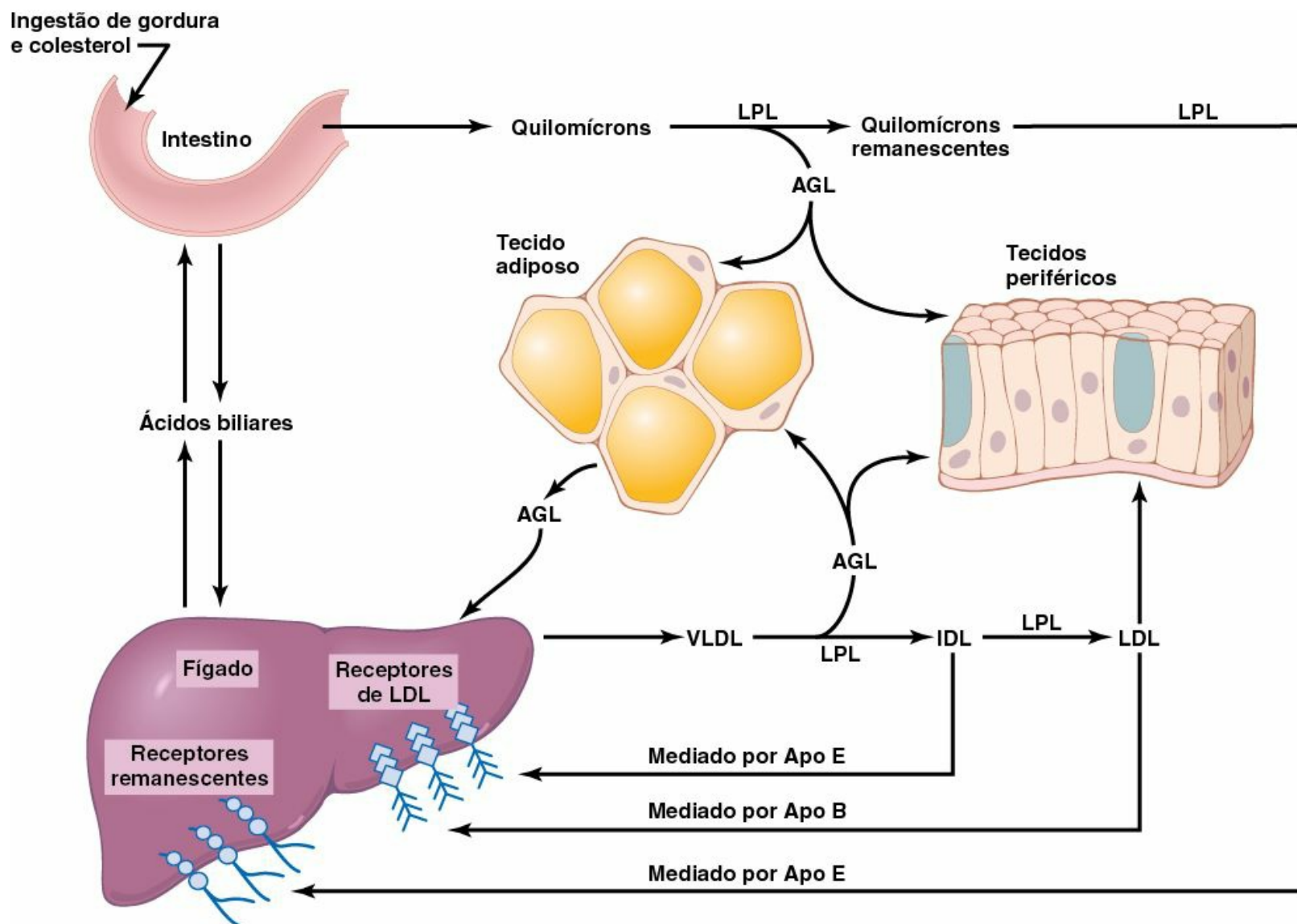



Figura 69-1. Resumo das principais vias para o metabolismo de quilomícrons sintetizados no intestino e lipoproteínas de densidade muito baixa (*VLDL*) sintetizadas no fígado. AGL, ácidos graxos livres; Apo B, apolipoproteína B; Apo E, apolipoproteína E; IDL, lipoproteína de densidade intermediária; LDL, lipoproteína de baixa densidade; LPL, lípase lipoproteica.

REMOÇÃO DOS QUILOMÍCRONS DO SANGUE

Cerca de 1 hora após a refeição rica em gorduras, a concentração de quilomícrons plasmática pode aumentar por 1% a 2% do plasma total e, devido ao grande tamanho dos quilomícrons, o plasma assume aspecto turvo, às vezes, amarelado. No entanto, os quilomícrons têm meia-vida de apenas 1 hora ou menos, de modo que, depois de poucas horas, o plasma volte a ficar claro. As gorduras são removidas dos quilomícrons, em sua maior parte, do seguinte modo.

Os Triglicerídeos dos Quilomícrons São Hidrolizados pela Lipase Lipoproteica e a Gordura É Armazenada no Tecido Adiposo. Grande parte dos quilomícrons é removida da circulação sanguínea, à medida que passa pelos capilares de vários tecidos, especialmente do tecido adiposo, do músculo esquelético e do coração. Esses tecidos sintetizam a enzima *lipase lipoproteica*, que é transportada para a superfície das células endoteliais capilares, onde hidrolisa os

triglicerídeos dos quilomícrons à medida que entram em contato com a parede endotelial, liberando assim ácidos graxos e glicerol (**Figura 69-1**).

Os ácidos graxos liberados dos quilomícrons, sendo altamente miscíveis nas membranas das células, difundem-se para o tecido adiposo e para as células musculares. Uma vez dentro dessas células, esses ácidos graxos podem ser usados como combustível ou novamente sintetizados em triglicerídeos, com novo glicerol sendo suprido pelos processos metabólicos das células de armazenamento, como discutido adiante neste Capítulo. A lipase também causa hidrólise dos fosfolipídios; isso também libera ácidos graxos para serem armazenados do mesmo modo nas células.

Após os triglicerídeos serem removidos dos quilomícrons, os *remanescentes dos quilomícrons* enriquecidos com colesterol são rapidamente depurados do plasma. Os remanescentes de quilomícrons se ligam a receptores nas células endoteliais dos sinusoides do fígado. A *apolipoproteína-E* na superfície dos remanescentes de quilomícrons e secretadas pelas células do fígado também desempenham papel importante na iniciação da depuração dessas lipoproteínas plasmáticas.

Os "Ácidos Graxos Livres" São Transportados no Sangue Combinados à Albumina

Quando a gordura armazenada no tecido adiposo precisa ser usada em outras regiões do corpo para fornecer energia, ela deve em primeiro lugar ser transportada do tecido adiposo para o outro tecido. Seu transporte ocorre, principalmente, na forma de *ácidos graxos livres*. Esse transporte é conseguido pela hidrólise dos triglicerídeos de volta à forma de ácidos graxos e glicerol.

Pelo menos duas classes de estímulos desempenham papel importante na promoção dessa hidrólise. Primeira, quando a quantidade de glicose disponível para a célula adiposa é inadequada, um dos produtos do metabolismo da glicose, o a-*glicerofosfato*, também só está disponível em quantidades insuficientes. Como essa substância é necessária para manter a porção glicerol dos triglicerídeos, o resultado é a hidrólise dos triglicerídeos. Segunda, a *lipase celular hormônio-sensível* pode ser ativada por diversos hormônios das glândulas endócrinas e isso também promove hidrólise rápida dos triglicerídeos. Isto será discutido adiante, neste Capítulo.

Ao sair dos adipócitos, os ácidos graxos passam por forte ionização no plasma, e a porção iônica se combina imediatamente com as moléculas de albumina das proteínas plasmáticas. Os ácidos graxos ligados desse modo são chamados *ácidos graxos livres* ou *ácidos graxos não esterificados*, para distingui-los dos outros ácidos graxos no plasma que existem sob a forma de (1) ésteres de glicerol; (2) colesterol; ou (3) outras substâncias.

A concentração de ácidos graxos livres no plasma sob condições de repouso é cerca de 15 mg/dL, totalizando apenas 0,45 grama de ácidos graxos em todo o sistema circulatório. É curioso que mesmo essa pequena quantidade corresponda a quase todo o transporte de ácidos graxos de uma região do corpo para outra pelos seguintes motivos:

1. Apesar da quantidade mínima de ácidos graxos livres no sangue, a intensidade de sua "renovação" é extremamente rápida: *metade dos ácidos graxos plasmáticos é substituída por novo ácido graxo a cada 2 a 3 minutos.* Podemos calcular que nessa intensidade quase toda a necessidade normal de energia do corpo pode ser fornecida pela oxidação dos ácidos graxos livres transportados, sem usar nenhum carboidrato ou proteína como fonte de energia.
2. Condições que aumentam a utilização de gordura para a energia celular também aumentam a concentração de ácidos graxos livres no sangue; de fato, a concentração às vezes se eleva por cinco a oito vezes. Aumento

desse porte ocorre principalmente nos casos de *inanição e no diabetes melito*; em ambas as condições, a pessoa obtém pouca ou quase nenhuma energia metabólica dos carboidratos.

Sob condições normais, apenas cerca de três moléculas de ácido graxo se associam a cada molécula de albumina, mas até 30 moléculas de ácido graxo podem se acoplar com uma só molécula de albumina, quando a necessidade de transporte de ácidos graxos é extrema. Isso mostra a variabilidade do transporte de lipídios sob diferentes condições fisiológicas.

Lipoproteínas — Sua Função Especial no Transporte do Colesterol e dos Fosfolipídios

No estado pós-absortivo, depois que todos os quilomícrons tiverem sido removidos do sangue, mais de 95% de todos os lipídios no plasma estarão sob a forma de *lipoproteínas*. São partículas pequenas — muito menores do que os quilomícrons, mas qualitativamente similares na sua composição — contendo *triglicerídeos, colesterol, fosfolipídios* e *proteínas*. A concentração total das lipoproteínas no plasma, em média de 700 mg por 100 mL de plasma — ou seja, 700 mg/dL —, pode se subdividir nos seguintes componentes lipoproteicos individuais:

	mg/dL de plasma
Colesterol	180
Fosfolipídios	160
Triglicerídeos	160
Proteína	200

Tipos de Lipoproteínas. Além dos quilomícrons, que são lipoproteínas muito grandes, existem quatro tipos importantes de lipoproteínas classificados segundo suas densidades, medidas pela ultracentrifugação: (1) *as lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDLs)*, contendo altas concentrações de triglicerídeos e concentrações moderadas de colesterol e de fosfolipídios; (2) *as lipoproteínas de densidade intermediária (IDLs)*, que são VLDL das quais uma parte de triglicerídeos foi removida, ficaram aumentadas quanto às concentrações de colesterol e de fosfolipídios; (3) *as lipoproteínas de baixa densidade (LDLs)*, derivadas das IDL, com a remoção de quase todos os triglicerídeos, deixando concentração especialmente elevada de colesterol e aumento moderado de fosfolipídios; e (4) as *lipoproteínas de alta densidade (HDLs)*, contendo concentração elevada de proteínas (cerca de 50%), mas concentrações muito menores de colesterol e fosfolipídios.

Formação e Função das Lipoproteínas. Quase todas as lipoproteínas são formadas no fígado, que é também onde ocorre a síntese da maior parte do colesterol plasmático dos fosfolipídios e dos triglicerídeos. Além disso, pequenas quantidades de HDLs são sintetizadas no epitélio intestinal, durante a absorção dos ácidos graxos no intestino.

A função primária das lipoproteínas é a de transportar seus componentes lipídicos no sangue. As VDLs transportam os triglicerídeos sintetizados no fígado, em sua maior parte para o tecido adiposo, enquanto as outras lipoproteínas são especialmente importantes nos diferentes estágios de transporte dos fosfolipídios e colesterol do fígado para os tecidos periféricos ou da periferia de volta para o fígado. Adiante, neste Capítulo, discutiremos com mais detalhes os problemas especiais do transporte do colesterol em relação à doença *aterosclerose*, associada ao desenvolvimento de lesões gordurosas no interior das paredes arteriais.

Depósitos de Gordura

Tecido Adiposo

Grandes quantidades de gordura são armazenadas nos dois principais tecidos do corpo, o *tecido adiposo* e o *fígado*. O tecido adiposo costuma ser chamado *depósito de gordura* ou, simplesmente, gordura tecidual.

Uma função crucial do tecido adiposo consiste em armazenar os triglicerídeos até que sejam necessários para o suprimento de energia em outras partes do corpo. Funções adicionais são a de proporcionar o isolamento térmico ao organismo, como discutido no Capítulo 74, e a *secreção de hormônios*, como a *leptina* e a *adiponectina*, que afetam múltiplas funções do organismo, entre elas o apetite e o gasto de energia, como abordado no Capítulo 72.

As Células do Tecido Adiposo (Adipócitos) Armazenam Triglicerídeos. Os adipócitos do tecido adiposo são fibroblastos modificados que armazenam triglicerídeos, quase puros, em quantidades de até 80% a 95% de todo o volume das células. Os triglicerídeos nos adipócitos se encontram, em geral, sob a forma líquida. Quando os tecidos são expostos ao frio, por período prolongado, as cadeias de ácidos graxos dos triglicerídeos celulares, em período de semanas, ficam menores ou mais insaturadas, de modo a reduzir seu ponto de fusão, permitindo, então, que a gordura permaneça no estado líquido. Essa característica é particularmente importante, porque só a gordura líquida pode ser hidrolisada e transportada para fora dos adipócitos.

As células adiposas podem sintetizar quantidades muito pequenas de ácidos graxos e triglicerídeos, a partir dos carboidratos; essa função suplementa a síntese de gordura no fígado, como será discutido adiante neste Capítulo.

As Lipases Teciduais Permitem a Troca de Gordura Entre o Tecido Adiposo e o Sangue. Como discutido antes, grande quantidade de lipases está presente no tecido adiposo. Algumas dessas enzimas catalisam a deposição de triglicerídeos, dos quilomícrons e das lipoproteínas. Outras, quando ativadas por hormônios, causam a clivagem dos triglicerídeos, liberando ácidos graxos livres. Devido à rápida troca de ácidos graxos, os triglicerídeos nas células adiposas são renovados uma vez a cada 2 ou 3 semanas, o que significa que a gordura hoje armazenada nos tecidos não é a mesma que foi armazenada no mês passado, enfatizando, dessa forma, o estado dinâmico do armazenamento das gorduras.

Lipídios Hepáticos

As principais funções do fígado no metabolismo dos lipídios são (1) degradar os ácidos graxos em pequenos compostos que podem ser usados como fonte de energia; (2) sintetizar triglicerídeos, principalmente a partir de carboidratos, mas em menor extensão, também de proteínas; e (3) sintetizar outros lipídios a partir dos ácidos graxos, em especial colesterol e fosfolipídios.

Grande quantidade de triglicerídeos aparece no fígado (1) durante os estágios iniciais da inanição; (2) no diabetes melito; e (3) em qualquer outra condição em que as gorduras, em vez dos carboidratos, estão sendo utilizadas como fonte de energia. Nessas condições, grande quantidade de triglicerídeos é mobilizada do tecido adiposo, transportada como ácidos graxos livres no sangue e redepositadas como triglicerídeos no fígado, onde começam os estágios iniciais de grande parte da degradação das gorduras. Assim, sob condições fisiológicas normais, a quantidade total de triglicerídeos no fígado é determinada, em grande parte, pela intensidade global com que os lipídios estão sendo usados para o fornecimento de energia.

O fígado também pode armazenar grande quantidade de lipídios quando existe *lipodistrofia*, condição caracterizada por atrofia ou deficiência genética dos adipócitos.

As células hepáticas, além de conterem triglicerídeos, contêm também grande quantidade de fosfolipídios e colesterol, que estão sendo continuamente sintetizados pelo fígado. De igual modo, as células hepáticas são muito mais capazes do que qualquer outro tecido de dessaturar os ácidos graxos, de modo que os triglicerídeos hepáticos são normalmente muito mais insaturados do que os do tecido adiposo. Essa capacidade do fígado de realizar a dessaturação dos ácidos graxos é funcionalmente importante para todos os tecidos do organismo, porque muitos elementos estruturais de todas as células contêm quantidades razoáveis de gorduras insaturadas, e sua principal fonte é o fígado. Essa dessaturação é realizada por meio de uma desidrogenase nas células hepáticas.

Uso de Triglicerídeos como Fonte de Energia: Formação do Trifosfato de Adenosina

A ingestão de gordura varia de modo considerável entre pessoas de diferentes culturas, tendo média tão baixa

como 10% a 15% da ingestão calórica, em algumas populações asiáticas, a valores tão altos como 35% a 50% das calorias em muitas populações ocidentais. Para muitas pessoas, o uso de gordura para energia é, no entanto, tão importante quanto é o uso de carboidratos. Além disso, muitos dos carboidratos ingeridos em cada refeição são convertidos em triglicerídeos e depois armazenados; posteriormente são usados sob a forma de ácidos graxos, liberados pelos triglicerídeos como energia.

Hidrólise dos Triglicerídeos em Ácidos Graxos e Glicerol. A primeira etapa na utilização de triglicerídeos como fonte de energia é a sua hidrólise em ácidos graxos e glicerol. Então, tanto os ácidos graxos como o glicerol são transportados no sangue para os tecidos ativos, onde vão ser oxidados para liberar energia. Quase todas as células — com algumas exceções, tais como o tecido cerebral e as hemácias — podem usar ácidos graxos como fonte de energia.

O glicerol, quando penetra no tecido ativo, é imediatamente modificado pelas enzimas intracelulares em *glicerol-3-fosfato* que entra na via glicolítica para a metabolização da glicose e então é utilizado como fonte de energia. Antes que os ácidos graxos possam ser empregados como energia, eles devem ser ainda mais processados nas mitocôndrias.

Entrada dos Ácidos Graxos nas Mitocôndrias. A degradação e a oxidação dos ácidos graxos só ocorrem nas mitocôndrias. Logo, a primeira etapa para a utilização dos ácidos graxos é seu transporte para as mitocôndrias, um processo mediado por transportador que usa a *carnitina* como substância carreadora. Uma vez na mitocôndria, os ácidos graxos se separam da carnitina e são degradados e oxidados.

Degradação dos Ácidos Graxos a Acetilcoenzima A pela Betaoxidação. A molécula dos ácidos graxos é degradada nas mitocôndrias por meio da liberação progressiva de dois segmentos de carbono, sob a forma de *acetilcoenzima A (acetil-CoA)*. Esse processo, mostrado na **Figura 69-2**, é chamado processo de *betaoxidação* para a degradação dos ácidos graxos.

Para compreender as etapas essenciais do processo de betaoxidação, observe que na equação 1 da **Figura 69-2** a primeira etapa é a combinação da molécula de ácido graxo com a coenzima A (CoA) para formar o acil-CoA graxo. Nas equações 2, 3 e 4, o *carbono beta* (o segundo carbono à direita) do acil-CoA graxo se liga a uma molécula de oxigênio — ou seja, o carbono beta se torna oxidado.

Então, na equação 5, os dois carbonos do lado direito da molécula se separam para liberar a acetil-CoA no líquido celular. Ao mesmo tempo, outra molécula de CoA se liga à extremidade da porção restante da molécula de ácido graxo, formando, assim, nova molécula de acil-CoA graxo; desta vez, no entanto, a molécula apresenta menos dois átomos de carbono, devido à perda da primeira acetil-CoA de sua extremidade terminal.

A seguir, essa molécula mais curta de acil-CoA graxo entra na equação 2 e passa pelas equações 3, 4 e 5 para liberar ainda outra molécula de acetil-CoA, diminuindo assim a molécula de ácido graxo original por menos dois carbonos. Além das moléculas liberadas de acetil-CoA, quatro átomos de carbono são liberados da molécula de ácido graxo, ao mesmo tempo, inteiramente distintos da acetil-CoA.

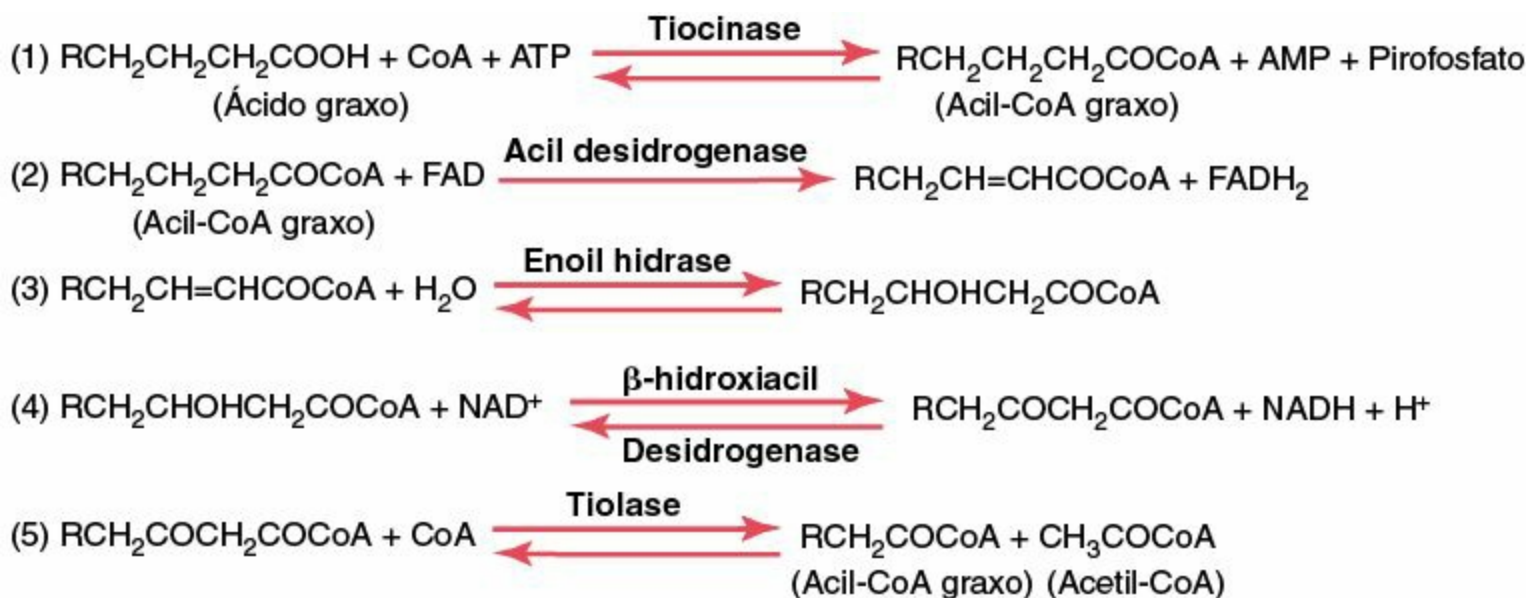
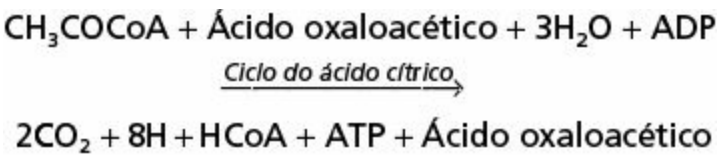



Figura 69-2. Betaoxidação dos ácidos graxos para produzir acetilcoenzima A.

Oxidação da Acetil-CoA. As moléculas de acetil-CoA, formadas pela betaoxidação de ácidos graxos nas mitocôndrias penetram imediatamente no *ciclo do ácido cítrico* (Capítulo 68), associando-se, em primeiro lugar, ao ácido oxaloacético para formar ácido cítrico, que é então degradado em dióxido de carbono e átomos de hidrogênio. O hidrogênio é, subsequentemente, oxidado pelo *sistema quimiosmótico oxidativo das mitocôndrias*, o que também foi explicado no Capítulo 68. A reação resultante no ciclo do ácido cítrico para cada molécula de acetil-CoA é a seguinte:

$$CH_3COCoA + \text{Ácido oxaloacético} + 3H_2O + ADP \xrightarrow{\textit{Ciclo do ácido cítrico}} 2CO_2 + 8H + HCoA + ATP + \text{Ácido oxaloacético}$$

Dessa maneira, depois da degradação inicial dos ácidos graxos em acetil-CoA, sua quebra final é exatamente a mesma que a da acetil-CoA formada a partir do ácido pirúvico, durante o metabolismo da glicose. Os átomos de hidrogênio excedentes são também oxidados pelo mesmo *sistema quimiosmótico oxidativo das mitocôndrias*, utilizado na oxidação de carboidratos, liberando grande quantidade de trifosfato de adenosina (ATP).

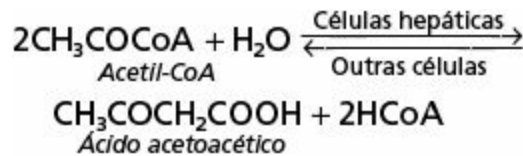
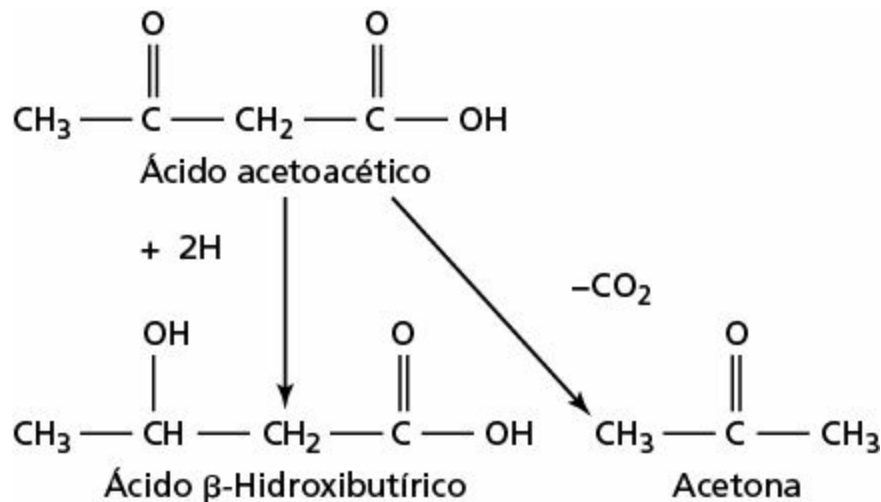
Grande Quantidade de ATP É Formada pela Oxidação dos Ácidos Graxos. Na **Figura 69-2**, observe que os quatro átomos de hidrogênio, clivados cada vez que uma molécula de acetil-CoA é formada de cadeia de ácido graxo, são liberados sob a forma de flavina adenina dinucleotídeo ($FADH_2$) reduzido, nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) reduzido e H^+. Logo, para cada molécula de ácido graxo esteárico metabolizada para formar nove moléculas de acetil-CoA, 32 átomos adicionais de hidrogênio são removidos. Além disso, para cada uma das nove moléculas de acetil-CoA que são, subsequentemente, degradadas pelo ciclo do ácido cítrico, mais oito átomos de hidrogênio são removidos, formando outros 72 hidrogênios. Isto perfaz o total de 104 átomos de hidrogênio, eventualmente liberados pela degradação de cada molécula de ácido esteárico. Deste grupo, 34 são removidos pela degradação de ácidos graxos pelas flavoproteínas e 70 são removidos pela nicotinamida adenina dinucleotídio (NAD^+) sob a forma de NADH e H^+.

Esses dois grupos de átomos de hidrogênio são oxidados nas mitocôndrias, como discutido no Capítulo 68, mas eles entram no sistema oxidativo em pontos diferentes. Assim, uma molécula de ATP é sintetizada para cada um dos 34 hidrogênios das flavoproteínas, e 1,5 molécula de ATP é sintetizada para cada um dos 70 NADH e hidrogênios H^+. Isto significa 34 mais 105, ou um total de 139 moléculas de ATP formadas pela oxidação do hidrogênio, derivado de cada molécula de ácido esteárico. Outras nove moléculas de ATP são formadas no ciclo do ácido cítrico propriamente dito (em separado do ATP liberado pela oxidação do hidrogênio), uma para cada uma das nove moléculas de acetil-CoA metabolizadas. Assim, um total de 148 moléculas de ATP são formadas

durante a oxidação completa da molécula de ácido esteárico. No entanto, duas ligações de alta energia são consumidas na combinação inicial de CoA com a molécula de ácido esteárico, correspondendo a *ganho final* de 146 moléculas de ATP.

Formação de Ácido Acetoacético no Fígado e Seu Transporte no Sangue

Grande parte da degradação inicial dos ácidos graxos ocorre no fígado, em especial quando grande quantidade de lipídios está sendo usada como fonte de energia. No entanto, o fígado utiliza apenas pequena proporção de ácidos graxos para seu próprio processo metabólico intrínseco. Em vez disso, quando as cadeias de ácido graxo tiverem se dividido em acetil-CoA, duas moléculas de acetil-CoA se condensam para formar uma molécula de ácido acetoacético que é então transportada no sangue para as outras células por todo o corpo, onde são usadas como fonte de energia. Ocorrem os processos químicos seguintes:

$$\underset{\text{Acetil-CoA}}{2CH_3COCoA} + H_2O \underset{\text{Outras células}}{\overset{\text{Células hepáticas}}{\rightleftarrows}} \underset{\text{Ácido acetoacético}}{CH_3COCH_2COOH} + 2HCoA$$

Parte do ácido acetoacético também é convertida em *ácido* b-*hidroxibutírico,* e quantidades mínimas são transformadas em *acetona*, segundo as seguintes reações:

O ácido acetoacético, o ácido b-hidroxibutírico e a acetona se difundem livremente através das membranas das células hepáticas e são transportados pelo sangue para os tecidos periféricos. Aí, de novo, eles se difundem para as células, onde ocorrem reações reversas e formam-se moléculas de acetil-CoA. Essas moléculas, por sua vez, entram no ciclo do ácido cítrico e são oxidadas como fonte de energia, como já explicado.

Normalmente, o ácido acetoacético e o ácido b-hidroxibutírico que entram na corrente sanguínea são transportados tão rapidamente para os tecidos que sua concentração conjunta no plasma raramente ultrapassa 3 mg/dL. Mesmo assim, apesar dessa pequena *concentração* sérica, grandes *quantidades* são de fato transportadas, do mesmo modo como acontece com o transporte de ácidos graxos livres. O transporte rápido de ambas essas substâncias resulta de sua alta solubilidade nas membranas das células-alvo, que permite sua difusão quase instantânea para as células.

Cetose durante a Inanição, no Diabetes e em Outras Doenças. As concentrações de ácido acetoacético, ácido b-hidroxibutírico e acetona ocasionalmente aumentam para níveis muito superiores ao normal, no sangue e nos líquidos intersticiais; essa condição é chamada *cetose,* porque o ácido acetoacético é cetoácido. Os três compostos são chamados *corpos cetônicos.* A cetose ocorre especialmente em consequência da inanição, em pessoas com diabetes melito, e às vezes quando a dieta da pessoa é formada quase inteiramente por gorduras. Em todos esses estados, os carboidratos não são essencialmente metabolizados — na inanição e na dieta com elevado teor de gorduras, porque os carboidratos não estão disponíveis, assim como no diabetes, por não existir

insulina disponível para promover o transporte da glicose para as células.

Quando os carboidratos não são utilizados como energia, quase toda a energia do corpo deve derivar do metabolismo das gorduras. Veremos adiante, neste Capítulo, que a indisponibilidade dos carboidratos automaticamente aumenta a intensidade da retirada dos ácidos graxos dos tecidos adiposos. Além disso, diversos fatores hormonais — tais como o aumento da secreção dos glicocorticoides pelo córtex adrenal, aumento da secreção do glucagon pelo pâncreas e diminuição da secreção da insulina pelo pâncreas — aumentam ainda mais a remoção dos ácidos graxos dos tecidos adiposos. Como consequência, grande quantidade de ácidos graxos fica disponível (1) para as células dos tecidos periféricos, para seu emprego como fonte de energia; e (2) para as células hepáticas, onde grande parte dos ácidos graxos é transformada em corpos cetônicos.

Os corpos cetônicos saem do fígado de modo a serem levados até as células. Por diversas razões, as células são limitadas na quantidade de corpos cetônicos que podem oxidar. A limitação mais importante é que um dos produtos do metabolismo dos carboidratos é o *oxaloacetato* necessário para a ligação com a acetil-CoA, antes que possa ser processado no ciclo do ácido cítrico. Logo, a deficiência de oxaloacetato derivado dos carboidratos limita a entrada da acetil-CoA no ciclo do ácido cítrico e, quando existe expansão simultânea de grande quantidade de ácido acetoacético e de outros corpos cetônicos do fígado, as concentrações séricas de ácido acetoacético e de ácido b-hidroxibutírico, às vezes, sobem até 20 vezes de seu valor normal, levando, assim, à acidose extrema, como explicado no Capítulo 31.

A acetona que se forma durante a cetose é substância volátil, parte da qual é eliminada em pequenas quantidades no ar expirado pelos pulmões, dando lugar a um hálito cetônico que é frequentemente usado como critério para o diagnóstico da cetose.

Adaptação a uma Dieta Rica em Gorduras. Se a pessoa muda lentamente de dieta de carboidratos para dieta quase só de gorduras, seu organismo se adapta para utilizar mais ácido acetoacético do que o normal e, nessa circunstância em geral, não ocorre cetose. Por exemplo, a população Inuit (esquimós), que vive por vezes, principalmente, com dieta formada de modo quase exclusivo por gorduras, não desenvolve cetose. Sem dúvida, diversos fatores (nenhum deles ainda completamente esclarecido) podem aumentar o metabolismo do ácido acetoacético pelas células. Depois de poucas semanas, até mesmo as células cerebrais, que normalmente obtêm toda sua energia da glicose, podem derivar de 50% até 75% de sua energia das gorduras.

Síntese de Triglicerídeos a partir dos Carboidratos

Sempre que a quantidade de carboidratos ingerida é maior do que a que pode ser usada de imediato como fonte de energia ou do que pode ser armazenada sob forma de glicogênio, o excesso é rapidamente transformado em triglicerídeos e armazenado, desse modo, no tecido adiposo.

Nos seres humanos, a maior parte da síntese de triglicerídeos ocorre no fígado, mas quantidades diminutas também são sintetizadas pelo próprio tecido adiposo. Os triglicerídeos, formados no fígado, são transportados em sua maior parte pelos VLDLs para o tecido adiposo, onde são armazenados.

Conversão da Acetil-CoA em Ácidos Graxos. A primeira etapa na síntese dos triglicerídeos é a conversão dos carboidratos em acetil-CoA. Como explicado no Capítulo 68, essa conversão ocorre durante a degradação normal da glicose pelo sistema glicolítico. Como os ácidos graxos são, na verdade, grandes polímeros do ácido acético, é fácil compreender como a acetil-CoA pode ser convertida em ácidos graxos. No entanto, a síntese dos ácidos graxos a partir da acetil-CoA, não é produzida simplesmente com a reversão da degradação oxidativa descrita antes. Em vez disso, ela ocorre por meio do processo em duas etapas, mostrado na **Figura 69-3**, usando a *malonil-CoA* e a nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) reduzida, como intermediários principais no processo de polimerização.

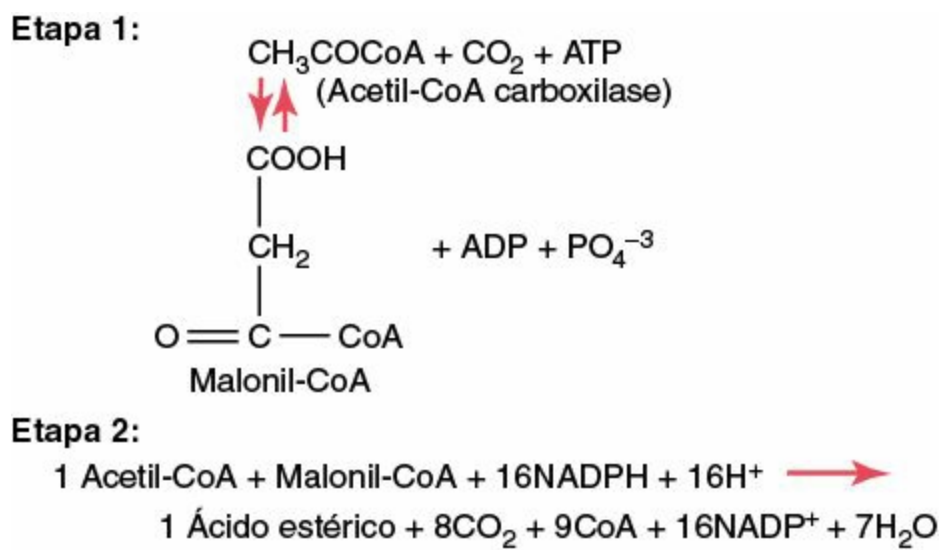



Figura 69-3. Síntese de ácidos graxos.

Combinação de Ácidos Graxos com a-Glicerofosfato para Formar Triglicerídeos

Depois de sintetizadas, as cadeias de ácidos graxos cresceram para conter de 14 a 18 átomos de carbono; elas se ligam ao glicerol para formar triglicerídeos. As enzimas que provocam essa conversão são muito específicas para os ácidos graxos com comprimentos de cadeia de 14 carbonos ou mais, fator que controla a qualidade física dos triglicerídeos armazenados no organismo.

Como vemos na **Figura 69-4**, a porção glicerol dos triglicerídeos é dada pelo a-glicerofosfato, que é outro produto derivado do esquema glicolítico da degradação de glicose. Esse mecanismo foi discutido no Capítulo 68.

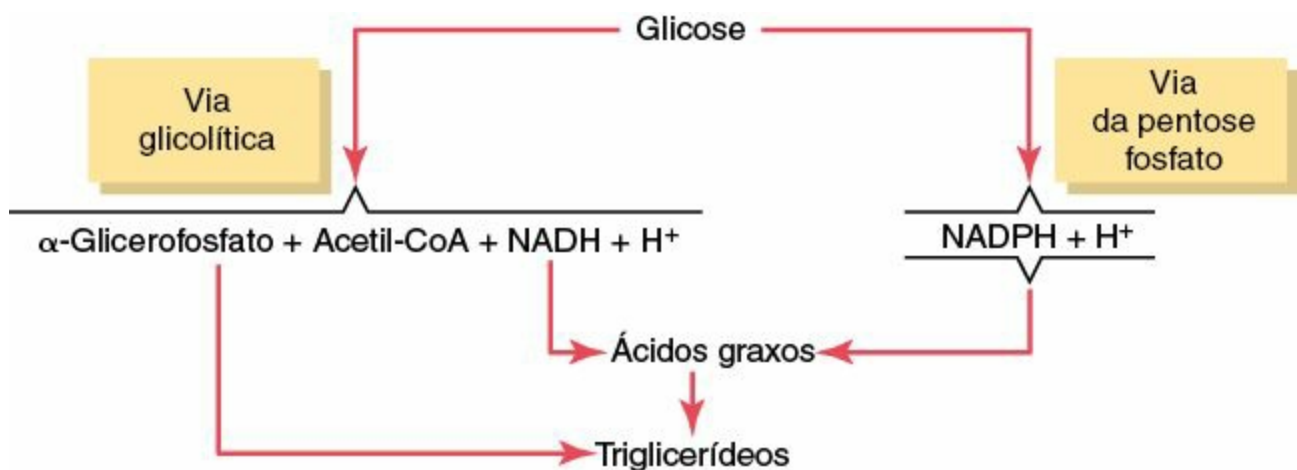



Figura 69-4. Esquema global da síntese de triglicerídeos a partir da glicose.

Eficiência da Conversão de Carboidrato em Gordura. Durante a síntese dos triglicerídeos, apenas cerca de 15% da energia original encontrada na glicose se perdem sob a forma de calor; os 85% restantes são transferidos para os triglicerídeos armazenados.

Importância da Síntese e Armazenamento das Gorduras. A síntese da gordura de carboidratos é especialmente importante por dois motivos:

1. A capacidade das diferentes células do corpo para armazenar os carboidratos, sob a forma de glicogênio é, em geral, pequena; no máximo algumas poucas centenas de gramas de glicogênio podem ser armazenadas no fígado, músculos esqueléticos e em todos os outros tecidos do corpo reunidos. Ao contrário, é possível armazenar diversos quilos de gordura no tecido adiposo. Portanto, a síntese de gorduras fornece meio pelo qual o excesso de energia ingerida, sob a forma de carboidratos (e proteínas), pode ser armazenado para utilização

posterior. De fato, a pessoa média tem quase 150 vezes mais energia armazenada sob a forma de gorduras do que sob a forma de carboidratos.

2. Cada grama de gordura contém quase duas vezes e meia mais calorias de energia do que cada grama de glicogênio. Consequentemente, para um dado ganho de peso, a pessoa é capaz de armazenar diversas vezes esse valor de energia sob a forma de gordura, do que sob a forma de carboidratos, o que é extremamente importante quando o animal precisa de grande mobilidade para sobreviver.

Impossibilidade de Sintetizar Gorduras a partir de Carboidratos na Ausência da Insulina. Quando a insulina não está disponível em quantidade necessária, como ocorre nas pessoas com casos graves de diabetes melito, as gorduras são pouco sintetizadas ou até mesmo não o são, pelos seguintes motivos: em primeiro lugar, quando a insulina não está disponível, a glicose não entra nos adipócitos, nem nas células hepáticas de modo satisfatório, assim apenas a pequena quantidade de acetil-CoA e NADPH necessárias para a síntese de gordura podem derivar da glicose. Em segundo lugar, a ausência de glicose nas células adiposas reduz muito a disponibilidade de a-glicerofosfato, o que também dificulta a formação de triglicerídeos pelos tecidos.

Síntese de Triglicerídeos a partir de Proteínas

Diversos aminoácidos podem ser convertidos em acetil-CoA, como será discutido no Capítulo 70. A acetil-CoA pode então ser sintetizada a triglicerídeos. Logo, quando as pessoas ingerem mais proteínas em suas dietas do que seus tecidos são capazes de utilizar, grande parte do excesso é armazenada como gordura.

Regulação da Liberação de Energia dos Triglicerídeos

Preferência de Carboidratos sobre as Gorduras como Fonte de Energia na Presença de Excesso de Carboidratos. Quando quantidades excessivas de carboidratos estão disponíveis no corpo, os carboidratos são usados de preferência aos triglicerídeos como fonte de energia. Existem diversas razões para esse efeito "poupador de gordura" dos carboidratos. Em primeiro lugar: as gorduras nas células adiposas estão presentes sob duas formas: triglicerídeos armazenados e pequenas quantidades de ácidos graxos livres. Eles se encontram em equilíbrio permanente. Quando quantidades excessivas de a-*glicerofosfato* estão presentes (o que ocorre quando carboidratos em excesso estão disponíveis), a sobra do a-glicerofosfato se liga aos ácidos graxos livres sob a forma de triglicerídeos armazenados. Como resultado, o equilíbrio entre ácidos graxos livres e triglicerídeos é desviado no sentido dos triglicerídeos armazenados; portanto, só quantidades mínimas de ácidos graxos ficam disponíveis para uso como fonte de energia. Como o a-glicerofosfato é produto importante do metabolismo da glicose, a disponibilidade de grande quantidade de glicose inibe, automaticamente, o uso de ácidos graxos como fonte de energia.

Em segundo lugar, quando carboidratos estão disponíveis em excesso, os ácidos graxos são sintetizados mais rapidamente do que são degradados. Esse efeito é causado, em parte, pela grande quantidade de acetil-CoA formada a partir dos carboidratos e pela baixa concentração de ácidos graxos livres no tecido adiposo, criando assim, condições adequadas para a conversão de acetil-CoA em ácidos graxos.

Efeito ainda mais importante que promove a conversão de carboidratos em gorduras, é o seguinte: a primeira etapa, que é a etapa limitante na síntese dos ácidos graxos, é a carboxilação da acetil-CoA para formar a malonil-CoA. A intensidade dessa reação é controlada primariamente pela enzima *acetil-CoA carboxilase*, cuja atividade é acelerada em presença de intermediários do ciclo do ácido cítrico. Quando uma quantidade excessiva de carboidrato está sendo usada, esses intermediários aumentam, levando, automaticamente, ao aumento da síntese de ácidos graxos.

Assim, o excesso de carboidratos na dieta não somente age como poupador de gordura, mas também aumenta as reservas de gorduras. De fato, todo o excesso de carboidratos não utilizados como energia ou armazenados sob a forma de pequenos depósitos de glicogênio do corpo é convertido em gordura para armazenamento.

Aceleração da Utilização de Gorduras como Fonte de Energia na Ausência de Carboidratos. Todos os efeitos poupadores de gordura dos carboidratos se perdem e são, na verdade, revertidos na ausência de

carboidratos. O equilíbrio se desloca para a direção oposta e a gordura é mobilizada nos adipócitos e usada como fonte de energia, no lugar dos carboidratos.

Também importantes são as diversas alterações hormonais que ocorrem para promover a rápida mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo. Entre as mais importantes dessas alterações hormonais, encontra-se acentuada redução da secreção pancreática de insulina, devido à ausência de carboidratos. Isso não somente reduz a utilização da glicose pelos tecidos, mas também diminui o armazenamento das gorduras, o que desvia ainda mais o equilíbrio em favor do metabolismo das gorduras, em vez dos carboidratos.

Regulação Hormonal da Utilização das Gorduras. Pelo menos sete dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas apresentam efeitos significativos sobre a utilização das gorduras. Alguns efeitos hormonais importantes no metabolismo das gorduras — além da *ausência de insulina*, discutida no parágrafo anterior — são observados aqui.

Provavelmente, o aumento mais dramático que ocorre na utilização da gordura é observado durante exercícios pesados. Esse aumento resulta quase inteiramente da liberação de *epinefrina* e *norepinefrina* pela medula adrenal, durante os exercícios como resultado de estímulos simpáticos. Esses dois hormônios ativam diretamente *a lipase triglicerídeo sensível a hormônio*, presente em abundância nas células adiposas, e essa ativação provoca rápida ruptura dos triglicerídeos e mobilização dos ácidos graxos. Às vezes, a concentração de ácidos graxos livres no sangue de pessoa que está realizando exercícios físicos aumenta por oito vezes o normal, e o uso desses ácidos graxos pelos músculos como fonte de energia é aumentado proporcionalmente. Outros tipos de estresse que ativam o sistema nervoso simpático também podem aumentar a mobilização de ácidos graxos e sua utilização de modo semelhante.

O estresse também faz com que grande quantidade de *corticotropina* seja liberada pela hipófise anterior e isso faz com que o córtex adrenal secrete quantidades adicionais de *glicocorticoides*. Tanto a corticotropina como os glicocorticoides ativam a mesma lipase triglicerídeo sensível a hormônio, assim como esta é ativada pela epinefrina e norepinefrina ou por lipase similar. Quando a corticotropina e os glicocorticoides são secretados em quantidade excessiva por longos períodos de tempo, como ocorre na condição endócrina chamada síndrome de Cushing, as gorduras são frequentemente mobilizadas em tal extensão que ocorre cetose. A corticotropina e os glicocorticoides são então ditos como tendo *efeito cetogênico*. O *hormônio do crescimento* apresenta efeito similar, apesar de mais fraco do que a corticotropina e os glicocorticoides na ativação da lipase sensível ao hormônio. Consequentemente, o hormônio do crescimento também pode apresentar leve efeito cetogênico.

O *hormônio tireoidiano* causa rápida mobilização das gorduras, o que se acredita resultar indiretamente do aumento global do metabolismo energético em todas as células do corpo, sob a influência desse hormônio. A redução resultante na acetil-CoA e noutros intermediários, tanto do metabolismo das gorduras como dos carboidratos nas células, é estímulo para a mobilização das gorduras.

Os efeitos dos diferentes hormônios sobre o metabolismo serão discutidos, posteriormente, nos Capítulos voltados para cada hormônio.

Obesidade: Deposição Excessiva de Gordura

A obesidade é analisada no Capítulo 72, com relação ao balanço dietético, mas brevemente é causada pela ingestão de maior quantidade de alimento do que é possível utilizar como fonte de energia. O excesso de alimento, seja formado por gorduras, carboidratos ou por proteínas, é então armazenado quase inteiramente como gordura no tecido adiposo, a fim de ser usado depois para energia.

Foram identificadas várias cepas de ratos em que ocorre *obesidade hereditária*. Pelo menos em uma delas, a obesidade é causada por mobilização ineficaz de gorduras do tecido adiposo pela lipase tecidual, enquanto a síntese e o armazenamento de gorduras continuam normalmente. Esse processo de mão única causa aumento progressivo das reservas de gordura, resultando em obesidade grave. Múltiplos fatores genéticos que influenciam os centros de alimentação no encéfalo ou nas vias que controlam o gasto de energia ou modificam o armazenamento energético, podem provocar também obesidade hereditária nos seres humanos. Entretanto, as

causas monogênicas (de um só gene) de obesidade humana são raras, como analisado no Capítulo 72.

Fosfolipídios e Colesterol

Fosfolipídios

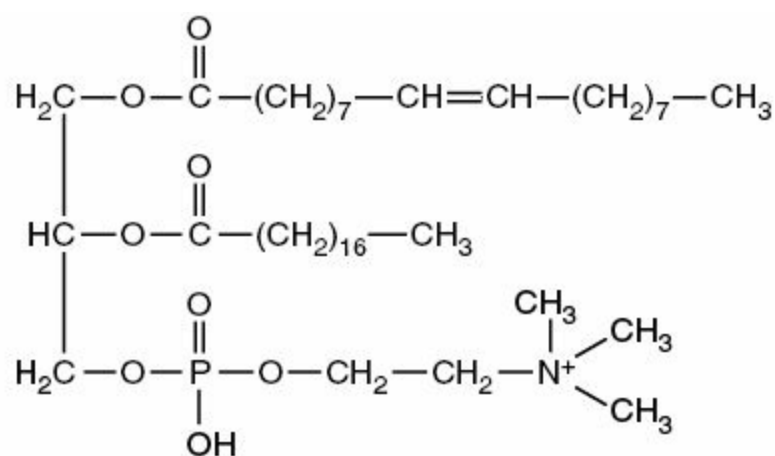
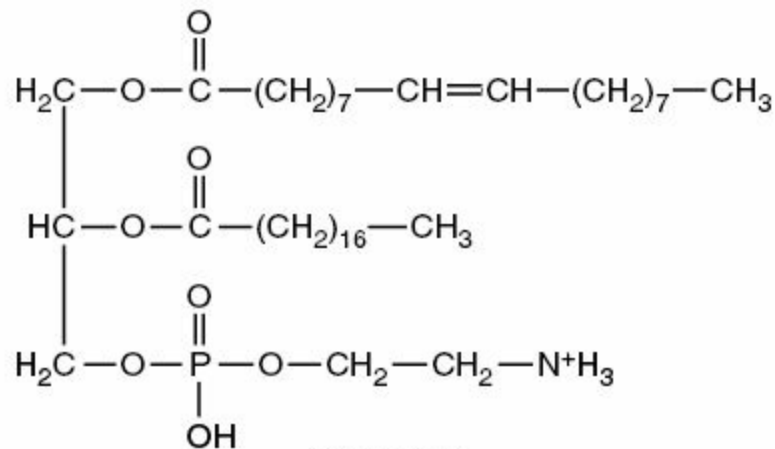
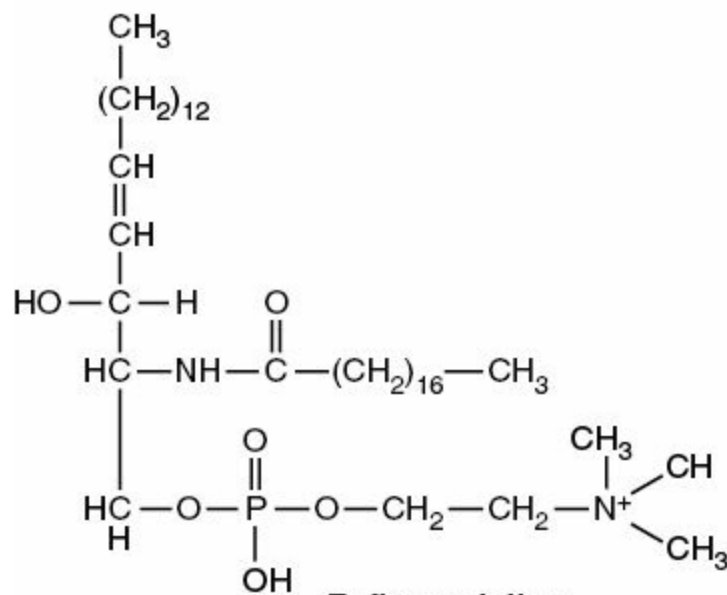
Os principais tipos de fosfolipídios no corpo são as *lecitinas, cefalinas* e *esfingomielina*; suas fórmulas químicas típicas são mostradas na **Figura 69-5**. Os fosfolipídios sempre contêm uma ou mais moléculas de ácidos graxos e radical de ácido fosfórico e, em geral, contêm uma base nitrogenada. Apesar de as estruturas químicas dos fosfolipídios serem relativamente variáveis, suas propriedades físicas são similares, porque todos são lipossolúveis, transportados por lipoproteínas, e empregados em todo o corpo para diversas finalidades estruturais, tais como nas membranas celulares e intracelulares.

Lecitina A

Cefalina A

Esfingomielina

Figura 69-5. Fosfolipídios típicos.

Formação de Fosfolipídios. Os fosfolipídios são sintetizados essencialmente em todas as células do organismo, apesar de algumas células apresentarem capacidade especial de formá-los em grande quantidade. Provavelmente, 90% são formados nas células hepáticas: quantidades substanciais também são formadas pelas células epiteliais intestinais, durante a absorção intestinal dos lipídios.

A intensidade de formação de fosfolipídios é governada, até certo ponto, pelos fatores usuais que controlam o metabolismo global de lipídios, porque, quando os triglicerídeos são depositados no fígado, a formação de fosfolipídios aumenta. Também, algumas substâncias químicas específicas são necessárias para a formação de alguns fosfolipídios. Por exemplo, a *colina*, obtida da dieta e sintetizada no corpo, é necessária para a formação de

lecitina, porque a colina é a base nitrogenada da molécula de lecitina. O *inositol* também é necessário para a formação de algumas cefalinas.

Usos Específicos dos Fosfolipídios. Os fosfolipídios apresentam várias funções, entre elas incluem-se as seguintes:

1. Os fosfolipídios são componentes importantes das lipoproteínas no sangue e são essenciais para a formação e função da maioria dessas lipoproteínas; na ausência de fosfolipídios, podem ocorrer anormalidades graves de transporte do colesterol e de outros lipídios.
2. A tromboplastina, necessária para iniciar o processo de coagulação, é formada principalmente por uma das cefalinas.
3. Grandes quantidades de esfingomielina estão presentes no sistema nervoso; essa substância age como isolante elétrico na bainha de mielina, em volta das fibras nervosas.
4. Os fosfolipídios são doadores de radicais fosfato, quando ocorre necessidade desses radicais, para diferentes reações químicas nos tecidos.
5. Talvez, a mais importante de todas essas funções dos fosfolipídios seja a participação na formação de elementos estruturais — principalmente membranas — nas células do corpo, como será discutido na próxima seção deste Capítulo em conexão com função similar para o colesterol.

Colesterol

O colesterol, cuja fórmula é mostrada na **Figura 69-6**, está presente na dieta normal e pode ser absorvido de modo lento pelo trato gastrointestinal para a linfa intestinal. É muito lipossolúvel, mas só ligeiramente hidrossolúvel. De forma específica, é capaz de formar ésteres com os ácidos graxos. Cerca de 70% do colesterol nas lipoproteínas plasmáticas se encontram sob a forma de ésteres de colesterol.

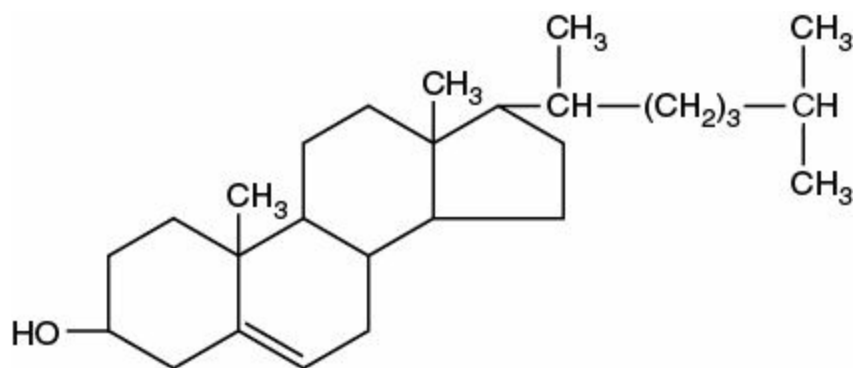



Figura 69-6. Colesterol.

Formação de Colesterol. Além do colesterol absorvido todos os dias pelo trato gastrointestinal, que é chamado *colesterol exógeno*, quantidade ainda maior é formada nas células do corpo, o chamado *colesterol endógeno*. Essencialmente, todo o colesterol endógeno, que circula nas lipoproteínas do plasma, é formado pelo fígado, mas todas as outras células do corpo formam pelo menos algum colesterol, o que é consistente com o fato de que muitas das estruturas membranosas de todas as células são em parte compostas por essa substância.

A estrutura básica do colesterol é o núcleo esterol, que é sintetizado inteiramente a partir de diversas moléculas de acetil-CoA. Por sua vez, o núcleo esterol pode ser modificado por diversas cadeias laterais, para formar (1) colesterol; (2) ácido cólico, que é a base dos ácidos biliares formados no fígado; e (3) muitos hormônios esteroides importantes, secretados pelo córtex adrenal pelos ovários e testículos (esses hormônios são discutidos em Capítulos posteriores).

Fatores Que Afetam a Concentração de Colesterol Plasmático — Controle por Feedback do Colesterol Corporal. Entre os fatores importantes que afetam a concentração do colesterol plasmático, encontram-se os seguintes:

1. Um aumento na *quantidade de colesterol ingerido a cada dia* pode elevar ligeiramente a concentração plasmática. Contudo, quando o colesterol é ingerido, a concentração crescente do colesterol inibe a enzima mais importante para a síntese endógena de colesterol, a 3-hidróxi-3-metilglutaril CoA redutase, formando sistema de controle por *feedback* intrínseco, para impedir aumento excessivo da concentração do colesterol plasmático. Como resultado, a concentração do colesterol, *em geral,* não se altera para mais ou menos, por mais do que ±15% com a variação da quantidade do colesterol na dieta, apesar de a resposta individual diferir acentuadamente.
2. Dieta *de gorduras muito saturadas* aumenta a concentração de colesterol no sangue por cerca de 15% a 25%, especialmente quando está associada a ganho excessivo de peso e obesidade. Esse aumento no colesterol sanguíneo resulta do aumento da deposição de gorduras no fígado, que então fornece quantidades aumentadas de acetil-CoA nas células hepáticas, para a produção de colesterol. Consequentemente, para reduzir a concentração de colesterol sanguíneo é, em geral, tão ou mais importante manter dieta pobre em gorduras saturadas e peso corporal normal do que manter uma dieta pobre em colesterol.
3. A ingestão de gorduras com alto teor de *ácidos graxos insaturados* em geral reduz a concentração do colesterol sérico para nível ligeiramente a moderado. O mecanismo desse efeito é desconhecido, apesar do fato de que essa observação é a base de muitas estratégias nutricionais atuais.
4. A *ausência de insulina* ou *de hormônio tireoidiano* aumenta a concentração de colesterol sanguíneo, enquanto o excesso de hormônio tireoidiano diminui sua concentração. Esses efeitos são provavelmente causados, em grande parte, por modificações no grau de ativação de enzimas específicas, responsáveis pelo metabolismo das substâncias lipídicas.
5. *Distúrbios genéticos* do metabolismo do colesterol podem aumentar significativamente os níveis de colesterol plasmático. Por exemplo, mutações no gene do *receptor de LDL* impedem que o fígado remova adequadamente o LDL rico em colesterol do plasma. Como discutido adiante, esse fenômeno faz com que o fígado produza quantidades excessivas de colesterol. As mutações no gene que decodifica *apolipoproteína B*, a parte da LDL que se liga ao receptor também causa produção excessiva de colesterol pelo fígado.

Usos Específicos do Colesterol no Corpo. O uso mais frequente não membranoso do colesterol no organismo é para formar ácido cólico no fígado. Até 80% do colesterol são transformados em ácido cólico. Como explicado no Capítulo 71, o ácido cólico é conjugado com outras substâncias para formar os sais biliares que promovem a digestão e a absorção das gorduras.

Pequena quantidade é usada (1) pelas adrenais para formar *hormônios adrenocorticais*; (2) pelos ovários para formar *progesterona* e *estrogênio*; e (3) pelos testículos para formar *testosterona*. Essas glândulas podem também sintetizar seus próprios esteróis e, então, formar hormônios a partir dos esteróis, como discutido nos Capítulos sobre endocrinologia.

Grande quantidade de colesterol é precipitada na camada córnea da pele. Esse colesterol, junto com outros lipídios, torna a pele muito resistente à absorção de substâncias hidrossolúveis e à ação de muitos agentes químicos, porque o colesterol e outros lipídios cutâneos são muito inertes aos ácidos e a muitos solventes que, de outro modo, poderiam facilmente penetrar no corpo. Essas substâncias lipídicas também ajudam a impedir a evaporação da água pela pele; sem essa proteção, a quantidade da evaporação pode ser de 5 a 10 litros por dia (como ocorre nos pacientes com queimaduras), em vez dos 300 a 400 mililitros usuais.

Funções Estruturais Celulares de Fosfolipídios e Colesterol — Especialmente para Membranas

Os usos mencionados antes dos fosfolipídios e do colesterol têm menor importância em comparação com sua função na formação de estruturas especializadas, principalmente membranas, em todas as células do corpo. No Capítulo 2, assinalamos que grande quantidade de fosfolipídios e colesterol está presente na membrana celular e nas membranas das organelas internas de todas as células. Também se sabe que a *proporção* entre o colesterol e os fosfolipídios da membrana é especialmente importante na determinação da fluidez das membranas celulares.

Para que as membranas se formem, substâncias hidrossolúveis devem estar disponíveis. Em geral, as únicas

substâncias do corpo que não são hidrossolúveis (além das substâncias inorgânicas do osso) são os lipídios e algumas proteínas. Assim, a integridade física das células em todos os lugares do corpo se baseia, principalmente, nos fosfolipídios, no colesterol e em algumas proteínas insolúveis. As cargas polares dos fosfolipídios também reduzem a tensão interfacial entre as membranas celulares e os líquidos adjacentes.

Outro fato que indica a importância dos fosfolipídios e do colesterol para a formação de elementos estruturais das células é a lenta renovação dessas substâncias na maioria dos tecidos não hepáticos — intensidade/velocidade de renovação medidas em meses ou anos. Por exemplo, sua função nas células cerebrais para contribuir com os processos de memória, está relacionada principalmente com as suas propriedades físicas indestrutíveis.

Aterosclerose

Aterosclerose é a doença das artérias de tamanho médio e grande, em que as lesões de gordura chamadas *placas ateromatosas* se desenvolvem nas superfícies das paredes arteriais. Em contraste, a *arterioesclerose* é o termo geral que se refere a vasos sanguíneos espessados e enrijecidos de todos os tamanhos.

Anormalidade que pode ser medida muito cedo nos vasos sanguíneos, que posteriormente se tornam ateroscleróticos, é a *lesão do endotélio vascular*. Essa lesão, por sua vez, aumenta a expressão das moléculas de aderência nas células endoteliais e reduz sua capacidade de liberar óxido nítrico e outras substâncias que ajudam a impedir a aderência de macromoléculas, plaquetas e monócitos a seu endotélio. Depois que ocorre a lesão no endotélio vascular, os monócitos e lipídios circulantes (principalmente LDLs) começam a se acumular no local da lesão (**Figura 69-7***A*). Os monócitos cruzam o endotélio, até a camada *íntima* da parede do vaso, e diferenciam-se de *macrófagos,* que então ingerem e oxidam as lipoproteínas acumuladas, adquirindo aspecto espumoso. Esses *macrófagos espumosos* então se agregam no vaso sanguíneo e formam *estria de gordura*, que é visível.

Com o passar do tempo, as estrias de gordura aumentam e coalescem, e os tecidos dos músculos lisos e fibrosos adjacentes proliferam para formar placas cada vez maiores (**Figura 69-7**B). Os macrófagos também liberam substâncias que causam *inflamação* e maior proliferação de músculos lisos e tecido fibroso nas superfícies internas da parede arterial. Os depósitos de lipídios e a proliferação celular podem ficar tão grandes que as placas se destacam no lúmen da artéria e reduzem muito o fluxo do sangue, chegando, às vezes, a obstruir completamente o vaso. Mesmo sem oclusão, os fibroblastos da placa eventualmente depositam quantidades extensas de tecido conjuntivo denso; a *esclerose* (fibrose) fica tão grande que as artérias enrijecem. Mais tarde ainda, os sais de cálcio se precipitam frequentemente com o colesterol e outros lipídios das placas, levando a calcificações pétreas que podem fazer com que as artérias passem a ser tubos rígidos. Ambos esses estágios da doença são chamados “endurecimento das artérias”.

As artérias ateroscleróticas perdem a maior parte de sua distensibilidade e devido às áreas degenerativas em suas paredes, elas facilmente se rompem. Também, nos locais onde as placas invadem o lúmen com sangue circulante, suas superfícies ásperas podem levar à formação de coágulos, com a resultante formação de trombos ou êmbolos (Capítulo 37), levando ao bloqueio súbito de todo o fluxo de sangue para a artéria.

Quase metade de todas as mortes nos Estados Unidos e na Europa é causada por doença vascular. Cerca de dois terços dessas mortes são causados por trombose de uma ou mais artérias coronárias. O terço restante é causado por trombose ou hemorragia de vasos noutros órgãos do corpo, especialmente no cérebro (causando derrames), mas também nos rins, fígado, trato gastrointestinal, membros etc.

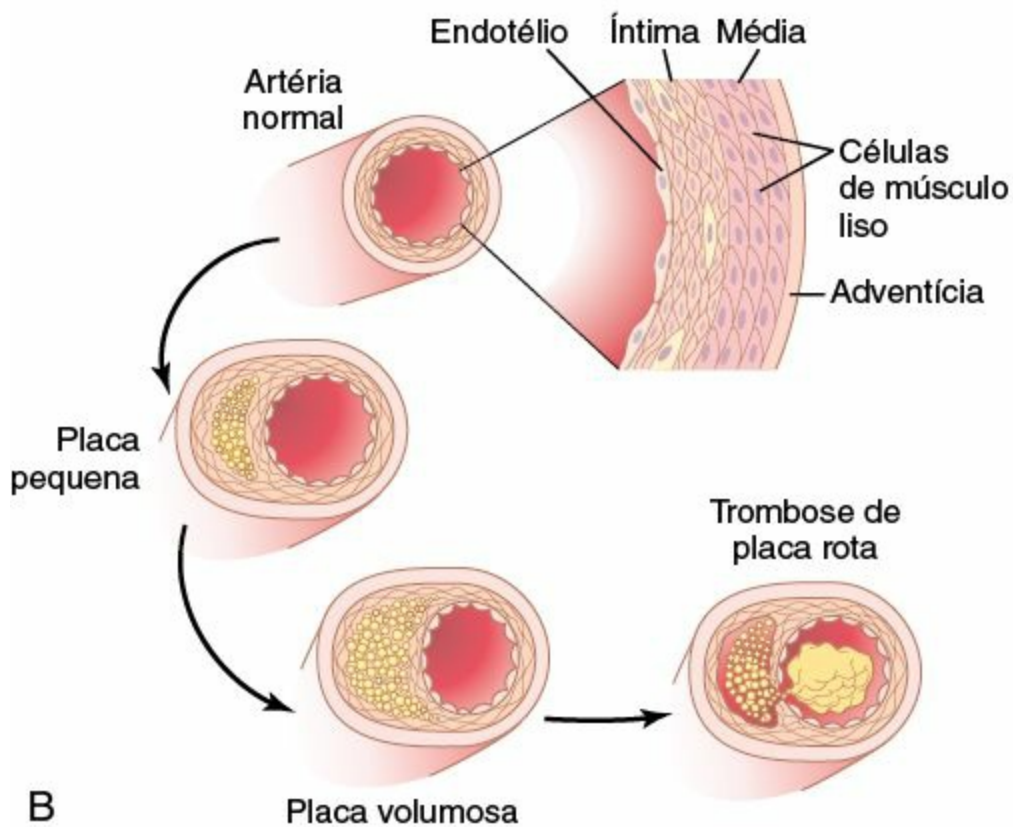
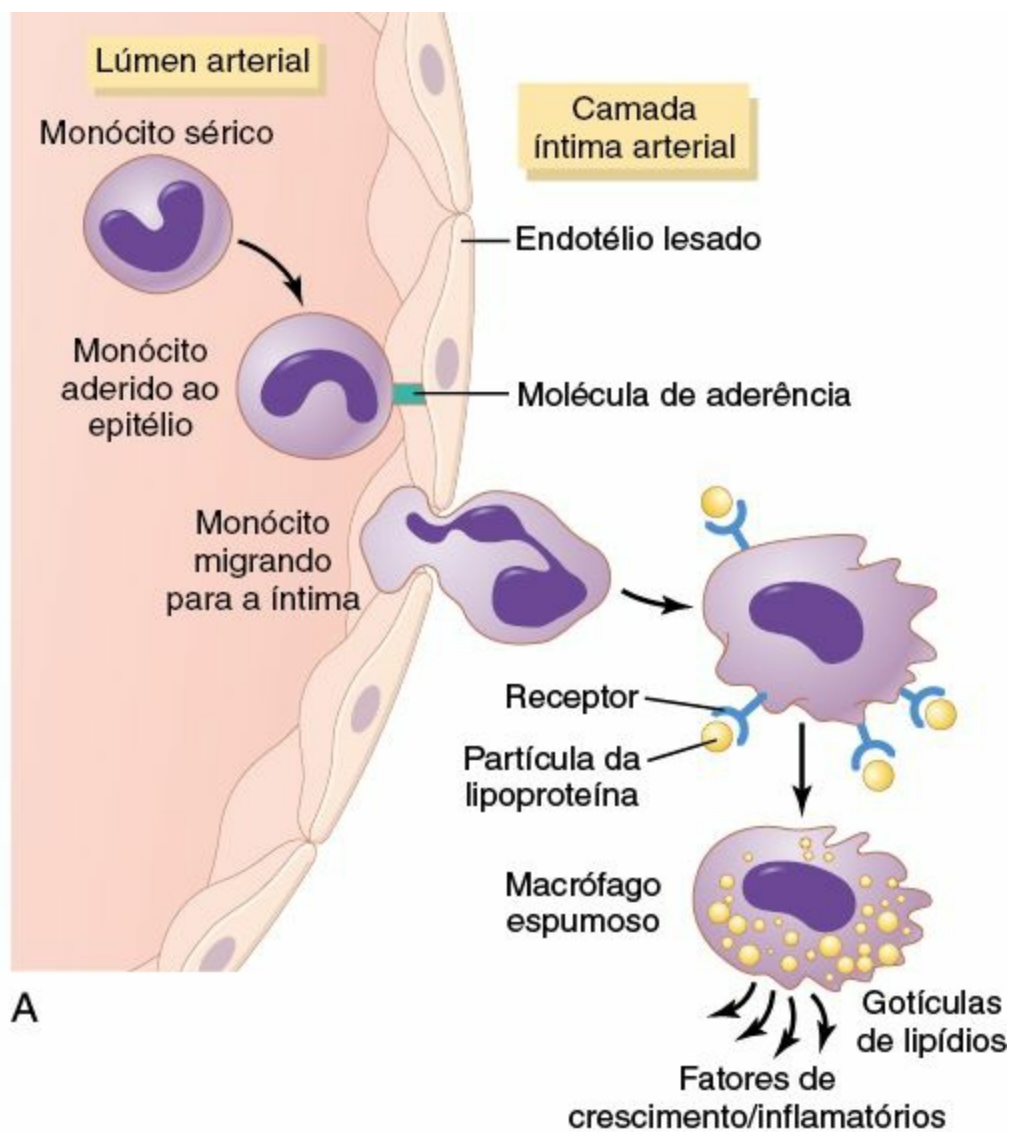



Figura 69-7. Desenvolvimento da placa aterosclerótica. **A,** Ligação de monócito à molécula de aderência em célula endotelial lesada de artéria. O monócito então migra através do epitélio para a camada íntima da parede arterial e é

transformado em macrófago. O macrófago ingere e oxida moléculas de lipoproteínas, tornando-se um macrófago espumoso. As células espumosas liberam substâncias que causam inflamação e crescimento da camada íntima. **B,** O acúmulo adicional de macrófagos e o crescimento da camada da íntima fazem com que a placa aumente de tamanho e acumule lipídios. Eventualmente, a placa poderia ocluir o vaso ou se romper, fazendo com que o sangue na artéria coagule e forme trombo. *(Modificada de Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.)*

Os Papéis do Colesterol e das Lipoproteínas na Aterosclerose

Aumento de Lipoproteínas de Baixa Densidade. Fator importante na etiologia da aterosclerose é elevada concentração plasmática de colesterol sob a forma de lipoproteínas de baixa densidade. A concentração plasmática dessas LDLs e elevado teor de colesterol é aumentada por diversos fatores, especialmente com a ingestão de gorduras muito saturadas na dieta diária, obesidade e inatividade física. Em menor extensão, a ingestão de quantidades excessivas de colesterol pode também aumentar os níveis plasmáticos das LDLs.

Hipercolesterolemia Familiar. A hipercolesterolemia familiar é uma doença em que a pessoa herda genes defeituosos, para a formação de receptores para LDLs, nas superfícies das membranas celulares do corpo. Na ausência desses receptores, o fígado não é capaz de absorver as LDL nem as IDL. Sem essa absorção, o mecanismo do colesterol das células hepáticas se descontrola, produzindo novo colesterol; ele deixa de responder à inibição por *feedback*, desencadeado pela presença de quantidade excessiva de colesterol plasmático. Como resultado, o número de VLDLs liberado pelo fígado para o plasma aumenta imensamente.

Pacientes que desenvolvem de forma plena a hipercolesterolemia familiar podem apresentar concentrações sanguíneas de colesterol de 600 a 1.000 mg/dL, que são níveis quatro a seis vezes maiores que o normal. Sem tratamento, muitos desses pacientes morrem antes dos 30 anos de idade por infarto do miocárdio ou por outras sequelas de bloqueio aterosclerótico dos vasos sanguíneos por todo o corpo.

A hipercolesterolemia familiar heterozigótica é relativamente comum e ocorre em aproximadamente uma em cada 500 pessoas. A forma mais severa do distúrbio causado pela mutação homozigótica é muito rara, ocorrendo em apenas cerca de um a cada milhão de nascimentos em média.

Papel das Lipoproteínas de Alta Densidade na Prevenção da Aterosclerose. Bem menos conhecida é a função das HDLs em comparação com a das LDLs. Acredita-se que as lipoproteínas de alta densidade são, de fato, capazes de absorver cristais de colesterol que começam a ser depositados nas paredes arteriais. As experiências em animais sugerem também que as HDL podem ter outras ações para além da proteção contra a aterosclerose, como a inibição do estresse oxidativo e a prevenção da inflamação dos vasos sanguíneos. Sejam ou não verdadeiros esses mecanismos, os estudos epidemiológicos indicam que quando uma pessoa apresenta uma *proporção* elevada entre lipoproteínas de alta e baixa densidade, a probabilidade de desenvolver aterosclerose fica muito diminuída. Ainda assim, os estudos clínicos com fármacos que aumentam os níveis de HDL não conseguiram demonstrar uma redução do risco de doença cardiovascular. Esses resultados discrepantes apontam para a necessidade de estudos adicionais sobre os mecanismos básicos pelos quais as HDL influenciam a aterosclerose.

Outros Fatores de Risco Importantes da Aterosclerose

Em algumas pessoas com níveis perfeitamente normais de colesterol e lipoproteínas, ainda assim, a aterosclerose se desenvolve. Alguns dos fatores conhecidos que predispõem à aterosclerose são: (1) *inatividade física* e *obesidade*; (2) *diabetes melito*; (3) *hipertensão*; (4) *hiperlipidemia*; e (5) *tabagismo*.

A hipertensão, por exemplo, aumenta pelo menos por duas vezes o risco de doença coronariana aterosclerótica. Do mesmo modo, pessoa portadora de diabetes melito apresenta, em média, aumento duas vezes maior de risco de desenvolver doença coronariana. Quando a hipertensão e o diabetes melito ocorrem concomitantemente, o risco de doença coronariana aumenta por mais de oito vezes. Quando hipertensão, diabetes melito e hiperlipidemia estão presentes, o risco de doença coronariana aterosclerótica aumenta por quase 20 vezes, sugerindo que esses fatores interagem de modo sinérgico para aumentar o risco de desenvolver aterosclerose. Em muitos pacientes acima do peso ou obesos, esses três fatores de risco ocorrem juntos, elevando

imensamente o risco de aterosclerose que, por sua vez, pode levar a ataque cardíaco, derrame e doença renal.

No início e na metade da fase adulta, os homens apresentam maior probabilidade de desenvolver aterosclerose do que as mulheres da mesma idade, sugerindo que os hormônios sexuais masculinos podem ser aterogênicos ou, pelo contrário, que os hormônios sexuais femininos podem ter ação protetora.

Alguns desses fatores causam aterosclerose, ao aumentar a concentração de LDLs no plasma. Outros, tais como a hipertensão, são capazes de levar à aterosclerose ao causar lesões no endotélio vascular, além de outras alterações nos tecidos vasculares que predispõem à deposição de colesterol.

Aumentando a complexidade da aterosclerose, estudos experimentais sugerem que *níveis sanguíneos elevados de ferro* podem levar à aterosclerose, talvez pela formação de radicais livres no sangue, que lesam as paredes vasculares. Cerca de um quarto de todas as pessoas apresenta tipo especial de LDL, chamada lipoproteína(a), contendo proteína adicional, a *apolipoproteína(a)* que quase duplica a incidência da aterosclerose. O mecanismo exato desses efeitos aterogênicos ainda precisa ser estabelecido.

Prevenção da Aterosclerose

As medidas mais importantes para proteger contra o desenvolvimento da aterosclerose e sua progressão para grave doença vascular são (1) manter peso saudável, ser fisicamente ativo e ingerir dieta contendo principalmente gorduras insaturadas com baixo teor de colesterol; (2) prevenir a hipertensão, mantendo dieta saudável e sendo fisicamente ativa, ou efetivamente controlando a pressão arterial com fármacos anti-hipertensivos caso a hipertensão se desenvolva; (3) controlar efetivamente a glicose sanguínea, com insulina ou outros fármacos na presença de diabetes; e (4) evitar fumar cigarros.

Diversos tipos de fármacos que reduzem os lipídios plasmáticos e o colesterol provaram ser valiosos na prevenção da aterosclerose. A maior parte do colesterol formado no fígado é convertida em ácidos biliares e secretada, dessa forma, no duodeno; então, mais de 90% desses mesmos ácidos biliares são reabsorvidos no íleo terminal e usados, repetidamente, na bile. Por consequência, qualquer agente que se combine com os ácidos biliares no trato gastrointestinal e impeça sua reabsorção na circulação pode reduzir o grupo total de ácidos biliares no sangue circulante. Isto leva à maior conversão do colesterol hepático em novos ácidos biliares. Consequentemente, a simples ingestão de *farelo de aveia*, que se liga aos ácidos biliares e é constituinte de muitos cereais matinais, aumenta a proporção de colesterol hepático que forma novos ácidos biliares, em vez de formar novas LDLs e placas aterogênicas. *Resinas de troca* também podem ser usadas para ligar ácidos biliares no intestino e aumentar sua excreção fecal, reduzindo assim a síntese de colesterol pelo fígado.

Outro grupo de fármacos chamados *estatinas* inibe competitivamente a *hidroximetilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) redutase*, enzima limitante da síntese de colesterol. Essa inibição reduz a síntese de colesterol e aumenta os receptores de LDL no fígado, causando, em geral, redução de 25% a 50% nos níveis plasmáticos de LDLs. As estatinas também podem ter outros efeitos benéficos que ajudam a impedir a aterosclerose, tais como atenuar a inflamação vascular. Esses fármacos estão sendo muito utilizados no tratamento de pacientes com níveis elevados de colesterol plasmático.

Em geral, os estudos mostram que para cada redução de 1 mg/dL na LDL no plasma, ocorre cerca de 2% de redução na mortalidade por doença cardíaca aterosclerótica. Portanto, medidas preventivas adequadas são valiosas na redução dos ataques cardíacos.

Bibliografia

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012.

Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al: High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. Circ Res 114:205, 2014.

Frayn KN: Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. Acta Physiol (Oxf) 199:509, 2010.

Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. Physiol Rev 90:367, 2010.

Goldstein JL, Brown MS: The LDL receptor. Arterioscler Thromb Vasc Biol 29:431, 2009.

Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G1, 2007.

Kersten S: Physiological regulation of lipoprotein lipase. Biochim Biophys Acta 1841:919, 2014.

Libby P: Inflammation in atherosclerosis. Nature 420:868, 2002.

Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G645, 2008.

Mineo C, Shaul PW: Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. Circ Res 111:1079, 2012.

Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC: The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. Metabolism 60:1500, 2010.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Randolph GJ, Miller NE: Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. J Clin Invest 124:929, 2014.

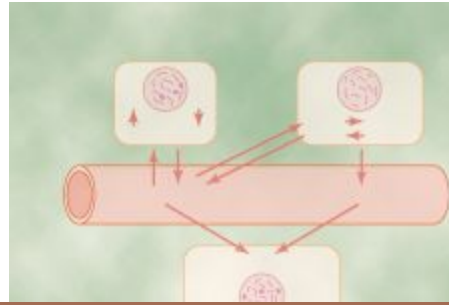
Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al: Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. Circulation 128:1256, 2013.

Rye KA, Barter PJ: Regulation of high-density lipoprotein metabolism. Circ Res 114:143, 2014.

Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S: The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. J Am Coll Cardiol 63:1935, 2014.

Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al: Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. Am J Physiol Endocrinol Metab 303:E1397, 2012.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.

CAPÍTULO 70

Metabolismo das Proteínas

Cerca de três quartos dos sólidos corporais são proteínas. Essas proteínas incluem proteínas estruturais, enzimas, nucleoproteínas, proteínas transportadoras de oxigênio, proteínas do músculo que provocam a contração muscular e muitos outros tipos que desempenham funções intracelulares e extracelulares específicas por todo o corpo.

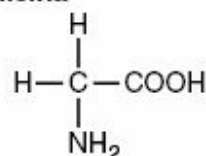
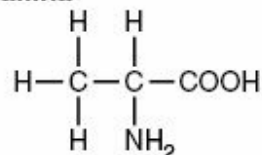
As propriedades químicas básicas que explicam as diversas funções das proteínas são tão extensas que constituem segmento importante de toda a disciplina da bioquímica. Por essa razão, a discussão se restringe a poucos aspectos específicos do metabolismo proteico, que são importantes como conhecimento básico para as outras discussões do texto.

Propriedades Básicas das Proteínas

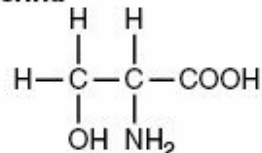
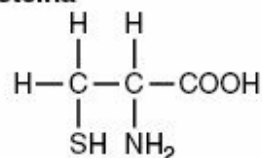
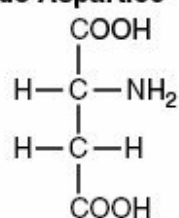
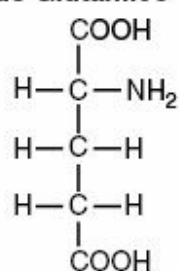
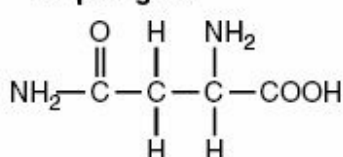
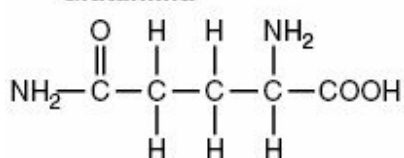
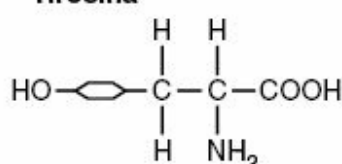
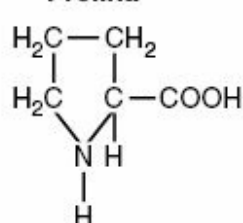
Os Aminoácidos são os Principais Constituintes das Proteínas

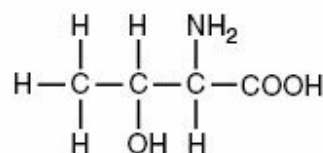
Os principais constituintes das proteínas são os aminoácidos, vinte dos quais estão presentes nas proteínas corporais em quantidades significativas. A **Figura 70-1** mostra as fórmulas químicas desses 20 aminoácidos, demonstrando que todos eles têm duas características em comum: cada aminoácido possui um grupo ácido (—COOH) e um átomo de nitrogênio ligado à molécula, em geral, representado pelo grupo amino (—NH_2).

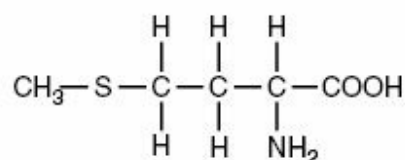
AMINOÁCIDOS

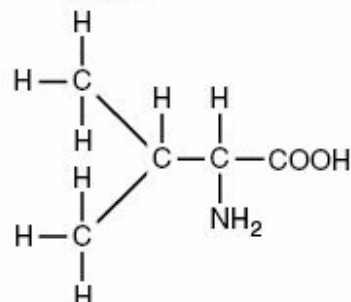
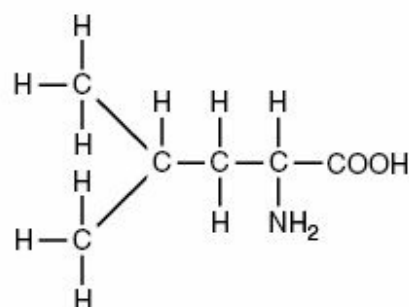
Glicina

Prolina

Alanina

Serina

Cisteína

Ácido Aspártico

Ácido Glutâmico

Asparagina

Glutamina

Tirosina

AMINOÁCIDOS ESSENCIAIS

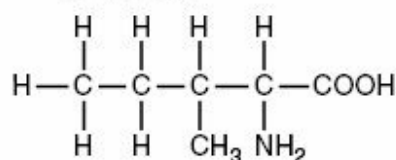
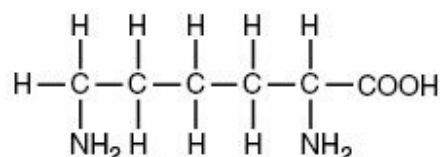
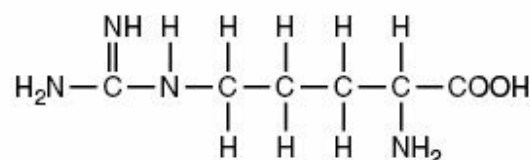
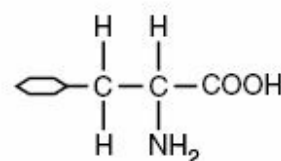
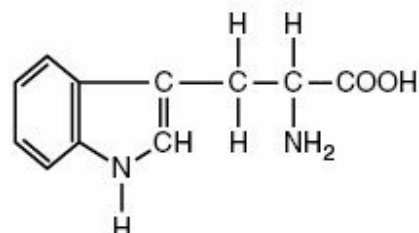
Treonina

Lisina

Metionina

Arginina

Valina

Fenilalanina

Leucina

Triptofano

Isoleucina

Histidina

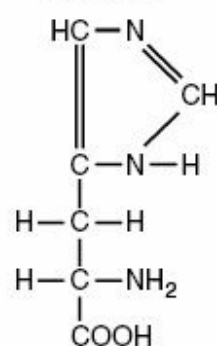
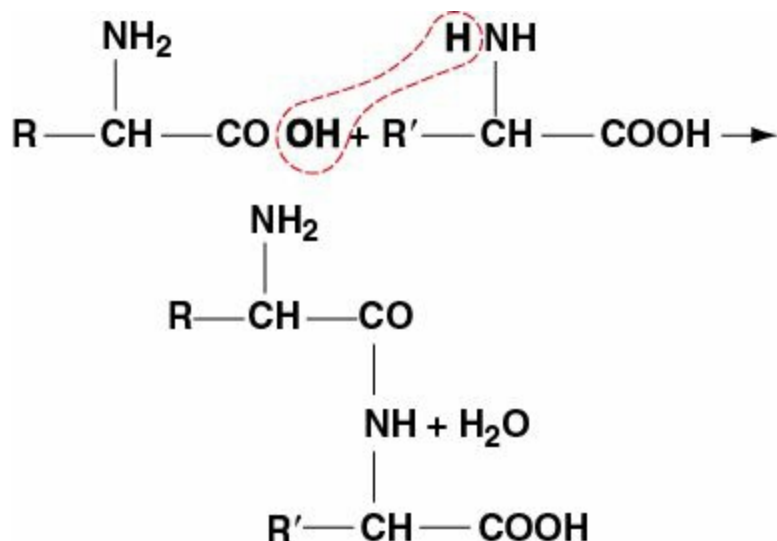
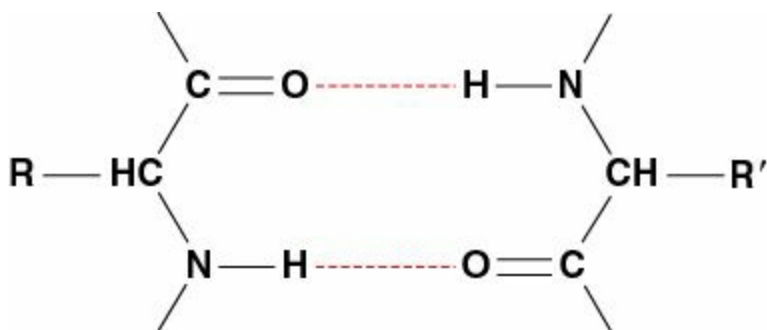



Figura 70-1. Aminoácidos. Os 10 aminoácidos *essenciais* não podem ser sintetizados em quantidades suficientes pelo organismo; esses aminoácidos devem ser obtidos já formados a partir dos alimentos.

Ligações Peptídicas e Cadeias Peptídicas. Os aminoácidos das proteínas se encontram agregados em longas cadeias por meio de *ligações peptídicas*. A natureza química dessa ligação é demonstrada pela seguinte reação:

$$R-CH(NH_2)-CO\,OH + R'-CH(NH\,H)-COOH \rightarrow R-CH(NH_2)-CO-NH-CH(R')-COOH + H_2O$$

Observe que, nessa reação, o nitrogênio do radical amino de um aminoácido se liga ao carbono do radical carboxila de outro aminoácido. Um íon hidrogênio é liberado do radical amino e um íon hidroxila é liberado do radical carboxila; esses dois íons se combinam para formar uma molécula de água. Depois que a ligação peptídica se formou, um radical amino e um radical carboxila ainda se encontram nas extremidades opostas dessa nova e mais longa molécula. Cada um desses radicais é capaz de se combinar aos aminoácidos adicionais, a fim de formar *cadeia peptídica*. Algumas moléculas proteicas complexas contêm muitos milhares de aminoácidos combinados por ligações peptídicas e, mesmo a menor molécula proteica, normalmente, tem mais de 20 aminoácidos combinados por ligações peptídicas. A média é cerca de 400 aminoácidos.

Outras Ligações nas Moléculas Proteicas. Algumas moléculas proteicas são compostas por muitas cadeias peptídicas, em vez de uma cadeia simples, e essas cadeias estão unidas umas às outras por outras ligações, frequentemente, por *pontes de hidrogênio*, entre os radicais CO e NH dos peptídeos, como se segue:

$$
\begin{array}{ccc}
C{=}O & \cdots & H{-}N \\
R{-}HC & & CH{-}R' \\
N{-}H & \cdots & O{=}C
\end{array}
$$

Muitas cadeias peptídicas estão enroladas ou dobradas, e sucessivos enrolamentos ou dobraduras são mantidos em tensa espiral ou em outros formatos, por meio de pontes de hidrogênio semelhantes e por outras forças.

Transporte e Armazenamento dos Aminoácidos

Aminoácidos do Sangue

A concentração normal de aminoácidos no sangue está entre 35 e 65 mg/dL, que é a média de 2 mg/dL, para

cada 20 aminoácidos, embora alguns estejam presentes em quantidades bem maiores do que os outros. Uma vez que os aminoácidos são ácidos relativamente fortes, eles existem no sangue, principalmente no estado ionizado, resultante da remoção de um átomo de hidrogênio do radical NH_2. Eles de fato respondem por 2 a 3 miliequivalentes de íons negativos no sangue. A distribuição exata dos diferentes aminoácidos no sangue depende, até certo ponto, dos tipos de proteínas ingeridas, mas as concentrações de pelo menos alguns aminoácidos individuais são reguladas pela síntese seletiva nas diferentes células.

Destino dos Aminoácidos Absorvidos a Partir do Trato Gastrointestinal. Os produtos da digestão e da absorção proteicas no trato gastrointestinal são quase inteiramente aminoácidos; só, raramente, polipeptídeos ou moléculas proteicas inteiras são absorvidos pelo trato digestivo para o sangue. Imediatamente após refeição, a concentração de aminoácidos no sangue do indivíduo se eleva, mas o aumento em geral é de somente uns poucos miligramas por decilitro por duas razões. Em primeiro, a digestão e a absorção proteicas normalmente se estendem ao longo de 2 a 3 horas, o que permite que apenas pequenas quantidades de aminoácidos sejam absorvidas de cada vez. Segundo, depois de sua entrada no sangue, o excesso de aminoácidos é absorvido dentro de 5 a 10 minutos pelas células em todo o organismo, especialmente pelo fígado. Portanto, grandes concentrações de aminoácidos quase nunca se acumulam no sangue e nos líquidos teciduais. Todavia, a renovação dos aminoácidos é tão rápida que muitos gramas de proteínas podem ser carreados de uma parte do corpo a outra, sob a forma de aminoácidos a cada hora.

Transporte Ativo de Aminoácidos para o Interior das Células. As moléculas de todos os aminoácidos são grandes demais para se difundirem com facilidade através dos poros das membranas celulares. Consequentemente, quantidade significativa de aminoácidos só pode se mover, para dentro ou para fora da membrana, por meio de transporte facilitado ou de transporte ativo, utilizando mecanismos transportadores. A natureza de alguns desses mecanismos ainda não está bem compreendida, mas alguns são discutidos no Capítulo 4.

Limiar Renal para os Aminoácidos. Nos rins, os diferentes aminoácidos podem ser *reabsorvidos* através do epitélio tubular proximal, por *transporte ativo secundário*, que os remove do filtrado glomerular devolvendo-os ao sangue, se eles forem filtrados para os túbulos renais através das membranas glomerulares. Todavia, como é verdade para outros mecanismos ativos de transporte nos túbulos renais, existe um limite superior para a intensidade com que cada tipo de aminoácido pode ser transportado. Por essa razão, quando a concentração de tipo particular de aminoácido fica muito elevada no plasma e no filtrado glomerular, o excesso que não pode ser ativamente reabsorvido é perdido pela urina.

Armazenamento de Aminoácidos como Proteínas nas Células

Após o seu ingresso nas células, os aminoácidos se combinam uns com os outros por ligações peptídicas sob direção do RNA mensageiro celular e do sistema ribossômico, para formar as proteínas celulares. Assim, a concentração de aminoácidos livres no interior da maioria das células, em geral, permanece baixa, e o armazenamento de grande quantidade de aminoácidos livres não ocorre nas células; em vez disso, eles são principalmente estocados sob a forma de proteínas verdadeiras. Mas muitas dessas proteínas intracelulares podem ser rapidamente decompostas novamente em aminoácidos sob a influência das enzimas digestivas lisossômicas intracelulares. Esses aminoácidos podem, então, ser transportados de volta para fora da célula para o sangue. Exceções especiais a esse processo reverso são as proteínas dos cromossomos do núcleo. Essas proteínas estruturais, tais como o colágeno ou as proteínas musculares contráteis, não participam, significativamente, dessa digestão reversa e do transporte de volta ao exterior celular.

Alguns tecidos corporais participam no armazenamento dos aminoácidos, em maior grau do que outros. Por exemplo, o fígado, que é órgão volumoso e que tem sistemas especiais de processamento dos aminoácidos, pode estocar grande quantidade de proteínas, rapidamente intercambiáveis; isso é, de igual modo, verdade em menor grau para os rins e a mucosa intestinal.

Liberação dos Aminoácidos das Células como Meio de Regulação da Concentração Plasmática de

Aminoácidos. Sempre que as concentrações plasmáticas de aminoácidos caírem abaixo dos níveis normais, os que forem necessários são transportados para fora das células, a fim de recompor seu suprimento plasmático. Desse modo, a concentração plasmática de cada tipo de aminoácido é mantida em nível razoavelmente constante. Adiante, veremos que alguns dos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, são capazes de alterar o equilíbrio entre as proteínas teciduais e os aminoácidos circulantes. Por exemplo, o hormônio do crescimento e a insulina aumentam a formação de proteínas teciduais, enquanto os hormônios glicocorticoides adrenocorticais elevam a concentração dos aminoácidos plasmáticos.

Equilíbrio Reversível Entre as Proteínas nas Diferentes Partes do Corpo. Uma vez que no fígado (e, num grau muito menor, em outros tecidos) as proteínas celulares podem ser rapidamente sintetizadas por meio dos aminoácidos plasmáticos e, uma vez que muitas dessas proteínas podem ser degradadas e devolvidas ao plasma quase tão rapidamente, há um constante intercâmbio e equilíbrio entre os aminoácidos plasmáticos e as proteínas lábeis em praticamente todas as células do corpo. Por exemplo, se qualquer tecido em particular necessitar de proteínas, ele poderá sintetizar novas proteínas pelos aminoácidos sanguíneos; por sua vez, os aminoácidos sanguíneos são reabastecidos pela degradação das proteínas em outras células corporais, especialmente pelas células hepáticas. Esses efeitos são em particular perceptíveis com relação à síntese proteica pelas células cancerosas. Essas células costumam ser usuárias prolíficas de aminoácidos; por conseguinte, as proteínas das outras células podem ficar acentuadamente depletadas.

Limite Superior para o Armazenamento de Proteínas. Cada tipo celular particular tem limite superior em relação à quantidade de proteínas que pode armazenar. Depois que todas as células atingirem seus limites, o excesso de aminoácidos ainda em circulação é degradado em outros produtos e utilizado como energia, conforme discutido adiante, ou convertido em gordura ou glicogênio, sendo estocado sob essas formas.

Papéis Funcionais das Proteínas Plasmáticas

Os três principais tipos de proteínas presentes no plasma são *albumina, globulina* e *fibrinogênio*.

A principal função da *albumina* é a de produzir *pressão coloidosmótica* no plasma, o que impede a perda de plasma pelos capilares, como discutido no Capítulo 16.

As *globulinas* realizam várias *funções enzimáticas* no plasma, mas igualmente importantes são as principais responsáveis pela *imunidade* orgânica natural e adquirida, contra os organismos invasores, discutida no Capítulo 35.

O *fibrinogênio* se polimeriza em longos filamentos de fibrina durante a coagulação sanguínea, assim *formando coágulos sanguíneos* que ajudam a reparar os sangramentos no sistema circulatório, discutidos no Capítulo 37.

Formação das Proteínas Plasmáticas. Essencialmente, toda a albumina e o fibrinogênio das proteínas plasmáticas, assim como 50% a 80% das globulinas, são formados no fígado. O restante das globulinas é formado quase inteiramente nos tecidos linfoides. São em sua maior parte as gamaglobulinas, que constituem os anticorpos utilizados no sistema imune.

A intensidade da formação das proteínas plasmáticas pelo fígado pode ser extremamente alta, da ordem de 30 g/dia. Certas condições patológicas causam rápida perda de proteínas plasmáticas; por exemplo, as queimaduras graves que desnudam grandes áreas de superfície cutânea podem provocar a perda de vários litros de plasma, através das áreas expostas a cada dia. Em tais estados, a rápida produção de proteínas plasmáticas pelo fígado é valiosa na prevenção do óbito. Ocasionalmente, a pessoa com doença renal grave perde algo em torno de 20 gramas de proteína plasmática na urina a cada dia, por meses, e ela é de modo contínuo reposta, principalmente pela produção hepática das proteínas requeridas.

Em pessoas com *cirrose hepática*, grandes quantidades de tecido fibroso se desenvolvem entre as células parenquimatosas hepáticas, provocando redução de sua capacidade de sintetizar as proteínas plasmáticas. Como discutido no Capítulo 25, esse fenômeno acarreta redução da pressão coloidosmótica do plasma, que provoca edema generalizado.

As Proteínas Plasmáticas como uma Fonte de Aminoácidos para os Tecidos. Quando os tecidos ficam depletados de proteínas, as proteínas do plasma podem atuar como fonte rápida de reposição. De fato, proteínas plasmáticas inteiras podem ser assimiladas *in toto* pelos macrófagos teciduais, pelo processo de pinocitose; uma vez nessas células, elas são clivadas em aminoácidos que são transportados de volta para o sangue e usadas em todo o organismo para formar as proteínas celulares onde quer que seja necessário. Desse modo, as proteínas plasmáticas funcionam como forma lábil de depósito proteico, representando fonte prontamente disponível de aminoácidos, sempre que um tecido particular o requeira.

O Equilíbrio Reversível Entre as Proteínas Plasmáticas e as Proteínas dos Tecidos. Existe estado de equilíbrio constante, como mostrado na **Figura 70-2**, entre as proteínas plasmáticas, os aminoácidos do plasma e as proteínas teciduais. Estimou-se por estudos com traçadores radioativos que normalmente 400 gramas de proteínas corporais são sintetizados e degradados a cada dia, como parte do estado de fluxo contínuo de aminoácidos, o que demonstra o princípio geral da troca reversível de aminoácidos, entre as diferentes proteínas corporais. Mesmo durante a inanição ou as doenças debilitantes graves, a proporção corporal entre as proteínas teciduais totais e as proteínas plasmáticas totais permanece relativamente constante em cerca de 33:1.

Devido a esse equilíbrio reversível entre as proteínas plasmáticas e as outras proteínas corporais, um dos mais eficazes tratamentos para grave, aguda e generalizada deficiência proteica corporal consiste na transfusão intravenosa de proteínas plasmáticas. Dentro de poucos dias, ou por vezes em horas, os aminoácidos das proteínas administradas são distribuídos para todas as células do corpo, para formar novas proteínas onde forem necessárias.

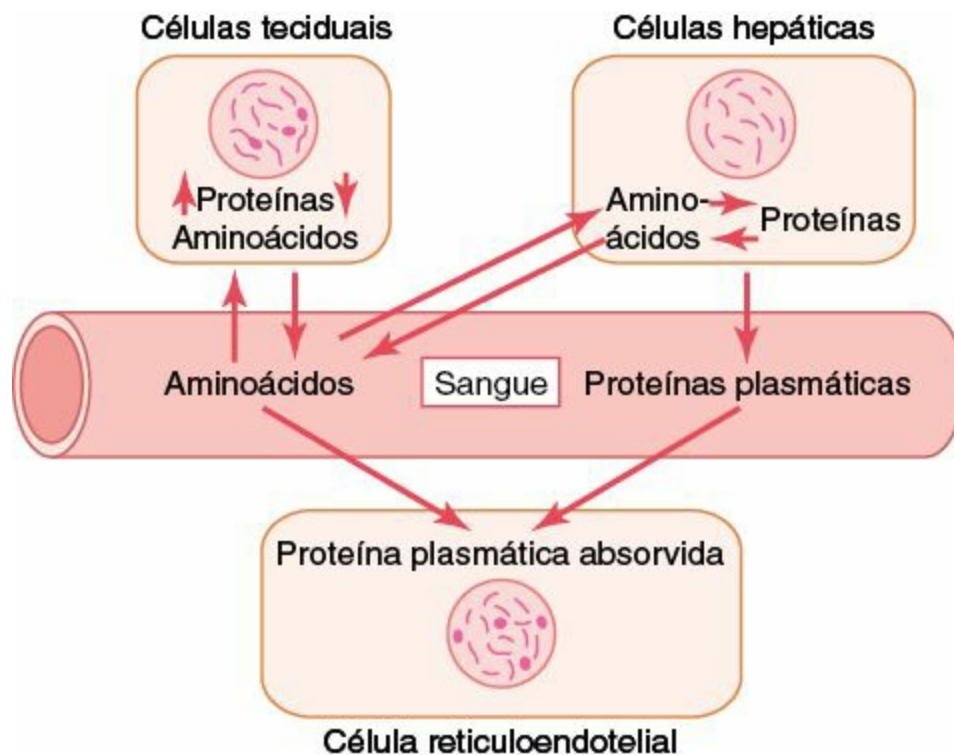



Figura 70-2. Equilíbrio reversível entre as proteínas teciduais, as proteínas plasmáticas e os aminoácidos do plasma.

Aminoácidos Essenciais e não Essenciais. Dez dos aminoácidos normalmente presentes nas proteínas animais podem ser sintetizados pelas células, ao passo que os outros 10 ou não podem ser sintetizados, ou são sintetizados em quantidades excessivamente pequenas para o suprimento das necessidades corporais. Esse segundo grupo de aminoácidos, que não pode ser sintetizado, é chamado *aminoácidos essenciais*. O uso da palavra "essencial" não significa que os outros 10 aminoácidos "não essenciais" não sejam necessários para a formação das proteínas, mas somente que os outros são *não essenciais na dieta*, uma vez que podem ser sintetizados no corpo.

A síntese dos aminoácidos não essenciais depende principalmente da formação dos a-cetoácidos adequados, que são os precursores dos respectivos aminoácidos. Por exemplo, o *ácido pirúvico*, que é formado em grande quantidade durante a quebra glicolítica da glicose, é o cetoácido precursor do aminoácido *alanina*. Então, por processo de *transaminação*, um radical amino é transferido para o a-cetoácido, e o oxigênio ceto é transferido para o doador do radical amino. Essa reação é mostrada na **Figura 70-3**. Observe nessa figura que o radical amino é transferido para o ácido pirúvico de outra substância química, intimamente associada aos aminoácidos — a *glutamina*. Ela está presente nos tecidos em grande quantidade e uma de suas principais funções é a de servir como depósito de radicais amino. Além disso, os radicais amino podem ser transferidos da *asparagina*, do *ácido glutâmico* e do *ácido aspártico*.

A transaminação é promovida por diversas enzimas, dentre as quais se encontram as *aminotransferases*, derivadas da piridoxina, uma das vitaminas B (B_6). Sem essa vitamina, os aminoácidos são sintetizados de modo insuficiente e a formação de proteínas não pode proceder normalmente.

$$\underset{\text{(Glutamina)}}{NH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2-\underset{NH_2}{CH}-COOH} + \underset{\text{(Ácido pirúvico)}}{CH_3-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-COOH} \xrightarrow{\textit{Transaminase}}$$

$$\underset{\text{(Ácido } \alpha\text{-cetoglutâmico)}}{NH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-COOH} + \underset{\text{(Alanina)}}{CH_3-\underset{NH}{C}-COOH}$$

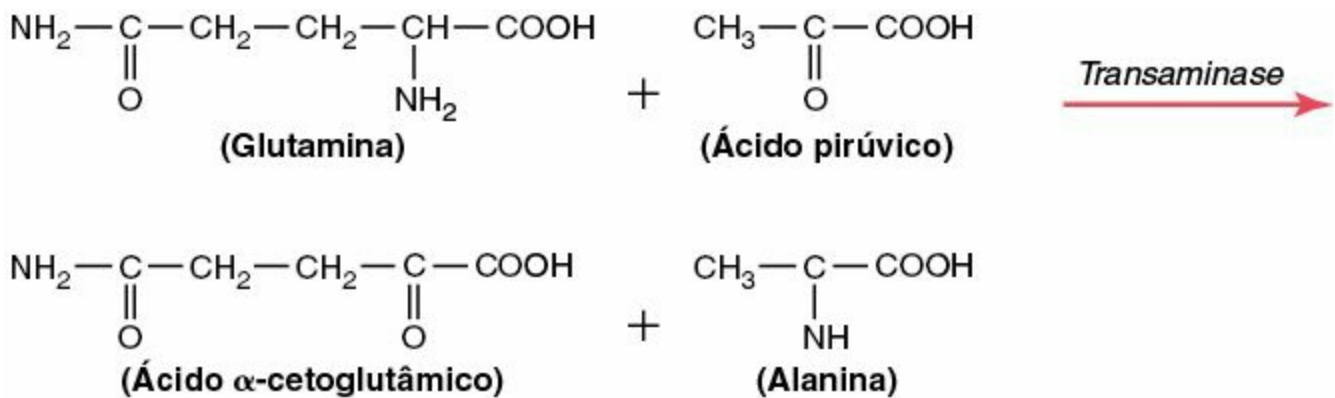
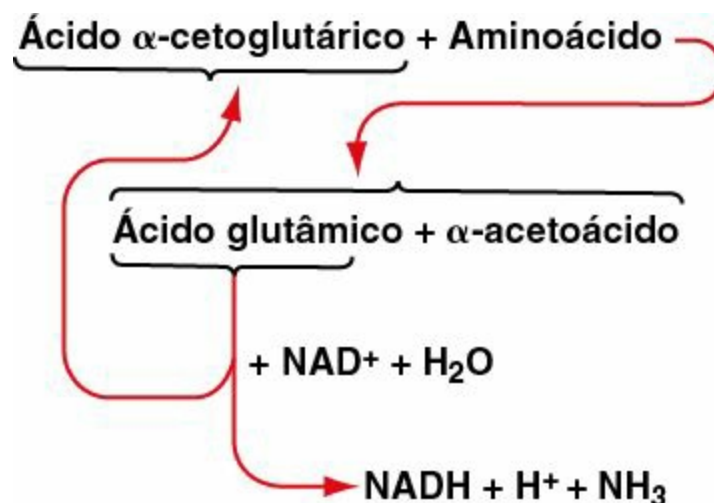



Figura 70-3. Síntese da alanina a partir do ácido pirúvico por transaminação.

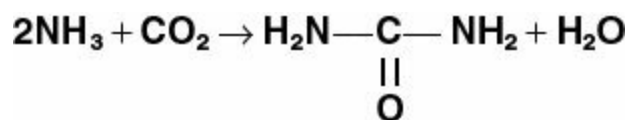
Uso de Proteínas como Energia

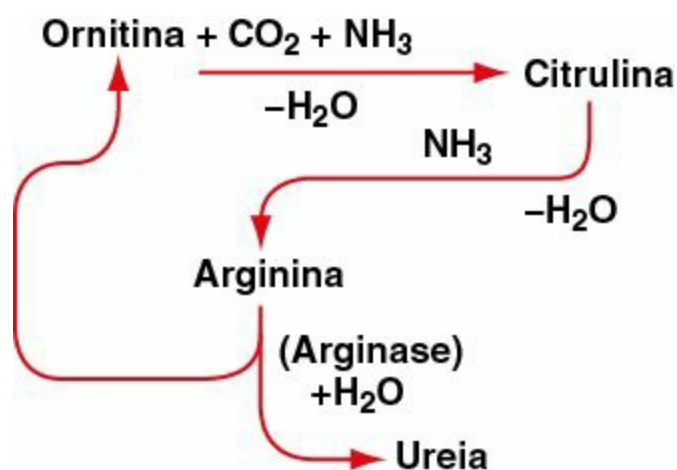
Uma vez que as células tenham estocado proteínas até os seus limites, qualquer aminoácido adicional nos líquidos corporais é degradado e utilizado como energia ou armazenado, em sua maior parte, como gordura ou secundariamente como glicogênio. Essa degradação ocorre quase inteiramente no fígado, iniciando-se com a *desaminação*, que será explicada na seção seguinte.

Desaminação: Remoção de Grupos Amino dos Aminoácidos. A desaminação ocorre principalmente por meio de *transaminação*, o que significa a transferência do grupo amino para alguma substância receptora. Esse processo é o inverso da transaminação, inicialmente explicada, com relação à síntese de aminoácidos.

A maior parte da desaminação ocorre pelo seguinte esquema de transaminação:

Observe, nesse esquema, que o grupo amino do aminoácido é transferido para o ácido a-cetoglutárico, que se transforma então em ácido glutâmico. Em seguida, o ácido glutâmico poderá ainda transferir o grupo amino para outras substâncias ou liberá-lo sob a forma de amônia (NH_3). No processo de perda do grupo amino, o ácido glutâmico mais uma vez se transformará no ácido a-cetoglutárico, de modo que o ciclo possa ser continuamente repetido. Para começar esse processo, o excesso de aminoácidos nas células, especialmente no fígado, induz a ativação de grande quantidade de *aminotransferases*, as enzimas responsáveis pelo início da maioria das desaminações.

Formação de Ureia pelo Fígado. A amônia liberada durante a desaminação dos aminoácidos é removida do sangue, quase inteiramente, por sua conversão em ureia; duas moléculas de amônia e uma molécula de dióxido de carbono se combinam de acordo com a seguinte reação efetiva:

$$2NH_3 + CO_2 \rightarrow H_2N{-}\underset{\underset{O}{\|}}{C}{-}NH_2 + H_2O$$

Essencialmente, toda a ureia formada no corpo humano é sintetizada no fígado. Na ausência do fígado, ou em pessoas com graves doenças hepáticas, a amônia se acumula no sangue. Essa acumulação de amônia é extremamente tóxica, sobretudo para o cérebro, e pode muitas vezes conduzir ao estado denominado *coma hepático*.

Os estágios da formação da ureia são essencialmente os seguintes:

Após sua formação, a ureia se difunde dos hepatócitos para os fluidos corporais, sendo excretada pelos rins.

Oxidação dos Aminoácidos Desaminados. Uma vez que os aminoácidos foram desaminados, os cetoácidos resultantes podem na maioria dos casos ser oxidados a fim de liberar energia para propósitos metabólicos. Essa oxidação normalmente envolve dois processos sucessivos: (1) o cetoácido é transformado em substância química apropriada para poder entrar no ciclo do ácido cítrico; e (2) essa substância é degradada pelo ciclo e utilizada para produção de energia, do mesmo modo como a acetilcoenzima A (acetil-CoA), derivada dos carboidratos e do metabolismo lipídico, é utilizada, como explicado nos Capítulos 68 e 69. Em geral, a quantidade de trifosfato de adenosina formado por grama de proteína que é oxidada, é ligeiramente menor do que a formada por grama de glicose que se oxida.

Gliconeogênese e Cetogênese. Alguns aminoácidos desaminados são semelhantes aos substratos utilizados normalmente pelas células, em especial os hepatócitos, para sintetizar glicose ou ácidos graxos. Por exemplo, a alanina desaminada é o ácido pirúvico. Este pode ser convertido em glicose ou em glicogênio. Alternativamente, ele pode ser convertido em acetil-CoA, que pode então ser polimerizada em ácidos graxos. De igual modo, duas moléculas de acetil-CoA podem se condensar para formar o ácido acetoacético, que é um dos corpos cetônicos, como explicado no Capítulo 69.

A conversão de aminoácidos em glicose ou glicogênio é denominada *gliconeogênese*, e a conversão de aminoácidos em cetoácidos ou em ácidos graxos é conhecida como *cetogênese*. Dos 20 aminoácidos desaminados, 18 possuem estruturas químicas que lhes permitem ser convertidos em glicose e 19 deles podem ser convertidos em ácidos graxos.

Degradação Obrigatória das Proteínas

Quando a pessoa não ingere proteínas, certa proporção das proteínas corporais é degradada em aminoácidos e, então, desaminada e oxidada. Esse processo envolve 20 a 30 gramas de proteína por dia, o que se denomina *perda obrigatória* de proteínas. Portanto, a fim de prevenir a perda efetiva de proteínas corporais, uma pessoa média deve ingerir o mínimo de 20 a 30 gramas de proteína a cada dia; embora essa quantidade dependa de múltiplos fatores, entre eles a massa muscular, a atividade e a idade; para permanecer na margem de segurança, um mínimo de 60 a 75 gramas é em geral recomendado.

As proporções dos diferentes aminoácidos nas proteínas na dieta devem ser aproximadamente as mesmas dos tecidos corporais, caso toda a proteína da dieta se destine para completa utilização de modo a formar novas proteínas nos tecidos. Se algum tipo particular de aminoácido essencial estiver em baixa concentração, os outros se tornam inutilizáveis, uma vez que as células ou sintetizam proteínas completas, ou nenhuma proteína, como explicado no Capítulo 3 em relação à síntese proteica. Os aminoácidos inutilizáveis são desaminados e oxidados. A proteína que tenha a proporção de aminoácidos diferente da média das proteínas corporais é denominada *proteína parcial* ou *proteína incompleta*, e essa proteína é menos valiosa para a nutrição do que uma *proteína completa*.

O Efeito do Jejum Extremo sobre a Degradação Proteica. Exceto pelos 20 a 30 gramas de degradação proteica obrigatória diária, o corpo usa quase inteiramente carboidratos ou gorduras como fonte energética, enquanto estiverem disponíveis. Todavia, após várias semanas de jejum, quando as quantidades de carboidratos e gorduras armazenados começam a se esgotar, os aminoácidos do sangue são rapidamente desaminados e oxidados para geração de energia. Desse ponto em diante, as proteínas dos tecidos se degradam rapidamente — em torno de 125 gramas a cada dia — e, como resultado, as funções celulares se deterioram de forma precipitada. Uma vez que a utilização dos carboidratos e das gorduras como matriz energética ocorre normalmente em preferência à utilização das proteínas, eles são denominados *poupadores de proteína*.

Regulação Hormonal do Metabolismo Proteico

O Hormônio do Crescimento Aumenta a Síntese das Proteínas Celulares. O hormônio do crescimento provoca aumento das proteínas teciduais. O mecanismo preciso pelo qual isso ocorre não é conhecido, mas acredita-se que resulte em sua maior parte de transporte aumentado de aminoácidos, através das membranas celulares, da aceleração da transcrição do DNA e do RNA e dos processos de tradução para a síntese proteica, ou da diminuição da oxidação de proteínas teciduais.

A Insulina É Necessária para a Síntese Proteica. A completa falta de insulina reduz a síntese proteica a quase zero. A insulina acelera o transporte de alguns aminoácidos para as células, o que poderia se constituir no estímulo à síntese proteica. Além disso, a insulina reduz a degradação de proteínas e aumenta a disponibilidade de glicose para as células, de modo que a necessidade de aminoácidos como fonte energética seja correspondentemente reduzida.

Os Glicocorticoides Aumentam a Degradação da Maior Parte das Proteínas Teciduais. Os glicocorticoides secretados pelo córtex adrenal *reduzem* a quantidade de proteínas, na *maior parte* dos tecidos, enquanto aumentam a concentração dos aminoácidos no plasma, assim como aumentam *as proteínas hepáticas e as plasmáticas*. Acredita-se que os glicocorticoides atuem aumentando a degradação das proteínas extra-hepáticas, gerando assim quantidades aumentadas de aminoácidos disponíveis nos fluidos corporais. Isso supostamente permite ao fígado sintetizar maior quantidade de proteínas celulares hepáticas e plasmáticas.

A Testosterona Aumenta a Deposição Proteica nos Tecidos. A testosterona, o hormônio sexual masculino,

provoca deposição proteica aumentada nos tecidos por todo o organismo, em especial as proteínas contráteis dos músculos (30% a 50% de aumento). O mecanismo desse efeito é desconhecido, mas é definitivamente diferente daquele do hormônio do crescimento do seguinte modo: o hormônio do crescimento faz com que os tecidos continuem a crescer, quase indefinidamente, enquanto a testosterona faz com que os músculos e, em grau muito menor, alguns tecidos proteicos aumentem apenas por alguns meses. Uma vez que os músculos e outros tecidos proteicos tiverem alcançado um máximo, a despeito da administração continuada de testosterona, a deposição adicional de proteína cessa.

Estrogênio. O estrogênio, o principal hormônio sexual feminino, também provoca alguma deposição proteica, embora o efeito do estrogênio seja muito menor que o da testosterona.

A Tiroxina Aumenta o Metabolismo das Células. A tiroxina afeta indiretamente o metabolismo proteico ao aumentar o metabolismo das células. Se os carboidratos e as gorduras forem insuficientemente disponíveis para a produção de energia, a tiroxina provoca rápida degradação das proteínas e as utiliza como energia. Contrariamente, se quantidades adequadas de carboidratos e gorduras estiverem disponíveis, e aminoácidos em excesso também forem encontrados no líquido extracelular, a tiroxina pode de fato aumentar a síntese proteica. Nos animais ou em seres humanos em crescimento, a deficiência de tiroxina provoca grande inibição do crescimento devido à falha da síntese proteica. Essencialmente, acredita-se que a tiroxina tenha poucos efeitos específicos sobre o metabolismo proteico, mas tenha importante efeito geral pelo aumento da intensidade das reações proteicas normais, tanto anabólicas quanto catabólicas.

Bibliografia

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Deutz NE, Wolfe RR: Is there a maximal anabolic response to protein intake with a meal? Clin Nutr 32:309, 2013.

Deves R, Boyd CA: Transporters for cationic amino acids in animal cells: discovery, structure, and function. Physiol Rev 78:487, 1998.

Dodd KM, Tee AR: Leucine and mTORC1: a complex relationship. Am J Physiol Endocrinol Metab 302:E1329, 2012.

Finn PF, Dice JF: Proteolytic and lipolytic responses to starvation. Nutrition 22:830, 2006.

Hawley JA, Burke LM, Phillips SM, Spriet LL: Nutritional modulation of training-induced skeletal muscle adaptations. J Appl Physiol 110:834, 2011.

Mann GE, Yudilevich DL, Sobrevia L: Regulation of amino acid and glucose transporters in endothelial and smooth muscle cells. Physiol Rev 83:183, 2003.

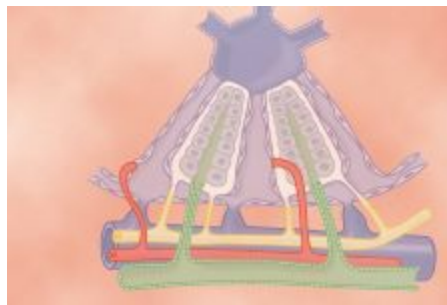
Phillips SM: Considerations for protein supplementation in warfighters. J Nutr 143:1838S, 2013.

Schakman O, Kalista S, Barbé C, et al: Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. Int J Biochem Cell Biol 45:2163, 2013.

Tavernarakis N: Ageing and the regulation of protein synthesis: a balancing act? Trends Cell Biol 18:228, 2008.

Taylor PM: Role of amino acid transporters in amino acid sensing. Am J Clin Nutr 99:223S, 2014.

Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

Wolfe RR, Miller SL, Miller KB: Optimal protein intake in the elderly. Clin Nutr 27:675, 2008.

CAPÍTULO 71

O Fígado como Órgão

Embora seja órgão discreto, o fígado desempenha muitas funções inter-relacionadas. Isso se torna especialmente evidente nas anomalias hepáticas, uma vez que muitas de suas funções são perturbadas de forma simultânea. Este Capítulo resume as diferentes funções hepáticas, incluindo (1) filtração e armazenagem de sangue; (2) metabolismo dos carboidratos, proteínas, gorduras, hormônios e produtos químicos estranhos; (3) formação de bile; (4) armazenamento de vitaminas e de ferro; (5) formação de fatores de coagulação.

Anatomia e Fisiologia do Fígado

O fígado é o maior órgão do corpo, contribuindo com cerca de 2% do peso corporal total, ou algo em torno de 1,5 kg na pessoa adulta. Sua unidade funcional básica é o *lóbulo hepático*, que é uma estrutura cilíndrica com alguns milímetros de comprimento e 0,8 a 2 milímetros de diâmetro. O fígado humano contém 50.000 a 100.000 lóbulos individuais.

O lóbulo hepático, mostrado em corte na Figura 71-1, é construído em torno de uma *veia central* que drena para as veias hepáticas e, daí, para a veia cava. O próprio lóbulo é composto principalmente por diversas *placas celulares* (duas das quais são mostradas na Figura 71-1) que se irradiam a partir da veia central como os raios de uma roda. Cada placa hepática, em geral, tem a espessura de duas células e, entre as células adjacentes, situam-se os pequenos *canalículos biliares*, que drenam para os *ductos biliares*, nos septos fibrosos os quais separam os lóbulos hepáticos adjacentes.

Nos septos existem pequenas *vênulas portais* que recebem seu sangue, principalmente do efluxo do trato gastrointestinal, por meio da veia porta. A partir dessas vênulas, o sangue flui para os *sinusoides hepáticos*, lisos e ramificados, que existem entre as placas hepáticas, e daí para a veia central. Desse modo, as células hepáticas estão continuamente expostas ao fluxo venoso porta.

As *arteríolas hepáticas* estão igualmente presentes no septo interlobular. Essas arteríolas fornecem sangue arterial para os tecidos septais, entre os lóbulos adjacentes, e muitas das pequenas arteríolas também drenam, diretamente, para os sinusoides hepáticos, mais frequentemente, drenando para os localizados a cerca de um

terço da distância do septo interlobular, conforme mostrado na Figura 71-1.

Além dos hepatócitos, os sinusoides venosos são revestidos por dois outros tipos de células: (1) as *células endoteliais* típicas; e (2) as grandes *células de Kupffer* (também denominadas *células reticuloendoteliais*), que são macrófagos residentes que revestem os sinusoides e são capazes de fagocitar bactérias e outras matérias estranhas no sangue dos sinusoides hepáticos.

O revestimento endotelial dos sinusoides tem poros extremamente grandes, alguns deles com quase 1 micrômetro de diâmetro. Abaixo desse revestimento, situados entre as células endoteliais e as hepáticas, existem estreitos espaços teciduais denominados *espaços de Disse*, também conhecidos como *espaços perissinusoidais*. Os milhões de espaços de Disse se conectam aos vasos linfáticos nos septos interlobulares. Por isso, o excesso de líquido, nesses espaços é removido pelos linfáticos. Devido aos grandes poros no endotélio, as substâncias do plasma se movimentam, livremente, para os espaços de Disse. Da mesma forma, grandes porções de proteína plasmática se difundem livremente para esses espaços.

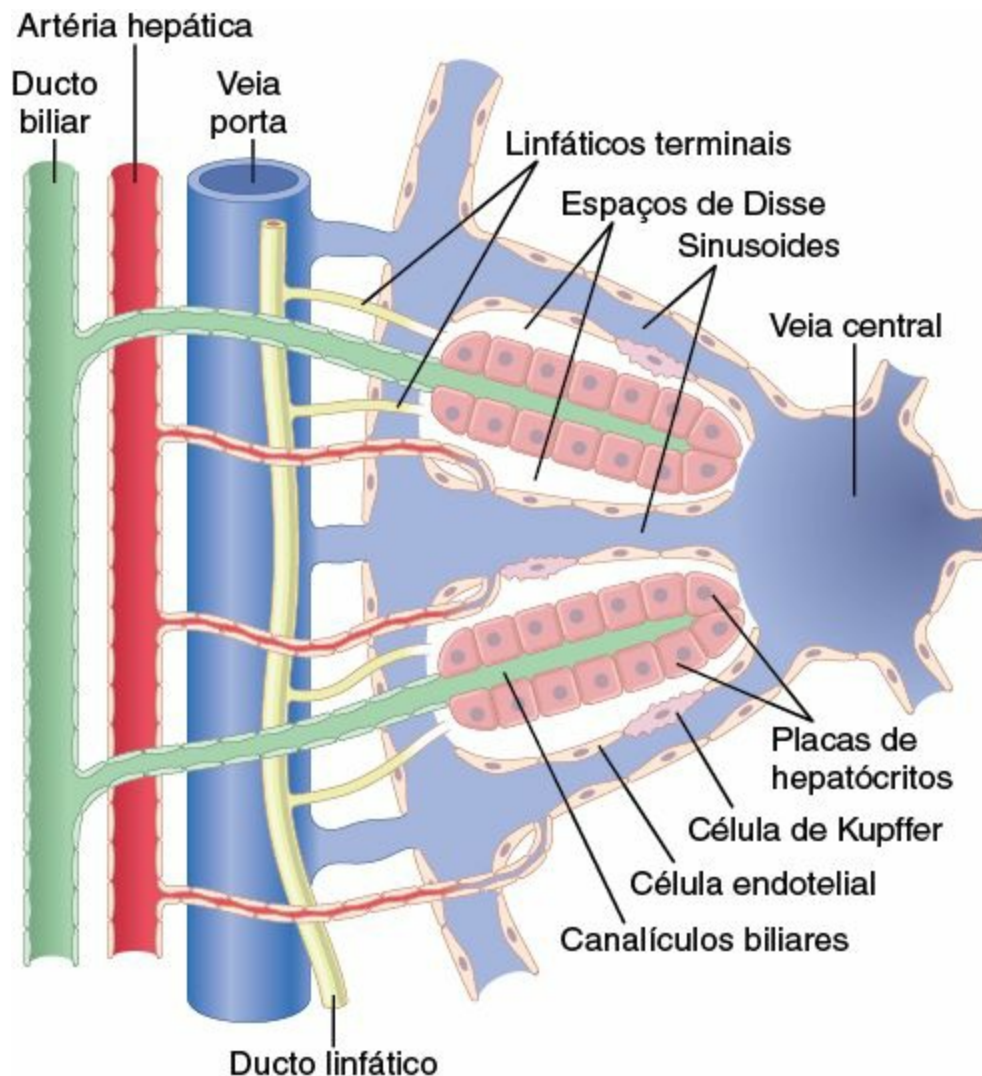



Figura 71-1. Estrutura básica do lóbulo hepático mostrando as placas celulares, os vasos sanguíneos, o sistema coletor da bile e o sistema do fluxo linfático, composto pelos espaços de Disse e pelos linfáticos interlobulares. *(Modificada de Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)*

Os Sistemas Vascular e Linfático do Fígado

A função do sistema vascular hepático é discutida no Capítulo 15 em conexão com as veias portas, podendo ser resumida como se segue.

O Fluxo Sanguíneo Através do Fígado a Partir da Veia Porta e da Artéria Hepática

O Fígado Apresenta Elevado Fluxo Sanguíneo e Baixa Resistência Vascular. Cerca de 1.050 mililitros de sangue fluem da veia porta para os sinusoides hepáticos a cada minuto, e 300 mililitros adicionais fluem para os sinusoides da artéria hepática, a média total variando em torno de 1.350 mL/min, o que equivale a 27% do débito cardíaco de repouso.

A pressão na veia porta, na sua entrada no fígado, varia em torno de 9 mmHg, e a pressão na veia hepática do fígado para a veia cava normalmente tem como média aproximada 0 mmHg. Essa pequena diferença de pressão de apenas 9 mmHg, mostra que a resistência ao fluxo sanguíneo pelos sinusoides hepáticos costuma ser muito baixa, especialmente quando se considera que cerca de 1.350 mililitros de sangue fluem por essa via a cada minuto.

A Cirrose Hepática Aumenta Bastante a Resistência ao Fluxo Sanguíneo. Quando as células parenquimatosas hepáticas são destruídas, elas são substituídas por tecido fibroso, que eventualmente, se contrai em torno dos vasos sanguíneos, impedindo, assim, de forma muito intensa, o fluxo de sangue porta pelo fígado. Esse processo patológico é conhecido como *cirrose hepática*. Ele resulta mais comumente do alcoolismo crônico ou por excesso de acúmulo de gordura no fígado e subsequente inflamação hepática, condição chamada *esteato-hepatite não alcoólica* ou *NASH*. Forma menos grave de acúmulo de gordura e inflamação do fígado, a *doença hepática gordurosa não alcoólica* (NAFLD) é a causa mais comum de distúrbio hepático em muitos países industrializados, incluindo os Estados Unidos, e está, em geral, associada à obesidade e ao diabetes tipo II.

A cirrose pode também ser consequente à ingestão de venenos, tal como o tetracloreto de carbono; as doenças virais, tais como a hepatite infecciosa, obstrução e processos infecciosos nos ductos biliares.

O sistema porta também é ocasionalmente bloqueado por grande coágulo que se desenvolva na veia porta ou em seus ramos principais. Quando o sistema é repentinamente bloqueado, o retorno do sangue dos intestinos e do baço pelo sistema de fluxo sanguíneo hepatoporta para a circulação sistêmica é muito impedido, gerando *hipertensão porta* e elevando a pressão capilar na parede intestinal para 15 a 20 mmHg acima do normal. O paciente pode falecer em poucas horas, devido à excessiva perda de líquidos dos capilares para o interior do lúmen e paredes dos intestinos.

O Fígado Funciona como Reservatório de Sangue

Uma vez que o fígado é órgão expansível, grande quantidade de sangue pode ser armazenada em seus vasos sanguíneos. Seu volume sanguíneo normal, incluindo o das veias e o dos sinusoides hepáticos, é de cerca de 450 mililitros ou quase 10% do volume sanguíneo corporal total. Quando a alta pressão no átrio provoca pressão retrógrada sobre o fígado, este se expande e 0,5 a 1 litro de sangue extra é ocasionalmente armazenado nas veias e sinusoides hepáticos. Esse armazenamento de sangue adicional ocorre em particular nos casos de insuficiência cardíaca com congestão periférica, discutida no Capítulo 22. Portanto, o fígado é, na realidade, grande órgão venoso expansível, capaz de atuar como importante reservatório de sangue, nos momentos de excesso de volume sanguíneo, e apto a fornecer sangue extra, em tempos de volume sanguíneo diminuído.

O Fígado Tem Fluxo Linfático Muito Alto

Uma vez que os poros nos sinusoides hepáticos são muito permeáveis em comparação aos capilares em outros tecidos, permitindo a fácil passagem de líquidos e de proteínas para os espaços de Disse, a drenagem linfática do fígado, normalmente, tem concentração proteica de cerca de 6 g/dL, que é pouco menor se comparada à concentração proteica do plasma. De igual modo, a alta permeabilidade do epitélio dos sinusoides hepáticos permite a formação de grande quantidade de linfa. Assim, cerca da metade de toda a linfa formada no corpo em condições de repouso é proveniente do fígado.

Elevadas Pressões Vasculares Hepáticas Podem Provocar a Transudação de Líquidos para a Cavidade Abdominal a Partir dos Capilares Hepáticos e Portais — Ascite. Quando a pressão nas veias hepáticas se eleva por apenas 3 a 7 mmHg acima do normal, um volume excessivo de líquido começa a transudar para a linfa

e a extravasar através da superfície exterior da cápsula hepática diretamente para a cavidade abdominal. Esse líquido é quase plasma puro, contendo cerca de 80% a 90% da quantidade de proteínas do plasma normal. Pressões na veia cava de 10 a 15 mmHg aumentam o fluxo linfático hepático por até 20 vezes o normal, e o "suor" da superfície do fígado pode ser tão grande que origina grande quantidade de líquido livre na cavidade abdominal, o que se denomina *ascite*. O bloqueio do fluxo porta pelo fígado, também provoca altas pressões capilares em todo o sistema vascular porta do trato gastrointestinal, resultando em edema da parede do intestino e transudação de líquido, por meio da serosa intestinal, para a cavidade abdominal. Isso também pode provocar ascite.

Regulação da Massa Hepática — Regeneração

O fígado tem extraordinária capacidade de se restaurar após perda significativa de tecido hepático tanto por hepatectomia parcial, como por lesão hepática aguda, desde que a lesão não seja complicada por infecção virótica ou inflamatória. A hepatectomia parcial, na qual até 70% do fígado são removidos, faz com que os lobos remanescentes aumentem e restituam o fígado a seu tamanho original. Essa regeneração é extraordinariamente rápida, requerendo apenas 5 a 7 dias em ratos. Estima-se que, durante a regeneração hepática, os hepatócitos se repliquem uma ou duas vezes e que, depois que o tamanho e volume hepáticos normais tenham sido atingidos, os hepatócitos revertam a seu estado de repouso.

O controle dessa rápida regeneração hepática ainda é mal compreendido, mas o *fator de crescimento dos hepatócitos (HGF)* parece constituir fator importante causador da divisão e crescimento das células hepáticas. O HGF é produzido pelas células mesenquimais no fígado e em outros tecidos, mas não pelos hepatócitos. Os níveis sanguíneos de HGF se elevam por mais de 20 vezes, após hepatectomia parcial, mas normalmente as respostas mitogênicas só são encontradas no fígado após essas cirurgias, sugerindo que o HGF só possa ser ativado no órgão afetado. Outros fatores de crescimento, especialmente o *fator de crescimento epidérmico* e as citocinas, tais como o *fator de necrose tumoral* e a *interleucina-6*, também podem estar envolvidos na estimulação da regeneração das células hepáticas.

Depois que o fígado volta a seu tamanho original, o processo de divisão celular hepática é terminado. Novamente, os fatores envolvidos não são bem compreendidos, conquanto o *fator de crescimento transformante* b, citocina secretada pelas células hepáticas, seja potente inibidor da proliferação celular hepática e tenha sido sugerido como o principal terminador da regeneração hepática.

Experimentos fisiológicos indicam que o crescimento hepático é intimamente regulado por algum sinal desconhecido relacionado ao tamanho corporal, de modo a ser mantida proporção ideal para o funcionamento metabólico entre o peso corporal e o hepático. Todavia, nas doenças hepáticas com fibrose, inflamação ou infecções viróticas, o processo regenerativo do fígado fica seriamente comprometido e a função hepática se deteriora.

O Sistema Macrofágico Hepático Cumpre uma Função de Depuração do Sangue

O sangue que flui pelos capilares intestinais recolhe muitas bactérias dos intestinos. De fato, amostra de sangue colhida das veias porta antes de sua entrada no fígado, quando cultivada, quase sempre apresentará crescimento de bacilos colônicos, enquanto o crescimento de bacilos do cólon a partir do sangue da circulação sistêmica é extremamente raro.

Filmagens especiais com alta velocidade da ação das células de Kupffer, os grandes macrófagos fagocíticos que revestem os sinusoides venosos hepáticos, demonstraram que essas células limpam eficientemente o sangue, à medida que ele passa pelos sinusoides; quando a bactéria entra em contato momentâneo com a célula de Kupffer, em menos de 0,01 segundo ela passa para o seu interior através da membrana celular, permanecendo aí alojada até que seja digerida. Provavelmente, menos de 1% das bactérias que entram no sangue porta, vindo dos intestinos, consegue passar através do fígado para a circulação sistêmica.

Funções Metabólicas do Fígado

O fígado é grande grupamento celular quimicamente reativo, com elevado metabolismo. Essas células compartilham substratos e energia, processam e sintetizam múltiplas substâncias que são transportadas para outras áreas do corpo e realizam miríade de outras funções metabólicas. Por essas razões, parte importante da disciplina de bioquímica é dedicada às reações metabólicas do fígado. Neste Capítulo, resumiremos as funções metabólicas que são especialmente importantes para a compreensão da fisiologia integrada do corpo.

Metabolismo dos Carboidratos

No metabolismo dos carboidratos, o fígado desempenha as seguintes funções, como resumido no Capítulo 68:

1. Armazenamento de grandes quantidades de glicogênio.
2. Conversão da galactose e da frutose em glicose.
3. Gliconeogênese.
4. Formação de muitos compostos químicos, a partir de produtos intermediários do metabolismo dos carboidratos.

O fígado é especialmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea. O armazenamento do glicogênio permite ao fígado remover o excesso de glicose do sangue, armazená-la e então, devolvê-la ao sangue, quando a concentração da glicose sanguínea começar a baixar muito, processo conhecido como *função de tampão da glicose* do fígado. Em pessoas com função hepática precária, a concentração da glicose sanguínea, após refeição rica em carboidratos, pode aumentar por duas a três vezes a mais do que em pessoas com a função hepática normal.

A *gliconeogênese* hepática é igualmente importante na manutenção da concentração normal da glicose sanguínea, porque a gliconeogênese só ocorre de modo considerável quando a concentração de glicose cai abaixo da normal. Nesse caso, grande quantidade de aminoácidos e de glicerol dos triglicerídeos é convertida em glicose, auxiliando, desse modo, a manter a concentração glicêmica relativamente normal.

Metabolismo de Gorduras

Embora a maioria das células corporais metabolize gordura, certos aspectos do metabolismo lipídico ocorrem, em sua maior parte, no fígado. No metabolismo lipídico, o fígado realiza as seguintes funções específicas, resumidas do Capítulo 69:

1. Oxidação dos ácidos graxos para suprir energia para outras funções corporais.
2. Síntese de grandes quantidades de colesterol, fosfolipídios e da maior parte das lipoproteínas.
3. Síntese de gordura, a partir das proteínas e carboidratos.

Para obter energia dos lipídios neutros, a gordura é primeiramente dividida em glicerol e ácidos graxos; então os ácidos graxos são divididos por b-*oxidação*, em radicais acetil de dois carbonos que formam a *acetilcoenzima A* (acetil-CoA). Esta pode entrar no ciclo do ácido cítrico e ser oxidada para liberar tremendas quantidades de energia. A b-oxidação pode ocorrer em todas as células do corpo, mas acontece com rapidez especial nas células hepáticas. O próprio fígado não pode utilizar toda a acetil-CoA que é formada; em vez disso, ela é convertida pela condensação de duas moléculas de acetil-CoA, em *ácido acetoacético*, ácido muito solúvel que passa das células hepáticas para o líquido extracelular, sendo então transportado para o corpo para ser absorvido por outros tecidos. Esses tecidos reconvertem o ácido acetoacético a acetil-CoA e, então, oxidam-na do modo usual. Desse modo, o fígado é responsável pela maior parte do metabolismo lipídico.

Cerca de 80% do colesterol sintetizado no fígado é convertido em sais biliares, que são secretados na bile; o restante é transportado nas lipoproteínas e carreado pelo sangue para as células dos tecidos por todo o corpo. Os fosfolipídios também são sintetizados no fígado e transportados, na maior parte, nas lipoproteínas. Tanto o colesterol quanto os fosfolipídios são utilizados pelas células para formar membranas, estruturas intracelulares e múltiplas substâncias químicas, importantes para a função celular.

Quase toda a síntese corporal de lipídios dos carboidratos e das proteínas também ocorre no fígado. Depois que a gordura é sintetizada no fígado, ela é transportada nas lipoproteínas para o tecido adiposo de modo a ser armazenada.

Metabolismo de Proteínas

O corpo não pode dispensar a contribuição hepática ao metabolismo proteico, por mais do que uns poucos dias, sem que lhe sobrevenha a morte. As funções hepáticas mais importantes, no metabolismo proteico, resumidas no Capítulo 70, são as seguintes:

1. Desaminação dos aminoácidos.

2. Formação de ureia para remoção da amônia dos líquidos corporais.

3. Formação das proteínas plasmáticas.

4. Interconversões entre os diversos aminoácidos e síntese de outros compostos a partir deles.

A desaminação dos aminoácidos é necessária antes que possam ser usados como energia ou convertidos em carboidratos ou lipídios. Pequena parcela da desaminação pode ocorrer em outros tecidos corporais, especialmente nos rins, mas essa é muito menos importante do que a desaminação dos aminoácidos pelo fígado.

A formação hepática de ureia remove a amônia dos líquidos corporais. Grande quantidade de amônia é formada pelo processo de desaminação e quantidades adicionais são continuamente formadas nos intestinos por bactérias, sendo então absorvidas para o sangue. Por conseguinte, se o fígado não formar a ureia, a concentração plasmática da amônia se elevará rapidamente, resultando em *coma hepático* e morte. De fato, mesmo grande diminuição do fluxo sanguíneo pelo fígado — como ocorre ocasionalmente, quando uma derivação (*shunt*) se desenvolve entre as veias porta e cava — pode provocar excesso de amônia no sangue, condição extremamente tóxica.

Essencialmente, todas as proteínas plasmáticas, com exceção de parte das gamaglobulinas, são formadas pelas células hepáticas, o que representa cerca de 90% de todas as proteínas plasmáticas. As gamaglobulinas restantes são anticorpos formados principalmente pelos plasmócitos no tecido linfático do corpo. O fígado pode formar proteínas plasmáticas na intensidade máxima de 15 a 50 g/dia. Portanto, mesmo que cerca da metade das proteínas plasmáticas seja perdida pelo organismo, elas podem ser repostas em 1 ou 2 semanas.

A depleção das proteínas do plasma provoca rápida mitose dos hepatócitos e crescimento do fígado para maior tamanho; esses efeitos estão associados à rápida produção de proteínas plasmáticas, até que sua concentração no plasma retorne ao normal. Na doença hepática crônica (p. ex., cirrose), as proteínas do plasma, tais como a albumina, podem cair a níveis muito baixos, produzindo edema generalizado e ascite, conforme explicado no Capítulo 30.

Dentre as funções mais importantes do fígado, encontra-se a capacidade de sintetizar certos aminoácidos, assim como outros compostos químicos importantes a partir dos aminoácidos. Por exemplo, os denominados aminoácidos não essenciais podem ser sintetizados pelo fígado. Para realizar esta função, primeiro um cetoácido com a mesma composição química (exceto pelo oxigênio ceto) do aminoácido a ser formado é sintetizado. Então, o radical amina é transferido por meio de diversos estágios de *transaminação*, de aminoácido disponível ao cetoácido, para tomar o lugar do oxigênio ceto.

Outras Funções Metabólicas do Fígado

O Fígado É um Local de Armazenamento de Vitaminas. O fígado tem propensão particular para armazenar vitaminas, tendo sido por muito tempo reconhecido como excelente fonte de determinadas vitaminas no tratamento de pacientes. A vitamina armazenada no fígado em maior quantidade é a vitamina A, mas grande quantidade das vitaminas D e B_{12} normalmente também são armazenadas. Podem ser estocadas quantidades de vitamina A suficientes para impedir a sua deficiência por período de até 10 meses. A vitamina D pode ser

armazenada em quantidade suficiente para prevenir sua deficiência por 3 a 4 meses, e a vitamina B_{12} pode ser acumulada para durar pelo menos 1 ano e, possivelmente, vários anos.

O Fígado Armazena Ferro na forma de Ferritina. Excetuando-se o ferro da hemoglobina sanguínea, sem dúvida, a maior proporção de ferro no corpo é armazenada no fígado sob a forma de *ferritina*. As células hepáticas contêm grande quantidade da proteína denominada *apoferritina,* que é capaz de se combinar, reversivelmente, com o ferro. Como comsequência, quando o ferro se encontra disponível nos líquidos corporais em quantidades extras, ele se combina com a apoferritina para formar ferritina armazenada sob essa forma nas células hepáticas, até que se torne necessária em alguma outra parte. Quando o ferro nos líquidos corporais circulantes atinge nível baixo, a ferritina libera o seu ferro. Consequentemente, o sistema hepático da apoferritina atua como *tampão do ferro sanguíneo*, assim como meio de armazenamento de ferro. Outras funções do fígado relacionadas com o metabolismo do ferro e com a formação das hemácias são consideradas no Capítulo 33.

O Fígado Forma Substâncias Sanguíneas Utilizadas na Coagulação. As substâncias usadas no processo de coagulação, formadas no fígado, incluem *fibrinogênio, protrombina, globulina aceleradora, Fator VII* e vários outros fatores importantes. A vitamina K é exigida pelo processo metabólico hepático para a formação de algumas dessas substâncias, especialmente a protrombina e os Fatores VII, IX e X. Na ausência de vitamina K, as concentrações de todas essas substâncias ficam muito reduzidas, quase impedindo a coagulação sanguínea.

O Fígado Remove ou Excreta Fármacos, Hormônios e Outras Substâncias. O meio químico ativo do fígado é bem conhecido por sua capacidade de destoxificar ou excretar na bile diversos fármacos, incluindo sulfonamidas, penicilina, ampicilina e eritromicina.

De modo semelhante, diversos hormônios secretados pelas glândulas endócrinas, são quimicamente alterados ou excretados pelo fígado, incluindo a tiroxina e essencialmente todos os hormônios esteroides, tais como estrogênio, cortisol e aldosterona. A lesão hepática pode levar ao excesso de acúmulo de um ou mais desses hormônios nos líquidos corporais, provocando então, hiperatividade dos sistemas hormonais.

Por fim, uma das principais vias de excreção do cálcio do corpo é a secreção pelo fígado pela bile, que então passa para o intestino, sendo perdido nas fezes.

Dosagem da Bilirrubina Biliar como uma Ferramenta de Diagnóstico Clínico

A formação da bile pelo fígado e a função dos sais biliares nos processos absortivos do trato intestinal são discutidas nos Capítulos 65 e 66. Além disso, muitas substâncias são excretadas na bile e, então, eliminadas nas fezes. Uma dessas substâncias é o pigmento verde-amarelado *bilirrubina*. Ela é importante produto final da degradação da hemoglobina, como assinalado no Capítulo 33. Todavia, ela também representa *instrumento extremamente valioso, para diagnosticar as doenças hemolíticas e diversos tipos de doenças hepáticas*. Portanto, tendo como referência a Figura 71-2, passamos à explicação.

Resumidamente, quando as hemácias tiverem completado seu tempo de vida (em média, 120 dias), ficando muito frágeis para existirem no sistema circulatório, suas membranas celulares se rompem e a hemoglobina liberada é fagocitada pelos macrófagos teciduais (também denominado *sistema reticuloendotelial*) por todo o corpo. A hemoglobina é primeiro cindida em *globina* e *heme*, sendo o anel do grupo heme aberto para fornecer (1) ferro livre que é transportado no sangue pela ferritina; e (2) cadeia reta de quatro núcleos pirrólicos, que constituem o substrato, a partir do qual a bilirrubina será eventualmente formada. A primeira substância formada é a *biliverdina,* mas esta substância é rapidamente reduzida à *bilirrubina livre*, também chamada *bilirrubina não conjugada* que é gradualmente liberada dos macrófagos para o plasma. A bilirrubina livre se liga de imediato e fortemente à albumina plasmática, sendo transportada nessa combinação por todo o sangue e líquidos intersticiais.

Em questão de horas, a bilirrubina não conjugada é absorvida através das membranas celulares dos hepatócitos. Ao passar para seu interior, ela é liberada da albumina plasmática e, logo depois, cerca de 80% serão conjugados ao ácido glicurônico para formar *glicuronídeo de bilirrubina*, cerca de 10% se unirão ao sulfato para

formar *sulfato de bilirrubina*, e em torno de 10% se associarão à diversidade de outras substâncias. Sob essas formas, a bilirrubina é excretada dos hepatócitos, processo de transporte ativo, para os canalículos biliares e daí para os intestinos.

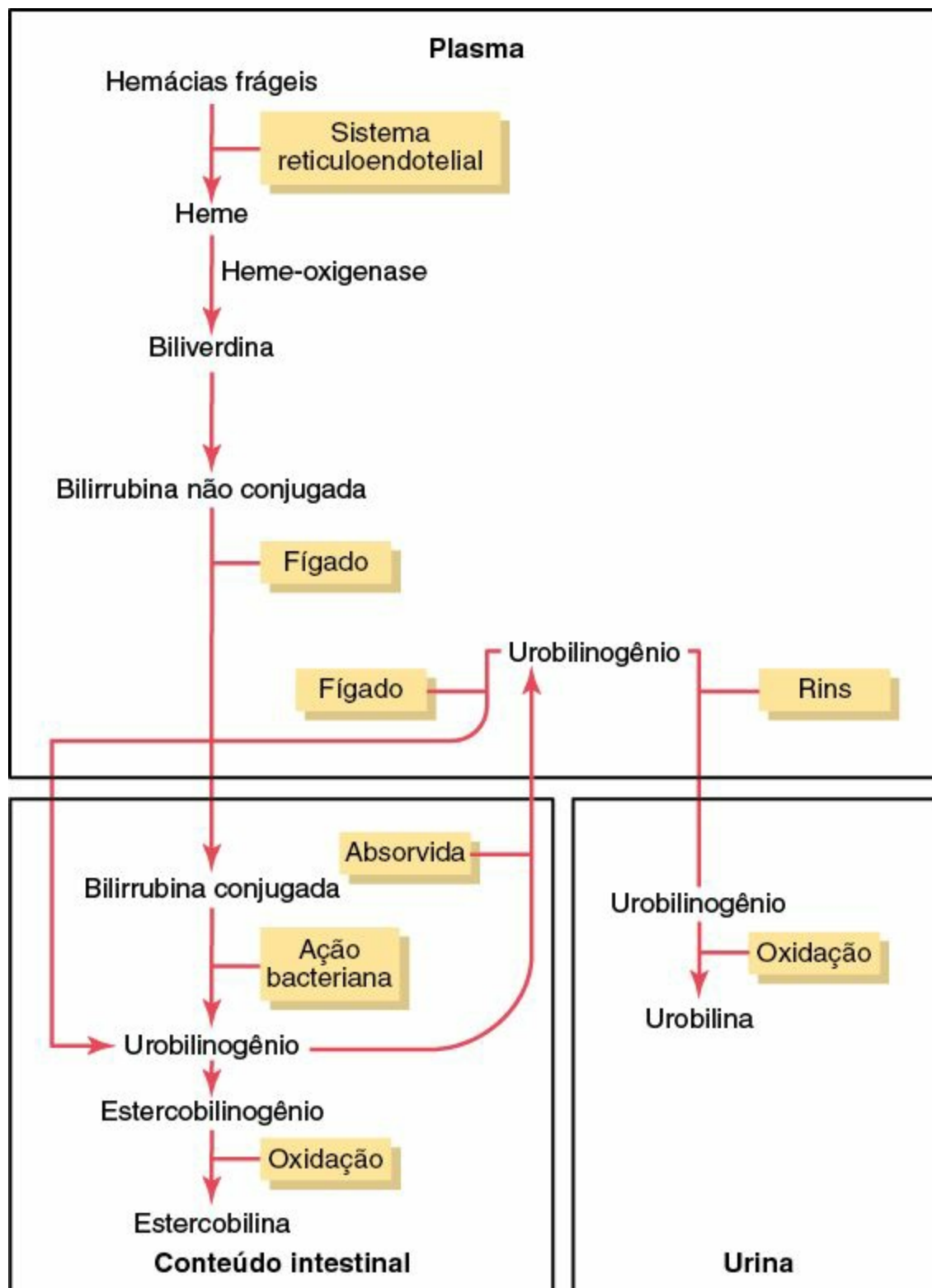



Figura 71-2. Formação e excreção da bilirrubina.

Formação e Destino do Urobilinogênio. Uma vez no intestino, cerca da metade da bilirrubina "conjugada" é convertida por ação bacteriana na substância *urobilinogênio,* que é muito solúvel. Certa quantidade do urobilinogênio é reabsorvida através da mucosa intestinal de volta para o sangue. Sua maior parte é reexcretada pelo fígado novamente para o intestino, mas cerca de 5% são excretados na urina, pelos rins. Após a exposição ao ar, na urina, o urobilinogênio é oxidado em *urobilina*; alternativamente nas fezes é alterado e oxidado para

formar *estercobilina*. Essas inter-relações entre a bilirrubina e outros de seus produtos são mostradas na Figura 71-2.

Icterícia — Excesso de Bilirrubina no Líquido Extracelular

Icterícia refere-se à tonalidade amarelada dos tecidos corporais, incluindo a coloração amarela da pele e dos tecidos profundos. A causa usual de icterícia é a grande quantidade de bilirrubina nos líquidos extracelulares, tanto em sua forma não conjugada como na conjugada. A concentração normal de bilirrubina no plasma, que é quase inteiramente da forma não conjugada é, em média, de 0,5 mg/dL de plasma. Em certas condições anormais, essa quantidade pode se elevar a níveis tão altos quanto 40 mg/dL e grande parte dela pode ser do tipo conjugado. A pele geralmente começa a parecer ictérica, quando a concentração se eleva por cerca de três vezes o normal — isto é, acima de 1,5 mg/dL.

As causas comuns de icterícia são (1) destruição aumentada de hemácias, com rápida liberação da bilirrubina no sangue; e (2) obstrução dos ductos biliares ou lesão das células hepáticas, de modo que, mesmo as quantidades normais de bilirrubina, não possam ser excretadas pelo trato gastrointestinal. Esses dois tipos de icterícia são denominados respectivamente *icterícia hemolítica* e *icterícia obstrutiva*.

A Icterícia Hemolítica É Provocada por Hemólise das Hemácias. Na icterícia hemolítica, a função excretora do fígado não está comprometida, mas as hemácias são hemolisadas tão rápido que as células hepáticas simplesmente não podem excretar a bilirrubina com a mesma intensidade que é formada. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina livre se eleva acima dos níveis normais. Outrossim, a formação de *urobilinogênio* no intestino fica bastante aumentada; muito dele é absorvido pelo sangue e posteriormente excretado na urina.

A Icterícia Obstrutiva É Provocada pela Obstrução dos Ductos Biliares ou por Doença Hepática. Na icterícia obstrutiva, provocada pela obstrução dos ductos biliares (o que ocorre com maior frequência quando cálculo biliar ou câncer bloqueiam o ducto biliar comum) ou pela lesão dos hepatócitos (que ocorre na *hepatite*), a formação da bilirrubina é normal, mas a bilirrubina formada não pode passar do sangue para os intestinos. A bilirrubina não conjugada ainda adentra os hepatócitos, sendo conjugada do modo usual. Essa bilirrubina conjugada é então devolvida ao sangue, provavelmente pela ruptura dos canalículos hepáticos congestionados, drenando de forma direta a bile para a linfa que deixa o fígado. Consequentemente, *a maior parte da bilirrubina no plasma é do tipo conjugado*, em vez do tipo não conjugado.

Diferenças Diagnósticas Entre Icterícia Hemolítica e Obstrutiva. Os exames químicos laboratoriais podem ser usados para diferenciar a bilirrubina não conjugada da conjugada no plasma. Na icterícia hemolítica, quase toda a bilirrubina está na forma "não conjugada"; na icterícia obstrutiva, ela é principalmente da forma "conjugada". O teste denominado *reação de van den Bergh* pode ser empregado para diferenciar entre as duas.

Quando ocorre obstrução total do fluxo da bile, nenhuma bilirrubina pode chegar aos intestinos para ser convertida em urobilinogênio pelas bactérias. Portanto, nenhum urobilinogênio é reabsorvido pelo sangue e nenhum pode ser excretado pelos rins na urina. Consequentemente, na icterícia obstrutiva *total*, os testes para o urobilinogênio urinário são completamente negativos. Além disso, as fezes ficam com cor de argila, devido à ausência de estercobilina e outros pigmentos biliares.

Outra diferença importante entre a bilirrubina não conjugada e a conjugada, é que os rins podem excretar pequenas quantidades da muito solúvel bilirrubina conjugada, mas não da bilirrubina não conjugada ligada à albumina. Por conseguinte, na icterícia obstrutiva grave, quantidade significativa de bilirrubina conjugada aparece na urina. Isso pode ser demonstrado de modo simples, agitando-se a urina e observando a espuma, que fica intensamente amarela. Assim, pela compreensão da fisiologia da excreção da bilirrubina pelo fígado e do emprego de poucos testes simples, muitas vezes, é possível diferenciar entre múltiplos tipos de doenças hemolíticas e hepáticas, bem como determinar a gravidade da doença.

Bibliografia

Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. N Engl J Med 369:2525, 2013.

Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.

DeLeve LD: Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. J Clin Invest 123:1861, 2013.

Diehl AM, Chute J: Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. J Clin Invest 123:1858, 2013.

Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al: Kupffer cells in the liver. Compr Physiol 3:785, 2013.

Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. Gastroenterology 146:1625, 2014.

Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. Physiol Rev 88:125, 2008.

Gao B, Bataller R: Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. Gastroenterology 141:1572, 2011.

Jenne CN, Kubes P: Immune surveillance by the liver. Nat Immunol 14:996, 2013.

Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.

Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ: Hepatocyte death: a clear and present danger. Physiol Rev 90:1165, 2010.

Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA: Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. Nat Rev Immunol 14:181, 2014.

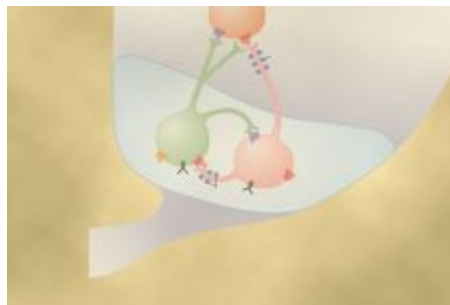
Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.

Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. N Engl J Med 365:147, 2011.

Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK: Liver cirrhosis. Lancet 383:1749, 2014.

Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY: Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. J Clin Invest 123:1902, 2013.

CAPÍTULO 72

Equilíbrios Dietéticos; Regulação da Alimentação; Obesidade e Inanição; Vitaminas e Minerais

EM CONDIÇÕES ESTÁVEIS A INGESTÃO E O GASTO ENERGÉTICO ESTÃO equilibrados

A ingestão de carboidratos, gorduras e proteínas fornece energia, que pode ser usada para realizar as diferentes funções corporais ou armazenada para uso posterior. A estabilidade do peso e da composição corporais, por períodos prolongados, exige que a ingestão e o gasto energético estejam equilibrados.. Quando a pessoa é superalimentada e a ingestão energética excede, de modo persistente o gasto, a maior parte do excesso de energia é armazenada sob forma de gordura e o peso corporal aumenta; inversamente, a perda de massa corporal e a inanição ocorrem quando a ingestão energética é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas do corpo.

Uma vez que os diferentes alimentos contêm diferentes proporções de proteínas, carboidratos, gorduras, minerais e vitaminas, equilíbrios adequados devem igualmente ser mantidos entre esses constituintes, de modo que todos os sistemas metabólicos corporais possam ser supridos com os materiais necessários. Este Capítulo discute os mecanismos pelos quais a ingestão de alimentos é regulada de acordo com as necessidades metabólicas corporais e alguns dos problemas da manutenção do equilíbrio entre os diferentes tipos de alimentos.

Balanços Dietéticos

A Energia Disponível nos Alimentos

A energia liberada por cada grama de carboidrato, à medida que é oxidada a dióxido de carbono e água, é de 4,1 Calorias (1 Caloria é igual a 1 quilocaloria), e a liberada dos lipídios é de 9,3 Calorias. A energia liberada pelo metabolismo da proteína dietética média, à medida que cada grama é oxidada a dióxido de carbono, água e ureia, é de 4,35 Calorias. Do mesmo modo, essas substâncias variam em seus percentuais médios de absorção pelo trato gastrointestinal: cerca de 98% para os carboidratos, 95% para as gorduras e 92% para as proteínas. Consequentemente, a média da *energia fisiologicamente disponível*, em cada grama dessas três matérias-primas alimentares, é a seguinte:

	Calorias
Carboidratos	4
Gorduras	9
Proteínas	4

Embora exista uma variação notável entre as diversas pessoas, inclusive na mesma pessoa em dias diferentes, a dieta habitual que os norte-americanos ingerem proporciona-lhes 15% de sua energia das proteínas, 40% das gorduras e 45% dos carboidratos. Na maior parte dos países não ocidentais, a quantidade de energia derivada dos carboidratos excede em muito à que se origina tanto das proteínas quanto das gorduras. De fato, em algumas partes do mundo, nas quais a carne é escassa, a energia recebida das gorduras e proteínas combinadas pode não ser maior do que 15% a 20%.

A Tabela 72-1 oferece as composições de alimentos selecionados, demonstrando especialmente as elevadas proporções de gordura e proteína nos produtos de carne, além da alta proporção de carboidratos na maioria dos produtos vegetais e nos cereais. A gordura é dieteticamente enganosa, uma vez que ela normalmente existe como próxima de 100% de gordura, enquanto tanto as proteínas quanto os carboidratos se encontram misturados em meio aquoso, de modo que cada um desses represente , em geral, menos de 25% do peso. Como consequência, a gordura de uma colherada de manteiga que foi misturada a toda a porção de batatas, às vezes, contém tanta energia quanto a própria batata.

Tabela 72-1 Conteúdo de Proteínas, Gorduras e Carboidratos dos Diferentes Alimentos

Alimento	% Proteína	% Gordura	% Carboidrato	% Energético por 100 Gramas (Calorias)
Amendoim	26,9	44,2	23,6	600
Aspargo	2,2	0,2	3,9	26
Atum enlatado	24,2	10,8	0,5	194
Bacon, gordura	6,2	76,0	0,70	712
Bacon, grelhado	5,0	55,0	1,0	599
Batatas	2,0	0,1	19,1	85
Beterraba fresca	1,6	0,1	9,6	46
Carne (média)	17,5	22,0	1,0	268
Carne de porco, presunto	15,2	31,0	1,0	340
Castanhas-de-caju	19,6	47,2	26,4	609
Cenoura	1,2	0,3	9,3	45
Chocolate	5,5	52,9	18,0	570

Cordeiro, perna (média)	18,0	17,5	1,0	230
Ervilhas frescas	6,7	0,4	17,7	101
Espinafre	2,3	0,3	3,2	25
Farinha de aveia seca não cozida	14,2	7,4	68,2	396
Frango, total comestível	21,6	2,7	1,0	111
Hadoque	17,2	0,3	0,5	72
Laranjas	0,9	0,2	11,2	50
Leite fresco integral	3,5	3,9	4,9	69
Maçãs	0,3	0,4	14,9	64
Manteiga	0,6	81,0	0,4	733
Melado	0,0	0,0	60,0	240
Milho	10,0	4,3	73,4	372
Morangos	0,8	0,6	8,1	41
Nozes inglesas	15,0	64,4	15,6	702
Pão branco	9,0	3,6	49,8	268
Queijo *cheddar*, americano	23,9	32,3	1,7	393
Repolho	1,4	0,2	5,3	29
Tomates	1,0	0,3	4,0	23

A Necessidade Diária Média de Proteína é de 30 a 50 Gramas. Vinte a 30 gramas de proteínas corporais são diariamente degradados e usados para produzir outros compostos químicos do organismo. Portanto, todas as células devem continuar a formar novas proteínas para tomar o lugar das que estão sendo destruídas, e o suprimento dietético de proteínas é necessário para esse fim. Pessoa média pode manter estoques normais de proteína, desde que *a ingestão diária esteja acima de 30 a 50 gramas*.

Algumas proteínas contêm quantidades inadequadas de certos aminoácidos essenciais e, por conseguinte, não podem ser usadas para repor as proteínas degradadas. Tais proteínas são denominadas *proteínas parciais* e, quando presentes em grande quantidade na dieta, tornam a demanda proteica diária muito maior do que a normal. Em geral, as proteínas, derivadas das matérias-primas alimentares de origem animal, são mais completas do que as proteínas oriundas de fontes vegetais ou dos cereais. Por exemplo, a proteína do milho quase não contém triptofano, um dos aminoácidos essenciais. Logo, pessoas que consomem farinha de milho, como principal fonte de proteínas, às vezes desenvolvem síndrome de deficiência proteica denominada *kwashiorkor* que consiste em retardo do crescimento, letargia, depressão da atividade mental e edema, provocados pela baixa concentração proteica no plasma.

Os Carboidratos e as Gorduras Agem como "Poupadores de Proteínas". Quando a dieta contém abundância de carboidratos e de gorduras, quase toda a energia corporal é derivada dessas duas substâncias e pouca se origina das proteínas. Consequentemente, tanto os carboidratos como as gorduras são considerados *poupadores de proteína*. Inversamente, no estado de inanição, depois que os carboidratos e as gorduras foram depletados, os estoques corporais de proteína são consumidos rapidamente para a geração de energia; às vezes, em intensidades que se aproximam de várias centenas de gramas por dia, em vez do padrão diário de 30 a 50 gramas.

Métodos para a Determinação da Utilização Metabólica de Carboidratos, Gorduras e Proteínas

O “Quociente Respiratório” É a Proporção Entre a Produção de Dióxido de Carbono e a Utilização de Oxigênio e Pode Ser Usada para Estimar o Consumo de Gorduras e de Carboidratos. Quando os carboidratos são metabolizados com oxigênio precisamente, uma molécula de dióxido de carbono é formada para cada molécula de oxigênio que é consumida. Essa proporção entre a produção de dióxido de carbono e o consumo de oxigênio é referida como *quociente respiratório*, de modo que o quociente respiratório para os carboidratos é 1,0.

Quando a gordura é oxidada nas células do corpo, 70 moléculas de dióxido de carbono, em média, são produzidas para cada 100 moléculas de oxigênio consumidas. O quociente respiratório para o metabolismo das gorduras é consequentemente 0,70 em média. Quando as proteínas são oxidadas pelas células, o quociente respiratório é em média 0,80. A razão do quociente respiratório para as gorduras e as proteínas ser mais baixo do que para os carboidratos é a de que parte do oxigênio metabolizado com esses alimentos é necessária para combinar com o excesso de átomos de hidrogênio presente em suas moléculas, de modo que menos dióxido de carbono é formado em relação ao oxigênio utilizado.

Agora, vamos ver como se é possível usar o quociente respiratório para determinar a utilização relativa dos diferentes tipos de alimentos pelo corpo. Primeiro, deve ser lembrado, do Capítulo 40, que a produção de dióxido de carbono pelos pulmões, dividido pela captação de oxigênio, durante o mesmo intervalo de tempo, é a *proporção* das *trocas respiratórias*. Por período de 1 hora ou mais, a proporção das trocas respiratórias iguala com exatidão o quociente respiratório das reações metabólicas em todo o corpo. Se a pessoa tem quociente respiratório de 1,0, ela está metabolizando quase que só carboidratos, porque o quociente respiratório das gorduras e das proteínas é bem menor que 1,0. De igual modo, quando o quociente respiratório for de cerca de 0,70, o corpo estará metabolizando gordura com exclusão dos carboidratos e das proteínas. E, por fim, se for desprezado o pequeno metabolismo normal das proteínas, os quocientes respiratórios entre 0,70 e 1,0 descrevem as proporções relativas entre os metabolismos dos carboidratos e das gorduras. Para ser mais preciso, pode-se primeiro determinar a utilização de proteínas, medindo-se a excreção de nitrogênio, como discutido na seção seguinte. Em seguida, usando-se a equação matemática adequada, pode-se calcular quase precisamente a utilização dos três tipos de alimento.

Alguns dos achados mais importantes dos estudos com o quociente respiratório são os seguintes:

1. Imediatamente após uma refeição variada que contenha carboidratos, assim como proteínas e gorduras, quase todo o alimento metabolizado é carboidrato, de modo que o quociente respiratório nesse tempo é próximo a 1,0.
2. Cerca de 8 a 10 horas após a refeição, o corpo já usou a maior parte do carboidrato imediatamente disponível e o quociente respiratório se aproxima ao do metabolismo da gordura, em torno de 0,70.
3. No diabetes melito não tratado, pouco carboidrato pode ser usado pelas células do corpo, em qualquer condição, porque a insulina é necessária para essa utilização. Por conseguinte, quando o diabetes é grave, o quociente respiratório fica na maior parte do tempo próximo ao do metabolismo da gordura, que é 0,70.

A Excreção de Nitrogênio Pode Ser Usada para Calcular o Metabolismo Proteico. A proteína média contém cerca de 16% de nitrogênio. Durante o metabolismo proteico, aproximadamente 90% desse nitrogênio são excretados na urina sob forma de ureia, ácido úrico, creatinina e outros produtos nitrogenados menos importantes. Os 10% remanescentes são excretados nas fezes. Portanto, a intensidade da degradação proteica no organismo pode ser estimada pela medida da quantidade de nitrogênio na urina, adicionando-se então 10% para o nitrogênio excretado nas fezes e multiplicando-se por 6,25 (*i. e.*, 100/16) para estimar a quantidade total de metabolismo proteico, em gramas, por dia. Consequentemente, a excreção de 8 gramas diários de nitrogênio urinário significa que ocorreu degradação de cerca de 55 gramas de proteína. Se a ingestão proteica diária for menor do que sua degradação, diz-se que o indivíduo apresenta *equilíbrio nitrogenado negativo*, o que significa que os seus estoques corporais de proteína estão se reduzindo a cada dia.

REGULAÇÃO DA INGESTÃO ALIMENTAR E DO ARMAZENAMENTO DE

ENERGIA

A estabilidade da massa total e da composição corporal ao longo de períodos extensos exige que a ingestão energética iguale seu gasto. Como discutido no Capítulo 73, somente cerca de 27% da energia ingerida chegam normalmente aos sistemas funcionais das células, e grande parte dessa energia será eventualmente convertida em calor, que é gerado como resultado do metabolismo proteico da atividade muscular e das atividades dos diversos órgãos e tecidos corporais. O excesso de ingestão energética é armazenado, em sua maior parte, como gordura, enquanto seu déficit provoca a perda de massa corporal total até que o gasto energético ocasionalmente se iguale à ingestão ou sobrevenha a morte.

Conquanto exista considerável variabilidade da quantidade de energia armazenada (*i. e.*, massa gordurosa) nos diferentes indivíduos, a manutenção de suprimento energético adequado é necessária para a sobrevivência. Portanto, o corpo é dotado de poderosos sistemas fisiológicos de controle que auxiliam na manutenção da adequada ingestão energética. Os déficits dos estoques energéticos, por exemplo, ativam com rapidez múltiplos mecanismos que provocam fome e levam a pessoa a buscar comida. Em atletas e operários, o gasto energético para o alto nível de atividade muscular pode ser da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias por dia, comparado a somente 2.000 Calorias por dia, no caso dos indivíduos sedentários. Desse modo, grande gasto energético associado ao trabalho físico normalmente estimula, de igual modo, grandes aumentos da ingestão calórica.

Quais são os mecanismos fisiológicos que detectam as alterações do equilíbrio energético e influenciam a busca por comida? A manutenção do suprimento energético adequado no corpo é tão fundamental que existem múltiplos sistemas de controle a curto e a longo prazo que regulam não apenas a ingestão de alimentos, mas igualmente o gasto e os estoques energéticos. Nas poucas seções seguintes, descreveremos alguns desses sistemas de controle e o seu funcionamento em condições fisiológicas, assim como nos estados de obesidade e inanição.

CENTROS NEURAIS REGULAM A INGESTÃO DE ALIMENTOS

A sensação de *fome* está associada ao desejo por comida, assim como diversos outros efeitos fisiológicos, tais como contrações rítmicas do estômago e inquietude, que fazem com que o indivíduo procure por adequado suprimento alimentar. O *apetite* da pessoa é *desejo por alimento*, frequentemente de tipo particular, sendo útil em ajudar a escolher a qualidade a ser ingerida. Se a busca por alimento for bem-sucedida, sobrevém sentimento de *saciedade*. Cada um desses sentimentos é influenciado por fatores ambientais e culturais, bem como por controles fisiológicos que influenciam centros específicos do cérebro, especialmente o hipotálamo.

O Hipotálamo Contém os Centros da Fome e da Saciedade. Diversos centros neuronais

do hipotálamo participam do controle da ingestão de alimentos. Os *núcleos laterais do hipotálamo funcionam como o centro da fome*, e a estimulação dessa área faz com que o animal coma de modo voraz (*hiperfagia*). Inversamente, a destruição do hipotálamo lateral provoca a ausência do desejo por comida e *inanição* progressiva, condição caracterizada por acentuada perda de peso, fraqueza muscular e metabolismo reduzido. O centro hipotalâmico lateral da fome funciona pela excitação dos impulsos motores para a busca por comida.

Os *núcleos ventromediais do hipotálamo funcionam como um importante centro da saciedade*. Acredita-se que esse centro promova sensação de satisfação nutricional que inibe o centro da fome. A estimulação elétrica dessa região pode provocar saciedade completa e, mesmo na presença de comida muito apetitosa, o animal se recusa a comer (*afagia*). Inversamente, a destruição dos núcleos ventromediais faz com que o animal coma de modo voraz e contínuo, até que se chegue à extrema obesidade, eventualmente, pesando até quatro vezes o normal.

Os *núcleos paraventricular, dorsomedial* e *arqueado* do hipotálamo também desempenham papel importante na regulação da ingestão de alimentos. Por exemplo, lesões dos núcleos paraventriculares provocam excesso de ingestão, enquanto as lesões dos núcleos dorsomediais geralmente deprimem o comportamento alimentar. Como discutido antes, os núcleos arqueados são os locais do hipotálamo onde múltiplos hormônios, liberados pelo trato gastrointestinal e pelo tecido adiposo, convergem para regular a ingestão de alimentos, bem como o gasto energético.

Existe intensa e mútua comunicação química entre neurônios do hipotálamo e, em conjunto, esses centros coordenam os processos que controlam o comportamento alimentar e a percepção da saciedade. Esses núcleos hipotalâmicos também influenciam a secreção de diversos hormônios importantes para a regulação do equilíbrio energético e metabólico, incluindo os hormônios das glândulas tireoide e adrenal, bem como os das células das ilhotas pancreáticas.

O hipotálamo recebe (1) sinais neurais do trato gastrointestinal que fornecem informação sensorial sobre o enchimento gástrico; (2) sinais químicos dos nutrientes no sangue (glicose, aminoácidos, ácidos graxos), que significam saciedade; (3) sinais dos hormônios gastrointestinais; (4) sinais dos hormônios liberados pelo tecido adiposo; e (5) sinais do córtex cerebral (visão, olfato e paladar), que influenciam o comportamento alimentar. Alguns desses estímulos para o hipotálamo são mostrados na Figura 72-1.

Os centros hipotalâmicos da fome e da saciedade contêm elevada densidade de receptores para neurotransmissores e hormônios que influenciam o comportamento alimentar. Algumas das muitas substâncias que se demonstrou alterar o apetite e o comportamento alimentar, em estudos experimentais, encontram-se listadas na Tabela 72-2, sendo, em geral, categorizadas em (1) substâncias *orexígenas*, que estimulam a alimentação; ou (2) substâncias *anorexígenas*, que inibem a alimentação.

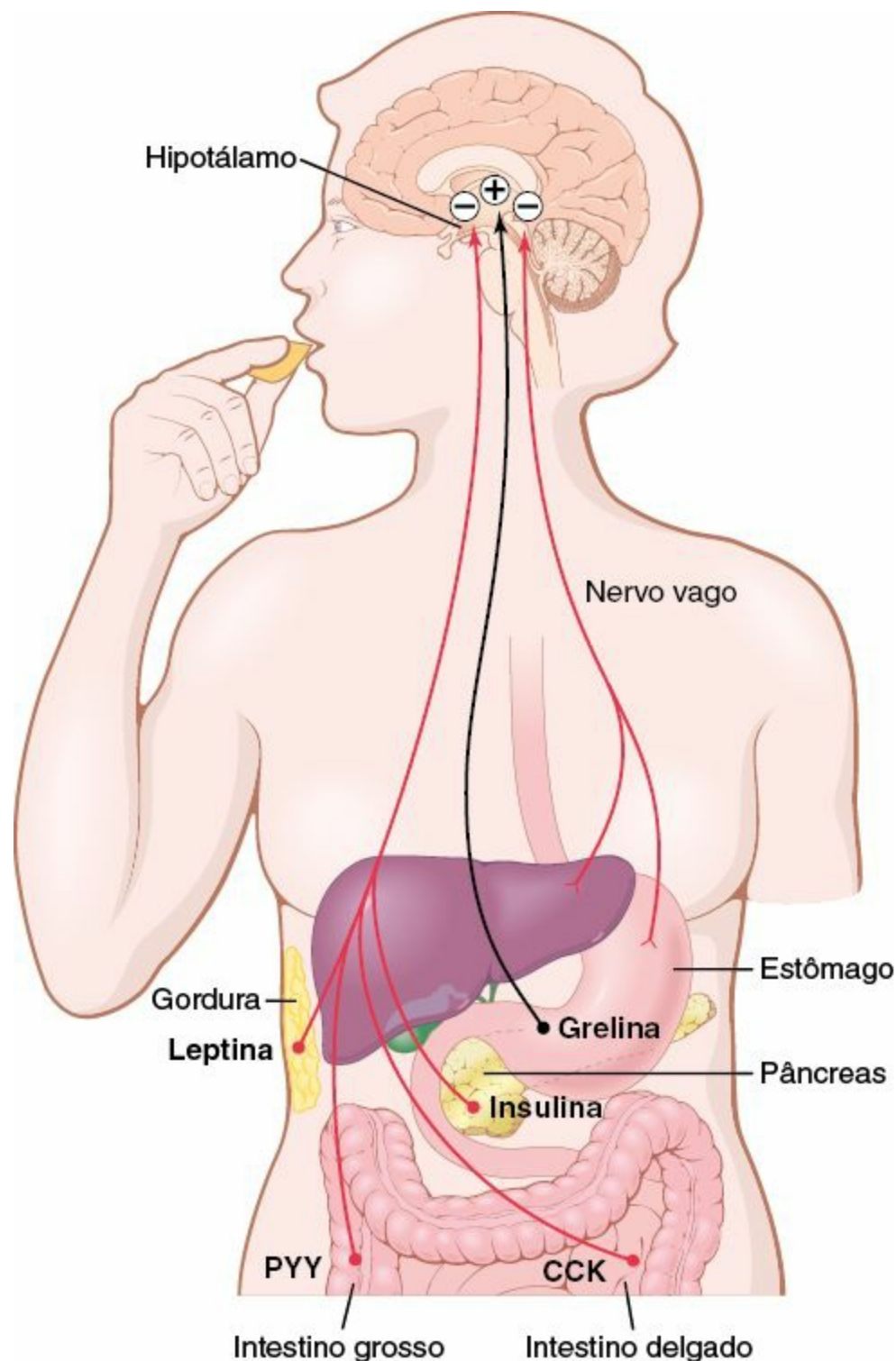



Figura 72-1. Mecanismos de *feedback* para controle da ingestão alimentar. O estiramento dos receptores gástricos ativa as vias sensoriais aferentes do nervo vago, inibindo a ingestão alimentar. O peptídeo YY (*PYY*), a colecistocinina (*CCK*) e a insulina são hormônios gastrointestinais liberados pela ingestão de comida, suprimindo alimentação adicional. A grelina é liberada pelo estômago, especialmente durante o jejum, estimulando o apetite. A leptina é um hormônio produzido em quantidades crescentes pelos adipócitos à medida que estes aumentam de tamanho. Inibe a ingestão alimentar.

Tabela 72-2 Neurotransmissores e Hormônios que Influenciam os Centros da Fome e da Saciedade no Hipotálamo

Diminuem a Ingestão de Alimentos (Anorexígenos)	Aumentam a Ingestão de Alimentos (Orexígenos)
Hormônio a-melanócito estimulante (a-MSH)	Neuropeptídeo Y (NPY)
Leptina	Proteína relacionada ao agouti (AGRP)
Serotonina	Hormônio concentrador de melanina (MCH)

Norepinefrina	Orexinas A e B
Hormônio liberador da corticotropina	Endorfinas
Insulina	Galanina (GAL)
Colecistocinina (CCK)	Aminoácidos (glutamato e ácido g-aminobutírico)
Peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)	Cortisol
Transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART)	Grelina
Peptídeo YY (PYY)	Endocanabinoides

Neurônios e Neurotransmissores no Hipotálamo que Estimulam ou Inibem a Alimentação. Existem dois tipos distintos de neurônios nos núcleos arqueados do hipotálamo especialmente importantes, tanto como controladores do apetite como do gasto energético (Figura 72-2): (1) *neurônios pró-opiomelanocortina (POMC)* que secretam o hormônio a-melanócito estimulante (a-MSH), juntamente com o transcrito relacionado à cocaína e à anfetamina (CART); e (2) *neurônios que produzem as substâncias orexígenas neuropeptídeo Y (NPY) e a proteína relacionada ao agouti (AGRP)*. A ativação dos neurônios POMC reduz a ingestão de alimentos e aumenta o gasto energético, enquanto a ativação dos neurônios NPY-AGRP tem efeitos opostos, ao elevar a ingestão e reduzir o gasto energético. Há uma troca de informações significativa entre esses neurônios e, como discutido adiante, os neurônios POMC/CART e AGRP/NPY parecem ser os principais alvos para as ações de diversos hormônios que regulam o apetite, incluindo a *leptina*, a *insulina*, a *colecistocinina (CCK)* e a *grelina*. Na verdade, os neurônios dos núcleos arqueados parecem ser o local de convergência de muitos dos sinais nervosos e periféricos que regulam os estoques energéticos.

Os neurônios POMC liberam a-MSH, que então atua sobre os *receptores da melanocortina*, encontrados de modo especial nos neurônios dos *núcleos paraventriculares*. Conquanto existam pelo menos cinco subtipos de receptores de melanocortina (MCR), o *MCR-3* e o *MCR-4* são em particular importantes na regulação da ingestão alimentar e do equilíbrio energético. A ativação desses receptores reduz o consumo de alimentos, enquanto aumentam o gasto energético. Inversamente, a inibição do MCR-3 e do MCR-4 eleva bastante o gasto energético. O efeito da ativação do MCR de aumentar o gasto energético parece ser mediado, ao menos em parte, pela ativação de vias neuronais que se projetam dos núcleos paraventriculares para o *núcleo do trato solitário (NTS)*, estimulando a atividade do sistema nervoso simpático. No entanto, os neurônios POMC e MCR-4 são encontrados também nos neurônios do tronco cerebral, incluindo o NTS, onde eles também têm sido sugeridos como reguladores da ingestão de alimentos e do gasto energético.

O sistema da melanocortina hipotalâmica desempenha potente papel na regulação dos estoques energéticos do corpo, e defeitos da sinalização desta via estão associados à obesidade extrema. De fato, mutações do MCR-4 representam a causa conhecida mais comum de obesidade humana

monogênica (gene único) e alguns estudos sugerem que as mutações MCR-4 possam responder por algo em torno de 5% a 6% da obesidade grave de início precoce em crianças. Em contraste, a ativação excessiva do sistema da melanocortina reduz o apetite. Alguns estudos sugerem que essa ativação possa desempenhar papel na gênese da anorexia associada às infecções graves aos tumores cancerosos ou à uremia.

O AGRP liberado pelos neurônios orexígenos do hipotálamo é antagonista natural do MCR-3 e do MCR-4 e, provavelmente, aumenta a ingestão de alimentos pela inibição dos efeitos do a-MSH na estimulação dos receptores da melanocortina (Figura 72-2). Embora o papel do AGRP no controle fisiológico normal da ingestão alimentar não esteja claro, a formação excessiva de AGRP em ratos e em seres humanos, ocasionada por mutações genéticas, está associada à ingestão aumentada de alimentos e à obesidade.

O NPY também é liberado pelos neurônios orexígenos dos núcleos arqueados. Quando os estoques energéticos do corpo estão baixos, os neurônios orexígenos são ativados para liberar NPY que estimula o apetite. Ao mesmo tempo, a atividade dos neurônios POMC é reduzida, diminuindo, assim, a atividade da via da melanocortina e estimulando adicionalmente o apetite.

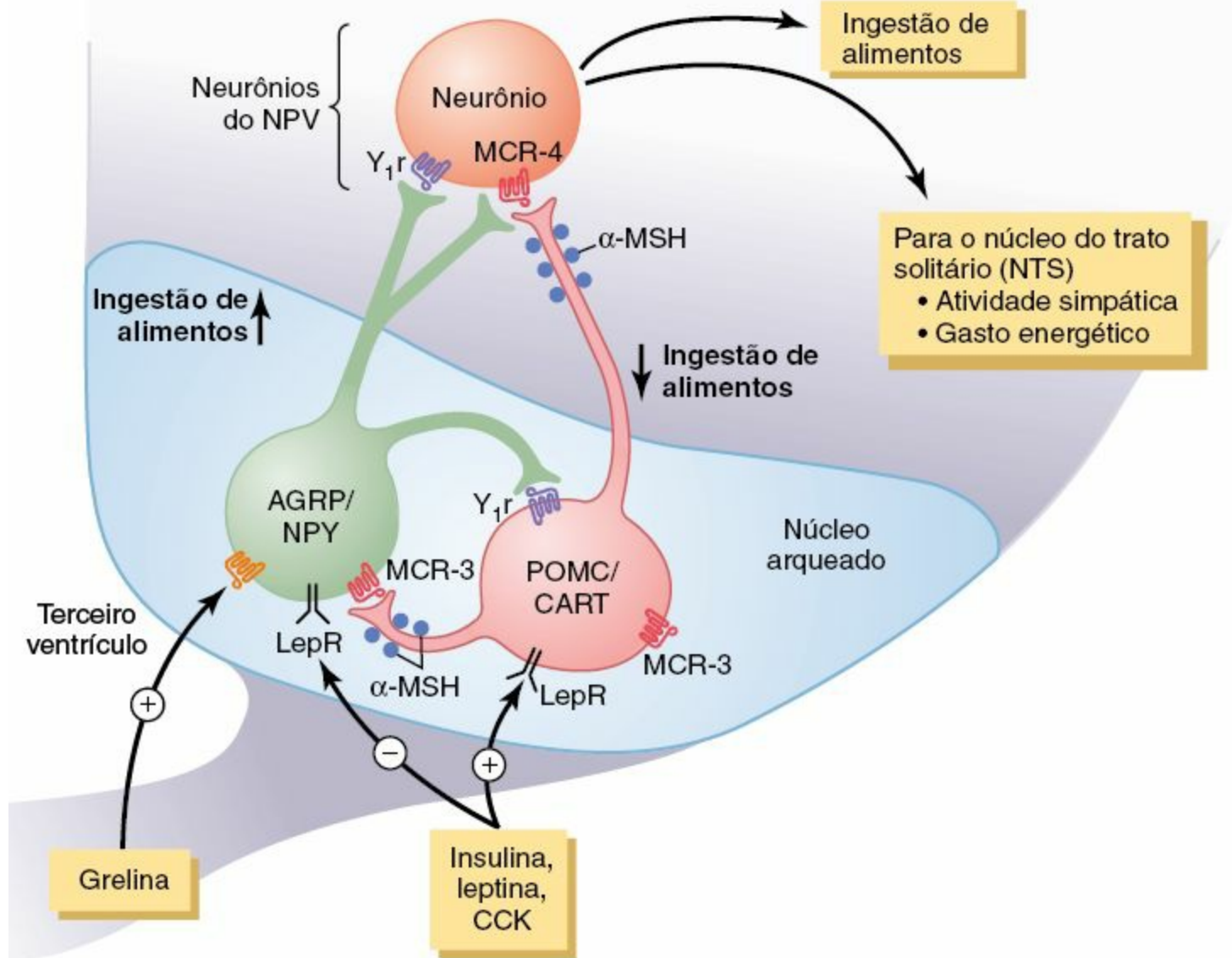



Figura 72-2. Controle do equilíbrio energético pelos dois tipos de neurônios do núcleo arqueado: (1) neurônios pró-opiomelanocortina (*POMC*), que liberam o hormônio estimulante de a-melanócito (a-*MSH*) e o transcrito relacionado à cocaína e à anfeta (*CART*), reduzindo a ingestão alimentar e aumentando o gasto energético e (2) neurônios que produzem a proteína relacionada ao agouti (*AGRP*) e o neuropeptídeo Y (*NPY*), aumentando a ingestão alimentar e reduzindo o gasto energético. O a-MSH liberado pelos neurônios POMC estimula os receptores da melanocortina (*MCR-3* e *MCR-4*) nos núcleos paraventriculares (*NPV*), que então ativam as vias neuronais que se projetam para o núcleo do trato solitário (*NTS*), aumentando a atividade simpática e o gasto energético. O AGRP atua como um antagonista do MCR-4. Insulina, leptina e colecistocinina (*CCK*) são hormônios que inibem os neurônios AGRP-NPY e estimulam os neurônios POMC-CART adjacentes, reduzindo, assim, a ingestão alimentar. A grelina, um hormônio secretado pelo estômago, ativa os neurônios AGRP-NPY, estimulando a ingestão de alimentos. LepR, receptor leptínico; Y_1R, receptor do neuropeptídeo Y1. *(Modificada de Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. Nature Rev Genetics 3:589, 2002.)*

Centros Neurais Que Influenciam o Processo Mecânico de Alimentação. Outro aspecto da alimentação é o ato mecânico do processo alimentar. Se o cérebro é seccionado abaixo do hipotálamo, mas acima do mesencéfalo, o animal ainda pode executar os aspectos mecânicos básicos do processo alimentar. Ele pode salivar, lamber os lábios, mastigar os alimentos e deglutir. Portanto, *os reais mecanismos da alimentação são controlados por centros no tronco encefálico*. A função de outros centros na alimentação, por conseguinte, é a de controlar a quantidade da ingestão alimentar e colocar esses centros de mecanismos alimentares em ação.

Os centros neurais superiores ao hipotálamo também desempenham papéis importantes no controle da alimentação, em particular, no controle do apetite. Esses centros incluem a *amígdala* e o *córtex pré-frontal*, intimamente acoplados ao hipotálamo. Deve-se lembrar, da discussão sobre o sentido do olfato no Capítulo 54, que porções da amígdala constituem parte importante do sistema nervoso olfatório. Lesões destrutivas na amígdala demonstraram que algumas de suas áreas aumentam a ingestão de alimentos, ao passo que outras a inibem. Além disso, a estimulação de algumas áreas da amígdala evoca o ato mecânico da alimentação. Importante efeito da destruição da amígdala em ambos os lados do cérebro é a "cegueira psíquica" na escolha dos alimentos. Em outras palavras, o animal (e presumivelmente, os seres humanos também) perde, ou ao menos parcialmente, o controle do apetite que determina o tipo e a qualidade da comida que ele ingere.

FATORES QUE REGULAM A QUANTIDADE DE INGESTÃO DE ALIMENTOS

A regulação da quantidade ingerida de alimento pode ser dividida em *regulação a curto prazo*, que diz respeito, em grande parte à prevenção da superalimentação a cada refeição, e a *regulação a longo prazo*, que se refere também em grande parte, à manutenção de quantidades normais dos estoques energéticos no corpo.

Regulação a Curto Prazo da Ingestão de Alimentos

Quando a pessoa é levada pela fome a comer voraz e rapidamente, o que é que desliga a ingestão de alimentos quando ela já comeu o bastante? Não houve tempo suficiente para que ocorressem alterações nos estoques corporais de energia, e são necessárias várias horas para que fatores nutricionais suficientes sejam absorvidos pelo sangue para que então provoquem a necessária inibição do apetite. Não obstante, é importante que a pessoa não coma em excesso e que ingira quantidade de alimento que se aproxime das necessidades nutricionais. Vários tipos de sinais rápidos de feedback *são importantes* para esses propósitos, tal como descrito nas seções seguintes.

O Enchimento Gastrointestinal Inibe a Alimentação. Quando o trato gastrointestinal é distendido, em especial o estômago e o duodeno, sinais inibitórios de estiramento são transmitidos, principalmente por via vagal, para suprimir o centro da fome, reduzindo assim o desejo de comida (Figura 72-1).

Fatores Hormonais Gastrointestinais Suprimem a Alimentação. A *CCK*, que é liberada principalmente em resposta à entrada de gordura e de proteínas no duodeno, entra no sangue e atua como hormônio para influenciar série de funções gastrointestinais, tais como contração da vesícula

biliar, esvaziamento gástrico, motilidade intestinal e secreção de ácido gástrico, como discutido nos Capítulos 63, 64 e65. Porém, a CCK também ativa receptores em nervos sensoriais locais no duodeno, enviando mensagens para o cérebro via nervo vago, contribuindo para a saciedade e cessação da refeição. O efeito da CCK tem curta duração e a administração crônica apenas de CCK não apresenta efeito relevante na perda de peso. Assim, a CCK funciona principalmente para impedir o comer demasiado durante as refeições, mas não desempenha papel significativo na frequência das refeições ou no total de energia consumida.

O *peptídeo YY (PYY)* é secretado em todo o trato gastrointestinal, mas em sua maior parte pelo íleo e pelo cólon. A ingestão de alimentos estimula a liberação de PYY, com as concentrações máximas sanguíneas sendo atingidas em 1 a 2 horas após a ingestão da refeição. Esses picos sanguíneos de PYY são influenciados pela quantidade e pela composição do alimento, com os níveis mais elevados de PYY sendo observados após refeições com alto conteúdo de gorduras. Embora injeções de PYY em ratos tenham demonstrado diminuir a ingestão de alimentos por 12 horas ou mais, a importância desse hormônio gastrointestinal na regulação do apetite humano ainda não está clara.

Por motivos que não estão completamente compreendidos, a presença de alimento nos intestinos os estimula a secretar o *peptídeo semelhante ao glucagon (GLP)* que, por sua vez, acentua a produção e a secreção pelo pâncreas de *insulina* dependente da concentração da glicose. Tanto GLP como a insulina tendem a suprimir o apetite. Consequentemente, a ingestão de refeição estimula a liberação de diversos hormônios gastrointestinais que podem induzir a saciedade e reduzir a ingestão adicional de alimento (Figura 72-1).

A Grelina — Hormônio Gastrointestinal — Aumenta a Alimentação. A *grelina* é hormônio liberado principalmente pelas células oxínticas do estômago, mas também em grau muito menor pelo intestino. Os níveis sanguíneos de grelina se elevam durante o jejum, têm seu pico imediatamente antes da alimentação e então, caem com rapidez após a refeição, sugerindo possível papel na estimulação da ingestão alimentar. De igual modo, a administração de grelina aumenta a ingestão de alimento em estudos com animais, sustentando adicionalmente a possibilidade de que possa ser hormônio orexígeno. Contudo, seu papel fisiológico em seres humanos ainda é incerto.

Receptores Orais Medem a Ingestão dos Alimentos. Quando um animal com fístula esofágica é alimentado com grande quantidade de comida, embora essa comida seja imediatamente perdida de novo para o exterior, o grau de fome é reduzido depois que quantidade razoável de alimento tenha passado pela boca. Esse efeito ocorre a despeito do trato gastrointestinal não ficar nem um pouco cheio. Por isso, postula-se que diversos “fatores orais”, relacionados à alimentação, tais como mastigação, salivação, deglutição e paladar, “medem” a comida à medida que ela passa pela boca e, depois que certa quantidade tiver passado, o centro hipotalâmico da fome fica inibido.

Porém, a inibição provocada por esse mecanismo de medição é consideravelmente menos intensa e de duração mais curta do que é a inibição provocada pelo enchimento gastrointestinal, durando normalmente apenas 20 a 40 minutos.

Regulação Intermediária e a Longo Prazo da Ingestão de Alimentos

Animal que tenha sido privado de alimento por longo período e que então tenha sido colocado em presença de alimento em quantidade ilimitada ingere quantidade muito maior do que o animal que tivesse sido mantido em dieta regular. Inversamente, o animal que tenha sido forçado a comer por muitas semanas come muito menos, quando lhe é permitido comer de acordo com seu próprio desejo. Portanto, o mecanismo de controle da alimentação corporal é dependente do estado nutricional do organismo.

Efeito das Concentrações Sanguíneas de Glicose, Aminoácidos e Lipídios sobre a Fome e a Alimentação. Há muito tempo se sabe que redução da concentração sanguínea de glicose provoca fome, o que levou então à denominada *teoria glicostática da regulação da fome e da alimentação*. Estudos semelhantes demonstraram o mesmo efeito para as concentrações sanguíneas de aminoácidos e dos produtos de degradação dos lipídios, tais como os cetoácidos e alguns ácidos graxos, gerando as teorias regulatórias *aminostástica* e *lipostática*. Isto é, quando a disponibilidade de quaisquer dos três principais tipos de alimentos fica reduzida, o desejo por comida é aumentado, devolvendo eventualmente as concentrações dos metabólitos sanguíneos ao normal.

As seguintes observações dos estudos neurofisiológicos da função de áreas específicas do cérebro também corroboram as teorias glicostática, aminostástica e lipostática: (1) aumento do nível da *glicose* sanguínea *aumenta a frequência de disparo dos neurônios glicorreceptores no centro da saciedade, nos núcleos ventromedial e paraventricular do hipotálamo*; e (2) o mesmo aumento do nível sanguíneo de glicose, simultaneamente, *diminui* os disparos dos *neurônios glicossensitivos* no *centro da fome do hipotálamo lateral*. Além disso, alguns aminoácidos e substâncias lipídicas afetam a frequência de disparo desses mesmos neurônios ou de outros intimamente associados.

A Regulação da Temperatura e a Ingestão de Alimentos. Quando o animal é exposto ao frio, ele tende a aumentar sua ingestão; quando exposto ao calor, tende a diminuir sua ingestão de calorias. Esse fenômeno é provocado pela interação no interior do hipotálamo entre o sistema de regulação da temperatura (Capítulo 74) e o sistema de regulação da ingestão alimentar. Isso é importante, porque a ingestão alimentar aumentada em animal com frio (1) aumenta seu metabolismo; e (2) fornece gordura para isolamento, ambos tendendo a corrigir o estado de frio.

Sinais de Feedback do Tecido Adiposo Regulam a Ingestão de Alimentos. A maior parte da energia armazenada no corpo consiste em gordura, podendo sua quantidade variar consideravelmente em diferentes indivíduos. O que regula essa reserva de energia e por que existe tanta variabilidade entre os indivíduos?

Estudos em humanos e em animais experimentais indicam que o hipotálamo pode avaliar o estoque de energia por meio das ações da *leptina*, hormônio peptídico liberado pelos adipócitos. Quando a quantidade de tecido adiposo aumenta (sinalizando excesso de armazenamento energético), os adipócitos produzem quantidades aumentadas de leptina, que é liberada para o sangue. A leptina então circula para o cérebro, onde atravessa a barreira hematoencefálica por difusão facilitada, ocupando os receptores da leptina em múltiplos locais no hipotálamo, especialmente os neurônios POMC e AGRP/NPY dos núcleos arqueados e os neurônios dos núcleos paraventriculares.

A estimulação dos receptores leptínicos nesses núcleos hipotalâmicos inicia múltiplas ações que reduzem o armazenamento das gorduras, incluindo (1) redução da produção hipotalâmica de estimuladores do apetite, como *NPY* e *AGRP*; (2) *ativação dos neurônios POMC*, provocando liberação do a-MSH e ativação dos receptores da melanocortina; (3) aumento da produção hipotalâmica de substâncias tais como o *hormônio liberador de corticotropina*, que diminui a ingestão alimentar; (4) *atividade nervosa simpática aumentada* (pelas projeções neurais do hipotálamo para os centros vasomotores), o que aumenta o metabolismo e o gasto energético; e (5) *diminuição da secreção de insulina* pelas células beta pancreáticas, o que reduz o armazenamento energético. Desse modo, a leptina pode ser em parte importante por intermédio do qual o tecido adiposo sinaliza o cérebro que energia suficiente foi armazenada e que a ingestão de alimentos não é mais necessária.

Em camundongos ou em seres humanos com mutações que se traduzem na incapacidade de suas células adiposas produzirem leptina, ou com mutações que geram receptores leptínicos defeituosos no hipotálamo, podem ocorrer hiperfagia acentuada e obesidade mórbida. Na maioria dos obesos humanos, contudo, não parece haver deficiência na produção de leptina, uma vez que seus níveis plasmáticos aumentam em proporção com a crescente adiposidade. Portanto, alguns fisiologistas acreditam que a obesidade possa estar associada à *resistência à leptina*; isto é, os receptores da leptina ou as vias sinalizantes pós-receptor, normalmente ativadas pela leptina, podem ser resistentes à ativação pela leptina entre os obesos, que continuam a comer a despeito dos níveis muito altos de leptina.

Outra explicação para a incapacidade da leptina em prevenir a crescente adiposidade nos indivíduos obesos, é que existem muitos sistemas redundantes que controlam os hábitos alimentares, assim como fatores sociais e culturais podem provocar excesso continuado de ingestão de alimentos, mesmo em presença de elevados níveis de leptina.

Resumo da Regulação a Longo Prazo. Embora nossa informação sobre os diferentes fatores por *feedback* na regulação a longo prazo do estado alimentar seja imprecisa, podemos fazer a seguinte afirmação: quando os estoques energéticos corporais caem abaixo do normal, os centros hipotalâmicos da fome e outras áreas do cérebro ficam muito ativos, e a pessoa apresenta aumento da fome, assim como comportamento de busca por alimento. Inversamente, quando os estoques energéticos (principalmente os gordurosos) já são abundantes, a pessoa em geral perde a sensação de fome, desenvolvendo estado de saciedade. Embora os sistemas precisos de *feedback* que regulam a ingestão de alimentos e o gasto de energia não estejam completamente compreendidos, nos últimos anos produziram-se avanços rápidos nesse campo de investigação, com o descobrimento de numerosos fatores orexígenos e anorexígenos.

A Importância de se Ter Sistemas Reguladores Tanto a Longo como a Curto Prazo na Alimentação

O sistema regulatório de ingestão de alimentos a longo prazo que inclui todos os mecanismos nutricionais de *feedback* energético ajuda a manter os estoques constantes de nutrientes nos tecidos, impedindo que fiquem excessivamente altos ou baixos. Os estímulos regulatórios a curto prazo servem a dois outros propósitos. Em primeiro lugar, eles tendem a fazer com que a pessoa coma quantidades menores, cada vez que for se alimentar, permitindo, assim, que o alimento passe pelo trato gastrointestinal em ritmo mais uniforme, de modo que seus mecanismos digestivos e absortivos possam trabalhar em níveis ideais, em vez de ficarem periodicamente sobrecarregados. Em segundo lugar, eles auxiliam a prevenir que a pessoa ingira, a cada refeição, quantidades que poderiam ser demasiadas para os sistemas metabólicos de armazenamento, uma vez que toda a comida tenha sido absorvida.

Obesidade

A obesidade pode ser definida como um excesso de gordura corporal. Um marcador substituto para o conteúdo adiposo do corpo é o índice de massa corporal (IMC), que é calculado como:

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso em kg}}{\text{Altura em m}^2}$$

Em termos clínicos, o IMC entre 25 e 29,9 kg/m^2 é denominado sobrepeso e o IMC maior que 30 kg/m^2 é designado como obesidade. O IMC não é estimativa direta da adiposidade e não leva em consideração o fato de que algumas pessoas tenham IMC elevado devido à grande massa muscular. Meio melhor de definir a obesidade é realmente medir a porcentagem de gordura corporal total. A obesidade é, em geral, definida como 25% ou mais de gordura corporal total, em homens, e 35% ou mais, em mulheres. Embora a porcentagem de gordura corporal possa ser estimada por vários métodos, tais como a medida da espessura da prega cutânea, impedância bioelétrica ou pesagem subaquática, esses métodos raramente são usados na prática clínica, onde o IMC é comumente empregado para calcular a obesidade.

O impacto da obesidade no risco de vários distúrbios, como cirrose, hipertensão, infarto do miocárdio, acidente

cerebrovascular e nefropatia parece estar associada mais estreitamente ao aumento da adiposidade visceral (abdominal) que ao aumento dos depósitos de gordura subcutânea, ou ao armazenamento de gordura nas partes inferiores do corpo, como os quadris. Portanto, muitos profissionais medem o perímetro da cintura como indicador de obesidade abdominal. Nos Estados Unidos, um perímetro de cintura superior a 102 cm nos homens e 88 cm nas mulheres, ou uma proporção cintura/quadril superior a 0,9 nos homens e 0,85 nas mulheres considera-se, frequentemente, como um indício de obesidade abdominal nos adultos.

A prevalência da obesidade em crianças e adultos nos Estados Unidos e em muitos outros países industrializados está crescendo rapidamente, tendo aumentado por mais de 30% ao longo da década passada. Aproximadamente, 65% dos adultos nos Estados Unidos estão acima do peso e quase 33% dos adultos são obesos.

A Obesidade Resulta de Ingestão Maior do Que o Gasto Energético

Quando entram no corpo quantidades de energia (sob a forma de alimento) maiores do que o gasto, o peso corporal aumenta e a maior parte do excesso de energia é armazenada como gordura. Portanto, a adiposidade excessiva (obesidade) é provocada pela ingestão superior à demanda energética. Para cada 9,3 Calorias de excesso energético que entram no corpo, aproximadamente 1 grama de gordura é armazenado.

A gordura é armazenada, principalmente, no tecido subcutâneo e na cavidade intraperitoneal, embora o fígado e outros tecidos corporais com frequência acumulem quantidades significativas de lipídios nas pessoas obesas. Os processos metabólicos, envolvidos no armazenamento lipídico, são discutidos no Capítulo 69.

Acreditava-se, anteriormente, que o número de adipócitos só pudesse aumentar de forma substancial, durante o primeiro ano de vida e na infância, e que o excesso de ingestão energética nas crianças acarretaria *obesidade hiperplásica*, associada a número aumentado de adipócitos e a somente pequenos aumentos de seu tamanho. Em contraposição, pensava-se que a obesidade que se desenvolvesse nos adultos só aumentasse o tamanho dos adipócitos, resultando em *obesidade hipertrófica*. Estudos recentes de investigação, contudo, demonstraram que novos adipócitos podem se diferenciar dos pré-adipócitos, células semelhantes aos fibroblastos, em qualquer período da vida, e que o desenvolvimento da obesidade em adultos é acompanhado por aumento do número e do tamanho dos adipócitos. Pessoa extremamente obesa pode ter até quatro vezes o número de adipócitos, cada um contendo até o dobro da quantidade de lipídios de pessoa magra.

Quando a pessoa fica obesa e peso estável é atingido, uma vez mais a ingestão energética se iguala ao débito. Para que esse indivíduo perca peso, a ingestão de energia deverá ser muito *menor* do que o gasto energético.

Atividade Física Diminuída e Regulação Anormal da Ingestão como Causas da Obesidade

As causas da obesidade são complexas. Embora os genes desempenhem papel importante na programação dos potentes mecanismos fisiológicos que regulam a ingestão alimentar e o metabolismo energético, o estilo de vida e os fatores ambientais podem representar papel dominante em muitas pessoas obesas. O rápido aumento na prevalência da obesidade nos últimos 20 a 30 anos enfatiza a função importante do estilo de vida e dos fatores ambientais, uma vez que as alterações genéticas não poderiam ter ocorrido tão rapidamente. Ainda assim, os fatores genéticos podem predispor muitos indivíduos às influências ambientais que impulsionam a crescente prevalência de obesidade na maioria dos países industrializados e em desenvolvimento.

O Estilo de Vida Sedentário É Causa Maior de Obesidade. Sabe-se que a atividade e o exercício físico aumentam a massa muscular e reduzem a gordura corporal, enquanto a atividade física inadequada está tipicamente associada à massa muscular diminuída e adiposidade aumentada. Por exemplo, estudos demonstraram a íntima associação entre comportamentos sedentários, por exemplo, o tempo excessivo em frente à tela (p. ex., ao assistir à televisão) e a obesidade.

Cerca de 25% a 30% da energia utilizada, diariamente, pela média das pessoas, são consumidos pela atividade muscular, ao passo que em um operário algo em torno de 60% a 70% são utilizados dessa forma. Entre os obesos, a atividade física aumentada usualmente aumenta o gasto energético mais do que a ingestão de

alimentos, resultando em perda significativa de peso. Mesmo um só episódio de exercício árduo pode aumentar o gasto energético basal por muitas horas após a cessação da atividade física. Uma vez que a atividade muscular é sem dúvida o meio mais importante pelo qual a energia é consumida no organismo, o aumento da atividade física, frequentemente, é maneira eficaz de reduzir os estoques adiposos.

O Comportamento Alimentar Anormal Constitui uma Importante Causa de Obesidade. Embora poderosos mecanismos fisiológicos regulem a ingestão alimentar, também existem importantes fatores ambientais e psicológicos que podem provocar comportamento alimentar anormal, consumo alimentar excessivo e obesidade.

Como discutido antes, a importância dos fatores ambientais é evidente, a julgar pelo rápido crescimento na prevalência da obesidade, na maioria dos países industrializados, o que coincidiu com a abundância de alimentos muito energéticos (especialmente, os alimentos gordurosos) e com estilos de vida sedentários.

Fatores psicológicos podem contribuir para a obesidade em algumas pessoas. Por exemplo, as pessoas muitas vezes ganham grande quantidade de peso durante ou após situações estressantes, tais como a morte de pai ou mãe, doença grave ou mesmo a depressão mental. Parece que comer pode representar um meio de liberar a tensão.

A Supernutrição Infantil como Causa Possível de Obesidade. Fator que pode contribuir para a obesidade é a ideia predominante de que hábitos nutricionais saudáveis exigem três refeições ao dia e que cada uma delas deva saciar plenamente. Muitas crianças pequenas são forçadas a esse hábito por pais excessivamente solícitos, e elas continuam a praticá-lo por toda a vida.

A velocidade de formação de novos adipócitos é especialmente rápida nos primeiros anos de vida e, quanto maior a intensidade do armazenamento adiposo, maior o número de adipócitos. O número dessas células nas crianças obesas frequentemente é de até três vezes o das crianças normais. Por conseguinte, foi sugerido que a supernutrição das crianças — em especial, no primeiro ano de vida e, em menor grau, durante os últimos anos da infância — possa levar à obesidade para a vida toda.

Anomalias Neurogênicas como uma Causa de Obesidade. Havíamos assinalado anteriormente que lesões dos núcleos ventromediais do hipotálamo fazem com que o animal coma excessivamente e se torne obeso. Com frequência, as pessoas com tumores hipofisários que invadam o hipotálamo desenvolvem obesidade progressiva, demonstrando que a obesidade humana também pode resultar de lesão hipotalâmica.

Embora a lesão hipotalâmica quase nunca seja encontrada entre os obesos, é possível que a organização funcional dos centros do hipotálamo ou de outros centros neurogênicos da fome, seja diferente daquela das pessoas não obesas. Igualmente, pode haver anormalidades nos neurotransmissores ou nos mecanismos receptores das vias neurais do hipotálamo que controlam a alimentação. Para sustentar essa teoria, um obeso que tenha reduzido seu peso ao normal por meio de medidas dietéticas estritas geralmente desenvolve uma fome intensa, que é demonstravelmente muito maior do que aquela da pessoa normal. Esse fenômeno indica que o “ponto de ajuste” do sistema de controle alimentar num obeso se situa em um nível muito mais alto de armazenamento de nutrientes do que o de um indivíduo não obeso.

Estudos em animais experimentais também indicam que, quando a ingestão de alimentos é restringida nos animais obesos, ocorrem acentuadas alterações dos neurotransmissores no hipotálamo que aumentam muito a fome, opondo-se à perda de peso. Algumas dessas alterações incluem a formação de neurotransmissores orexígenos, tais como o NPY e a formação reduzida de substâncias anoréticas, tais como a leptina e o a-MSH. Estudos em seres humanos confirmaram que a perda de peso induzida pela dieta é acompanhada de um aumento dos níveis de hormônios que estimulam a fome (como a grelina) e uma redução nos níveis de hormônios (como a leptina) que reduzem a fome. Essas alterações hormonais persistem durante pelo menos um ano após a perda de peso, o que talvez explique, em parte, porque é tão difícil conseguir uma perda de peso sustentada apenas com a dieta.

Fatores Genéticos como uma Causa de Obesidade. A obesidade, definitivamente, ocorre em famílias. No entanto, tem sido difícil determinar o papel preciso da contribuição genética para a obesidade, uma vez que os

membros de uma família, em geral, compartilham muitos dos mesmos hábitos alimentares e padrões de atividade física. Evidências atuais, todavia, sugerem que 20% a 25% dos casos de obesidade possam ser provocados por fatores genéticos.

Os genes podem contribuir para a obesidade, causando anormalidades de (1) uma ou mais das vias que regulam os centros da fome; assim como (2) do gasto energético e do armazenamento adiposo. Três das causas monogênicas (gene único) da obesidade são (1) *mutações do MCR-4,* a forma monogênica mais comum de obesidade descoberta até o momento; (2) *deficiência congênita de leptina*, provocada por mutações do gene da leptina, que são muito raras; e (3) *mutações do receptor leptínico que* igualmente são muito raras. Todas essas formas monogênicas de obesidade são responsáveis por somente uma porcentagem muito pequena de obesos. É provável que muitas variações genéticas interajam com fatores ambientais para influenciar a quantidade e a distribuição da gordura corporal.

Tratamento da Obesidade

O tratamento da obesidade depende da redução do aporte energético abaixo do gasto de energia e da geração de equilíbrio energético negativo sustentado, até que a perda ponderal desejada seja alcançada. Em outras palavras, isso tanto significa reduzir a ingestão energética quanto elevar seu gasto. As diretrizes atuais dos National Institutes of Health (NIH) recomendam redução do aporte calórico de 500 quilocalorias por dia, para as pessoas que apresentem sobrepeso ou para os moderadamente obesos (IMC > 25, porém < 35 kg/m^2), para que seja atingida perda ponderal de, aproximadamente, 450 gramas por semana. Déficit energético mais agressivo de 500 a 1.000 quilocalorias por dia é recomendado para pessoas com IMC maiores que 35 kg/m^2. Tipicamente, tal déficit energético, se puder ser alcançado e mantido, provocará perda ponderal de cerca de 450 a 900 gramas por semana, ou algo em torno de 10% de perda de peso corporal após 6 meses. Para a maioria das pessoas que estão tentando perder peso, o aumento da atividade física é igualmente importante componente da perda ponderal bem-sucedida a longo prazo.

Para reduzir a ingestão energética, a maioria das dietas redutoras é concebida para ser “volumosa”, o que em geral significa ser composta por grande quantidade de substâncias celulósicas não nutritivas. Esse volume distende o estômago, saciando, assim, em parte, a fome. Em estudos com animais, tal procedimento simplesmente faz com que o animal aumente a sua ingestão alimentar ainda mais, porém os seres humanos podem enganar a si mesmos, visto que que às vezes sua ingestão alimentar é controlada tanto pelo hábito quanto pela fome. Como assinalado posteriormente com relação à inanição, é importante evitar as deficiências vitamínicas, durante o período da dieta.

Diversos *fármacos para redução do grau da fome* tem sido usados no tratamento da obesidade. Os fármacos mais utilizados são as *anfetaminas* (ou derivados anfetamínicos), que inibem diretamente os centros da fome no cérebro. Uma das drogas para o tratamento da obesidade combina a *fentermina*, simpatomimético que reduz a ingestão alimentar e aumenta o gasto energético, com o *topiramato*, o qual tem sido utilizado como um anticonvulsivante. O perigo do uso desses fármacos simpatomiméticos é que eles simultaneamente superexcitam o sistema nervoso central e elevam a pressão sanguínea. Um simpaticomimético de uso frequente, a *sibutramina*, foi retirado do mercado dos EUA em 2010 para o tratamento da obesidade, porque os estudos clínicos revelaram que ela aumentava o risco de infarto do miocárdio e acidentes cerebrovasculares. Outro fármaco aprovado para o tratamento da obesidade é a *lorcaserina*, que ativa os receptores de serotonina no cérebro e promove um aumento da expressão de POMC. Contudo, a redução do peso, normalmente não excede 5% a 10%.

Outro grupo de fármacos age por meio da alteração da absorção lipídica no aparelho digestivo. Por exemplo, o *orlistate, inibidor da lipase, reduz a digestão intestinal da gordura,* de modo que parte da gordura ingerida seja eliminada nas fezes, reduzindo, consequentemente, a absorção de energia. Contudo, a perda fecal de gordura pode provocar desagradáveis efeitos colaterais gastrointestinais, bem como a perda das vitaminas lipossolúveis nas fezes.

Perda ponderal significativa pode ser alcançada em muitas pessoas obesas com atividade física aumentada. Quanto mais exercícios a pessoa fizer, maior o gasto energético diário e mais rápido o desaparecimento da obesidade. Portanto, o exercício forçado constitui, muitas vezes, parte essencial do tratamento. As diretrizes clínicas para o tratamento da obesidade recomendam a modificação do estilo de vida, o que inclui aumento da atividade física combinado à redução da ingestão calórica. Para os pacientes com obesidade mórbida com IMCs maiores que 40, ou para pacientes com IMCs maiores que 35 e condições tais como hipertensão ou diabetes tipo II, que os predispõem a outras doenças graves, diversos procedimentos cirúrgicos podem ser utilizados para reduzir a massa adiposa corporal ou para diminuir a quantidade de comida que pode ser ingerida a cada refeição.

A *cirurgia de derivação gástrica* envolve a construção de pequena bolsa na porção proximal do estômago, que é então conectada ao jejuno por segmento do intestino delgado de comprimento variado; a bolsa é separada da porção remanescente do estômago com grampos. A *cirurgia de bandagem gástrica* envolve a colocação de faixa ajustável em torno do estômago, próximo à sua extremidade superior; com esse procedimento é criado uma pequena bolsa gástrica que restringe a quantidade de alimento que pode ser ingerida a cada refeição. Um terceiro procedimento que tem sido ultimamente objeto de utilização crescente é a *gastrectomia em manga vertical*, que elimina uma grande parte do estômago e procede a uma cerclagem da parte restante. Esses procedimentos cirúrgicos, geralmente, produzem perda substancial de peso em pacientes obesos. As técnicas de derivação gástrica e manga vertical costumam conduzir a uma rápida *remissão da* diabetes melito *tipo II*, uma complicação importante da obesidade, mesmo antes de ocorrer um adelgaçamento substancial. Contudo, essas técnicas são cirurgias importantes, e seus efeitos a longo prazo sobre a saúde global e a mortalidade ainda são incertos.

Inanição, Anorexia e Caquexia

Inanição é o oposto de obesidade e caracteriza-se por perda extrema de peso. Ela pode ser provocada por inadequada disponibilidade de comida ou por condições fisiopatológicas que reduzam, de forma muito acentuada, o desejo por alimento, incluindo distúrbios psicogênicos, anormalidades hipotalâmicas e fatores liberados pelos tecidos periféricos. Em muitos casos, especialmente nos com doenças graves tais como o câncer, o desejo reduzido por comida pode estar associado ao gasto energético aumentado, ocasionando grave perda ponderal.

A *anorexia* pode ser definida como *a redução da ingestão alimentar provocada, primariamente, por apetite diminuído*, em vez da definição literal de “não comer”. Essa definição enfatiza o importante papel dos mecanismos neurais centrais, na fisiopatologia da anorexia, em doenças como o câncer, quando outros problemas comuns, como dor e náusea, também podem fazer com que a pessoa ingira menos alimento. *Anorexia nervosa* é o estado psíquico alterado no qual o indivíduo perde todo o desejo por comida, chegando mesmo a ficar nauseado por ela; como resultado, ocorre inanição grave.

Caquexia é um distúrbio metabólico de aumento do gasto energético, acarretando perda ponderal maior do que a provocada pela redução isolada da ingestão alimentar. A anorexia e a caquexia, muitas vezes, acontecem juntas em vários tipos de câncer ou na “síndrome consumptiva”, observada em pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e em distúrbios inflamatórios crônicos. Quase todos os tipos de câncer causam anorexia e caquexia, e mais da metade dos pacientes cancerosos desenvolve a síndrome anorexia-caquexia, durante o curso da sua doença.

Acredita-se que fatores neurais centrais e periféricos contribuam para a anorexia e a caquexia induzidas pelo câncer. Diversas citocinas inflamatórias, incluindo o *fator de necrose tumoral* a*, interleucina 6, interleucina 1*b e um *fator indutor de proteólise*, demonstraram provocar anorexia e caquexia. A maior parte dessas citocinas inflamatórias parece mediar a anorexia pela ativação do *sistema da melanocortina* no hipotálamo. Os mecanismos precisos pelos quais as citocinas ou os produtos tumorais interagem com a via da melanocortina para reduzir a ingestão alimentar, ainda não estão claros, mas o bloqueio dos receptores melanocortínicos hipotalâmicos parece impedir, quase inteiramente, seus efeitos anoréticos e caquéticos em animais experimentais. Todavia, ainda é necessária pesquisa adicional para melhor compreender os mecanismos fisiopatológicos da anorexia e da caquexia nos pacientes cancerosos, bem como para desenvolver agentes

terapêuticos que melhorem o estado nutricional e sobrevida desses indivíduos.

Jejum Prolongado

Depleção dos Depósitos Alimentares dos Tecidos Corporais durante Jejum prolongado. Embora os tecidos usem, preferencialmente, os carboidratos em vez das gorduras e proteínas como fonte de energia, a quantidade de carboidratos armazenada nas condições normais em todo o corpo é apenas de poucas centenas de gramas (principalmente glicogênio no fígado e nos músculos), podendo suprir a energia requerida pelas funções corporais por talvez meio dia. Portanto, exceto pelas primeiras horas iniciais da inanição, os efeitos principais são a progressiva depleção da proteína e da gordura teciduais. Uma vez que a gordura é a fonte principal de energia (na pessoa normal, algo em torno de 100 vezes a energia dos carboidratos está armazenada sob a forma de energia das gorduras), a intensidade de depleção adiposa continua constante, conforme mostra a Figura 72-3, até que a maior parte dos depósitos gordurosos corporais tenha se esgotado.

A proteína passa por três fases de depleção: a princípio, depleção rápida, seguida por perda com velocidade muito diminuída e, por fim, nova depleção rápida, logo antes da morte. A depleção rápida inicial é provocada pelo uso da proteína facilmente mobilizável para metabolização direta ou para conversão à glicose e, então, para o metabolismo glicídico, principalmente pelo cérebro. Depois que os depósitos proteicos prontamente mobilizáveis tiverem sido depletados durante a fase inicial da privação, a proteína restante não é tão facilmente removida. Nesse momento, a gliconeogênese diminui de um terço a um quinto de seu nível anterior, e a depleção proteica fica extremamente diminuída. A disponibilidade reduzida de glicose precipita, então, uma série de eventos que levam à excessiva utilização de gordura e à conversão de alguns dos produtos da degradação lipídica a corpos cetônicos, produzindo o estado de *cetose* discutido no Capítulo 69. Os corpos cetônicos, como a glicose, podem cruzar a barreira hematoencefálica e ser utilizados pelas células neurais, como fonte de energia. Portanto, cerca de dois terços da energia do cérebro são agora derivados desses corpos cetônicos, principalmente, b-hidroxibutirato. Essa sequência de eventos leva, pelo menos, à preservação parcial dos depósitos proteicos do corpo.

Finalmente, chega o momento em que os depósitos gordurosos estão quase completamente depletados e em que a única fonte remanescente de energia é a proteína. Nesse momento, os depósitos proteicos, uma vez mais, entram em estágio de depleção rápida. Como as proteínas são igualmente essenciais para a manutenção das funções celulares, a morte de forma comum sobrevém quando as proteínas corporais estão depletadas acerca da metade de seu nível normal.

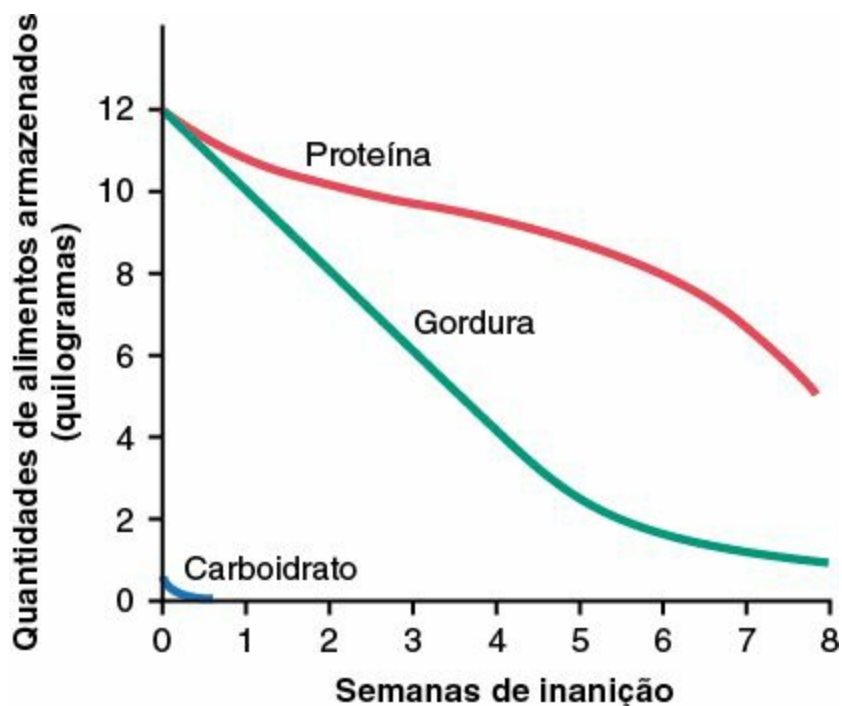



Figura 72-3. Efeito da inanição sobre os depósitos alimentares do corpo.

Deficiências Vitamínicas no Jejum Prolongado. Os depósitos de algumas das vitaminas, especialmente as hidrossolúveis — o grupo da vitamina B e a vitamina C — não duram muito durante a inanição. Consequentemente, depois de 1 semana ou mais de privação, deficiências vitamínicas leves usualmente começam a surgir e, após várias semanas, grave deficiência vitamínica pode sobrevir. Essas deficiências podem se somar à debilidade que leva à morte.

Vitaminas

Necessidades Diárias de Vitaminas. Vitaminas são compostos orgânicos necessários em pequenas quantidades para o metabolismo normal e que não podem ser fabricadas pelas células do corpo. A carência de vitaminas na dieta pode provocar importantes déficits metabólicos. A Tabela 72-3 lista as quantidades das vitaminas importantes necessárias diariamente para a pessoa média. Essas necessidades variam muito, dependendo de fatores como o tamanho corporal, a velocidade do crescimento, a quantidade de exercício e a gestação.

Tabela 72-3 Quantidade de Vitaminas Exigida Diariamente

Vitamina	Quantidade
A	5.000 UI
Tiamina	1,5 mg
Riboflavina	1,8 mg
Niacina	20 mg
Ácido ascórbico	45 mg
D	400 UI
E	15 UI
K	70 mg
Ácido fólico	0,4 mg
B_{12}	3 mg
Piridoxina	2 mg
Ácido pantotênico	Desconhecida

Armazenamento de Vitaminas no Corpo. As vitaminas são armazenadas em quantidades desprezíveis em todas as células. Algumas vitaminas são estocadas, em maior grau, pelo fígado. Por exemplo, a quantidade de vitamina A armazenada no fígado pode ser suficiente para manter a pessoa por 5 a 10 meses sem nenhuma ingestão de vitamina A. Os estoques hepáticos de vitamina D, em geral, são suficientes para manter a pessoa por 2 a 4 meses sem nenhuma ingestão adicional dessa vitamina.

O armazenamento da maioria das vitaminas hidrossolúveis, especialmente da vitamina C e a maioria dos compostos da vitamina B, é relativamente pouco importante. A ausência de vitamina C na dieta pode provocar sintomas dentro de poucas semanas, podendo causar a morte por *escorbuto* em 20 a 30 semanas. Quando a alimentação de uma pessoa é deficiente nos compostos da vitamina B, os sintomas clínicos da deficiência podem, por vezes, ser reconhecidos dentro de poucos dias (exceto pela vitamina B_{12}, que pode se conservar no fígado sob forma ligada, por 1 ano ou mais).

Vitamina A

A vitamina A existe nos tecidos animais sob a forma de *retinol*. Essa vitamina não existe nos alimentos de origem vegetal, mas as *provitaminas* para a formação da vitamina A existem em abundância em muitos alimentos vegetais. Essas próvitaminas são os *pigmentos carotenoides* amarelos e vermelhos que, devido à semelhança entre as suas estruturas químicas e da vitamina A, podem ser convertidas a ela no fígado.

A Deficiência de Vitamina A Provoca "Cegueira Noturna" e Crescimento Anormal das Células Epiteliais. A função básica da vitamina A é o seu uso na formação dos pigmentos retinianos dos olhos, discutido no Capítulo 51. A vitamina A é necessária para a formação dos pigmentos visuais e, consequentemente, para prevenir a cegueira noturna.

A vitamina A é igualmente necessária para o crescimento normal da maior parte das células corporais e, em especial, para o crescimento e proliferação normal dos diferentes tipos de células epiteliais. Quando ocorre carência de vitamina A, as estruturas epiteliais do corpo tendem a ficar estratificadas e queratinizadas. A deficiência da vitamina A se manifesta por (1) descamação da pele e, às vezes, acne; (2) deficiência de crescimento de animais jovens, incluindo a cessação do crescimento esquelético; (3) deficiência reprodutiva, especialmente associada à atrofia do epitélio germinativo dos testículos e, às vezes, à interrupção do ciclo sexual feminino; (4) queratinização da córnea, com resultante opacificação e cegueira.

Na deficiência de vitamina A, as estruturas epiteliais danificadas frequentemente são infectadas (p. ex., a conjuntiva dos olhos, o revestimento do trato urinário e as vias aéreas). A vitamina A tem sido denominada vitamina "anti-infecção".

Tiamina (Vitamina B1)

A tiamina opera nos sistemas metabólicos do corpo, principalmente sob a forma de *pirofosfato de tiamina*; esse composto funciona como *carboxilase*, agindo em sua maior parte em conjunção com uma descarboxilase proteica, para a descarboxilação do ácido pirúvico e de outros a-cetoácidos, como discutido no Capítulo 68.

A deficiência da tiamina (*beribéri*) provoca diminuição da utilização do ácido pirúvico e de alguns aminoácidos pelos tecidos, mas aumenta a utilização das gorduras. Portanto, a tiamina é especificamente necessária para o metabolismo final dos carboidratos e de muitos aminoácidos. A utilização diminuída desses nutrientes é responsável por muitas debilidades associadas à deficiência da tiamina.

A Deficiência da Tiamina Provoca Lesões dos Sistemas Nervoso Central e Periférico. O sistema nervoso central normalmente depende de forma quase completa do metabolismo dos carboidratos para obtenção de energia. Na deficiência da tiamina, a utilização de glicose pelo tecido nervoso pode estar reduzida por 50% a 60%, sendo substituída pela utilização de corpos cetônicos derivados do metabolismo lipídico. Os neurônios do sistema nervoso central frequentemente apresentam cromatólise e intumescimento durante a deficiência da tiamina, características das células neuronais com desnutrição. Essas alterações podem interromper a comunicação em muitas regiões do sistema nervoso central.

A deficiência de tiamina pode provocar *degeneração das bainhas de mielina* das fibras nervosas, tanto nos nervos periféricos quanto no sistema nervoso central. As lesões nos nervos periféricos com frequência fazem com que tornem extremamente excitáveis, resultando em "polineurite", caracterizada pela dor irradiada ao longo do trajeto de um ou de muitos nervos periféricos. Do mesmo modo, os tratos de fibras na medula espinal podem degenerar em tal extensão que a *paralisia* ocasionalmente sobrevém; mesmo na ausência da paralisia, os músculos atrofiam, resultando em debilidade grave.

A Deficiência da Tiamina Enfraquece o Coração e Produz Vasodilatação Periférica. A pessoa com deficiência tiamínica grave desenvolve *insuficiência cardíaca*, devido ao enfraquecimento do músculo cardíaco. Além disso, o retorno do sangue venoso para o coração pode estar aumentado por até duas vezes o normal. Isso ocorre porque a deficiência da tiamina provoca *vasodilatação periférica* em todo o sistema circulatório,-presumivelmente, como resultado da liberação diminuída de energia metabólica pelos tecidos, gerando dilatação -

vascular local. Os efeitos cardíacos da deficiência de tiamina são devidos, em parte, ao elevado fluxo sanguíneo para o coração e, em parte, à fraqueza primária do músculo cardíaco. O *edema periférico* e a *ascite* também ocorrem em algumas pessoas com deficiência tiamínica, principalmente devido à insuficiência cardíaca.

A Deficiência de Tiamina Provoca Distúrbios do Trato Gastrointestinal. Entre os sintomas gastrointestinais da deficiência da tiamina encontram-se indigestão, constipação grave, anorexia, atonia gástrica e hipocloridria. Todos esses efeitos, presumivelmente, resultam da insuficiência da musculatura lisa e das glândulas do trato gastrointestinal ao obter energia suficiente do metabolismo dos carboidratos.

O quadro global da deficiência tiamínica, incluindo polineurite, sintomas cardiovasculares e distúrbios gastrointestinais é, frequentemente, denominado *beribéri* — em especial, quando os sintomas cardiovasculares predominam.

Niacina

A niacina, também denominada *ácido nicotínico*, funciona no organismo como coenzima, sob a forma de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e de fosfato de NAD. Essas coenzimas são aceptoras de hidrogênio; elas se combinam com os átomos de hidrogênio, à medida que eles são removidos dos substratos alimentares, por diversos tipos de desidrogenases. A operação típica dessas duas coenzimas é apresentada no Capítulo 68. Quando existe deficiência de niacina, a intensidade normal de desidrogenação não pode ser mantida; consequentemente, a transferência oxidativa da energia dos alimentos para os elementos funcionantes de todas as células não pode ocorrer em níveis normais.

Nos estágios iniciais da deficiência da niacina, alterações fisiológicas simples, tais como fraqueza muscular e secreção glandular insuficiente podem ocorrer, mas no caso de deficiência niacínica grave sobrevém verdadeira morte tecidual. As lesões patológicas surgem em diversas partes do sistema nervoso central, podendo resultar em demência permanente ou em diversos tipos de psicose. Do mesmo modo, a pele desenvolve descamação quebradiça e pigmentada em áreas expostas à irritação mecânica ou à irradiação solar; em pessoas com carência em niacina, a pele não consegue reparar o dano irritativo.

A deficiência de niacina provoca intensa irritação e inflamação das membranas mucosas da boca e de outras porções do trato gastrointestinal, resultando em várias anormalidades digestivas que podem levar, nos casos mais graves, à hemorragia gastrointestinal disseminada. Possivelmente esse distúrbio resulta da depressão generalizada do metabolismo do epitélio gastrointestinal e à insuficiência do reparo epitelial adequado.

A entidade clínica denominada *pelagra* e a doença canina conhecida como *língua negra* são causadas, principalmente, pela deficiência de niacina. A pelagra é intensamente exacerbada em pessoas submetidas à dieta à base de milho, por ser deficiente do aminoácido triptofano, que pode ser convertido à niacina, em quantidades limitadas pelo organismo.

Riboflavina (Vitamina B2)

A riboflavina, normalmente se combina nos tecidos com o ácido fosfórico para formar duas coenzimas, a *flavina mononucleotídeo (FMN)* e a *flavina-adenina dinucleotídeo (FAD)*. Elas funcionam como transportadores de hidrogênio em importantes sistemas oxidativos das mitocôndrias. A NAD, funcionando em associação às desidrogenases específicas, normalmente aceita o hidrogênio removido dos diversos substratos alimentares, repassando-o então à FMN ou à FAD; por fim, o hidrogênio é liberado como íon dentro da matriz mitocondrial para ser oxidado pelo oxigênio (descrito no Capítulo 68).

A deficiência de riboflavina em animais experimentais provoca dermatite grave, vômitos, diarreia e espasticidade muscular que, por fim, se transforma em fraqueza muscular, coma e declínio da temperatura corporal e então, morte. Portanto, a deficiência grave de riboflavina pode provocar muitos dos mesmos efeitos da carência dietética de niacina; presumivelmente, as debilidades resultantes em cada caso são resultantes da depressão generalizada dos processos oxidativos no interior das células.

Em seres humanos, não existem casos conhecidos de deficiência de riboflavina grave o bastante para provocar

as debilidades acentuadas, observadas nos estudos com animais, mas a deficiência leve dessa vitamina provavelmente é comum. Tal deficiência provoca distúrbios digestivos, sensações de queimação da pele e dos olhos, rachaduras dos cantos da boca, cefaleias, depressão mental, esquecimento e assim por diante.

Embora as manifestações da deficiência de riboflavina normalmente sejam discretas, essa deficiência ocorre frequentemente em associação à deficiência de tiamina, niacina ou ambas. Muitas síndromes de deficiência, incluindo *pelagra, beribéri, espru* e *kwashiorkor*, provavelmente se devem a uma deficiência combinada de uma série de vitaminas, assim como outros aspectos da desnutrição.

Vitamina B12

Diversos compostos da *cobalamina,* que têm em comum o grupo protético mostrado a seguir, exibem a denominada atividade da vitamina B_{12}. Perceba que esse grupo protético contém cobalto, que possui ligações semelhantes às do ferro na molécula da hemoglobina. É provável que o átomo de cobalto funcione, quase do mesmo modo, que o de ferro para se combinar reversivelmente com outras substâncias.

A Deficiência de Vitamina B12 Provoca Anemia Perniciosa. A vitamina B_{12} desempenha diversas funções metabólicas, atuando como coenzima aceptora de hidrogênio. Sua função mais importante é agir como coenzima para reduzir ribonucleotídeos a desoxirribonucleotídeos, passo necessário na replicação genética. Isso poderia explicar as funções principais da vitamina B_{12}: (1) promoção do crescimento; e (2) promoção da formação e maturação das hemácias. Essa função eritrocitária é descrita, em detalhes, no Capítulo 33, em relação à anemia perniciosa, tipo de anemia causada pela deficiência de maturação das hemácias, quando a vitamina B_{12} é deficiente.

A Deficiência de Vitamina B12 Provoca Desmielinização das Grandes Fibras Nervosas da Medula Espinal. A desmielinização das fibras nervosas em pessoas com deficiência de vitamina B_{12} ocorre, de modo especial, nas colunas posteriores e, ocasionalmente, nas colunas laterais da medula espinal. Como resultado, muitas pessoas com anemia perniciosa ficam paralisadas.

A causa usual da deficiência de vitamina B_{12} não é a carência alimentar dessa vitamina, mas o déficit de formação do *fator intrínseco* que normalmente é secretado pelas células parietais das glândulas gástricas, sendo essencial para a absorção da vitamina B_{12} pela mucosa do íleo. Isso é discutido nos Capítulos 33 e 67.

Ácido Fólico (Ácido Pteroilglutâmico)

Vários ácidos pteroilglutâmicos apresentam o “efeito do ácido fólico”. Esse ácido funciona como transportador dos grupos hidroximetil e formil. *Talvez, seu uso mais importante no corpo seja na síntese das purinas e da timina, necessárias para a formação do DNA.* Portanto, o ácido fólico, como a vitamina B_{12}, é necessário para a replicação dos genes celulares. Isso pode explicar uma das mais importantes funções do ácido fólico — promover o crescimento. De fato, o animal crescerá muito pouco se o ácido fólico estiver ausente da dieta.

O ácido fólico é promotor do crescimento ainda mais potente do que a vitamina B_{12} e, como esta, é importante para a maturação das hemácias, como discutido no Capítulo 33. Contudo, a vitamina B_{12} e o ácido fólico desempenham, cada um, funções químicas específicas e diferentes na promoção do crescimento e maturação das hemácias. Um dos efeitos significativos da deficiência do ácido fólico é o desenvolvimento de *anemia macrocítica*, quase idêntica à que ocorre na anemia perniciosa. Esta, com frequência, pode ser eficazmente tratada com ácido fólico isolado.

Piridoxina (Vitamina B6)

A piridoxina existe nas células sob a forma de *piridoxal fosfato*, atuando como coenzima para muitas reações químicas relacionadas ao metabolismo dos aminoácidos e das proteínas. *Seu papel mais importante é o de coenzima no processo de transaminação para a síntese de aminoácidos.* Como resultado, a piridoxina desempenha muitos papéis metabólicos, especialmente no metabolismo proteico. De igual modo, acredita-se que

aja no transporte de alguns aminoácidos através das membranas celulares.

A carência de piridoxina em animais de experimentação pode provocar dermatite, redução do crescimento, desenvolvimento de esteatose hepática, anemia e evidências de deterioração mental. Raramente, nas crianças, a deficiência da piridoxina foi reconhecida como causa de convulsões, dermatite e distúrbios gastrointestinais, tais como náusea e vômitos.

Ácido Pantotênico

O ácido pantotênico é incorporado ao organismo, principalmente na *coenzima A* (CoA), que apresenta muitos papéis metabólicos nas células. Dois deles, extensamente discutidos nos Capítulos 68 e 69, são (1) conversão do ácido pirúvico descarboxilado em acetil-CoA, antes de sua entrada no ciclo do ácido cítrico; e (2) degradação das moléculas dos ácidos graxos, em múltiplas moléculas de acetil-CoA. *Portanto, a carência do ácido pantotênico pode levar à depressão do metabolismo dos carboidratos e dos lipídios*.

A deficiência do ácido pantotênico em animais inferiores pode provocar retardo do crescimento, incapacidade reprodutiva, pelos acinzentados, dermatite, esteatose hepática e necrose adrenocortical hemorrágica dos animais experimentais. Em seres humanos, nenhuma síndrome carencial definida foi comprovada presumivelmente devido à ampla ocorrência dessa vitamina em quase todos os alimentos e porque, com muita probabilidade, pequenas quantidades podem ser sintetizadas pelo corpo. Essa situação não significa que o ácido pantotênico não tenha importância nos sistemas metabólicos do corpo; de fato, ele é talvez tão necessário quanto qualquer outra vitamina.

Ácido Ascórbico (Vitamina C)

A Deficiência de Ácido Ascórbico Enfraquece as Fibras Colágenas por Todo o Corpo. O ácido ascórbico é essencial para a ativação da enzima *prolil hidroxilase* que promove a etapa hidroxilativa da formação da hidroxiprolina, constituinte integral do colágeno. Sem o ácido ascórbico, as fibras colágenas formadas em praticamente todos os tecidos corporais são defeituosas e fracas. Por conseguinte, essa vitamina é essencial para o crescimento e para a força das fibras no tecido subcutâneo, cartilagem, ossos e dentes.

A Deficiência de Ácido Ascórbico Causa Escorbuto. A deficiência do ácido ascórbico, por 20 a 30 semanas, que ocorria frequentemente durante as longas viagens marítimas do passado, provoca o *escorbuto*. Um dos efeitos mais importantes do escorbuto é a *incapacidade de cicatrização das feridas*. Isso é provocado pela deficiência das células em depositar fibrilas colágenas e substâncias que servem de cimento intercelular. Como resultado, a cicatrização de ferimento pode exigir várias semanas, em vez de alguns dias normalmente necessários.

A carência de ácido ascórbico também provoca a *cessação do crescimento ósseo*. As células das epífises de crescimento continuam a proliferar, mas nenhum colágeno novo é depositado entre elas, fazendo com que os ossos fraturem com facilidade no local de crescimento, devido à incapacidade de ossificação. Da mesma forma, quando um osso já ossificado é fraturado em pessoa com deficiência de ácido ascórbico, os osteoblastos não conseguem formar nova matriz óssea. Consequentemente, o osso fraturado não forma o calo ósseo.

As paredes dos vasos sanguíneos ficam extremamente frágeis no escorbuto, devido à (1) incapacidade das células endoteliais serem adequadamente cimentadas em conjunto; e (2) à incapacidade de formar as fibrilas colágenas, normalmente presentes nas paredes vasculares. Os capilares são de modo especial propensos à ruptura e, como resultado, diversas pequenas hemorragias petequiais acontecem por todo o corpo. A hemorragia subcutânea provoca manchas purpúricas, algumas vezes disseminadas. Nos casos de escorbuto extremo, as células musculares às vezes se fragmentam; ocorrem lesões gengivais com perda dos dentes; infecções orais se desenvolvem; hematêmese, melena e hemorragia cerebral podem sobrevir. Por fim, febre alta frequentemente se desenvolve antes da morte.

Vitamina D

A vitamina D aumenta a absorção gastrointestinal de cálcio, auxiliando o controle da deposição óssea desse mineral. O mecanismo pelo qual a vitamina D aumenta a absorção do cálcio é, principalmente, por meio da promoção do seu transporte ativo através do epitélio do íleo. Em particular, ela aumenta a formação de proteína ligadora de cálcio nas células epiteliais intestinais, o que auxilia a sua absorção. As funções específicas da vitamina D, em relação ao metabolismo global do cálcio corporal e à formação óssea, estão apresentadas no Capítulo 80.

Vitamina E

Diversos compostos relacionados exibem a denominada atividade da vitamina E. Somente raros casos de deficiência comprovada de vitamina E ocorreram em seres humanos. Em estudos com animais, a deficiência de vitamina E pode levar à degeneração do epitélio germinativo dos testículos e, consequentemente, ocasionar esterilidade masculina. Nas fêmeas, a carência de vitamina E também pode provocar reabsorção do feto, após a concepção. Devido às consequências de sua deficiência, a vitamina E é eventualmente denominada “vitamina antiesterilidade”. Sua carência impede o crescimento normal, provocando, às vezes, a degeneração das células tubulares renais e musculares.

Acredita-se que a vitamina E desempenhe papel protetor na prevenção da oxidação das gorduras não saturadas. Na ausência de vitamina E, a quantidade de gorduras não saturadas nas células fica diminuída, provocando anormalidades estruturais e funcionais de organelas celulares tais como as mitocôndrias, os lisossomos e, até mesmo, a membrana celular.

Vitamina K

A vitamina K é um cofator essencial para a enzima hepática que adiciona grupo carboxila aos fatores II (protrombina), VII (proconvertina), IX e X, todos os quais são importantes para a coagulação do sangue. Sem essa carboxilação, esses fatores de coagulação são inativos. Por conseguinte, quando ocorre a deficiência da vitamina K, a coagulação sanguínea é retardada. A função dessa vitamina e sua relação com alguns dos anticoagulantes, como o dicumarol, são apresentadas em mais detalhes no Capítulo 37.

Diversos compostos, tanto naturais quanto sintéticos, exibem atividade de vitamina K. Uma vez que ela é sintetizada pelas bactérias no cólon, é raro que a pessoa apresente tendência hemorrágica devido à sua deficiência dietética. Contudo, quando as bactérias colônicas são destruídas pela administração de grande quantidade de fármacos antibióticos, a deficiência da vitamina K ocorre rapidamente devido à pequena quantidade desse composto na dieta normal.

Metabolismo Mineral

As funções de diversos minerais, tais como o sódio, o potássio e o cloreto, são apresentadas nos locais apropriados do texto. Somente funções específicas dos minerais, não abordadas em outra parte, estão aqui mencionadas. O conteúdo corporal dos minerais mais importantes está listado na Tabela 72-4 e suas necessidades diárias são fornecidas na Tabela 72-5.

Tabela 72-4 Composição Média de um Homem de 70 kg

Componente	Quantidade (gramas)
Água	41.400
Gordura	12.600
Proteína	12.600
Carboidrato	300
Sódio	63

Potássio	150
Cálcio	1.160
Magnésio	21
Cloreto	85
Fósforo	670
Enxofre	112
Ferro	3
Iodo	0,014

Tabela 72-5 Média da Quantidade Diária de Minerais Exigida para um Adulto

Mineral	**Quantidade**
Sódio	3,0 g
Potássio	1,0 g
Cloreto	3,5 g
Cálcio	1,2 g
Fósforo	1,2 g
Ferro	18,0 mg
Iodo	150,0 mg
Magnésio	0,4 g
Cobalto	Desconhecida
Cobre	Desconhecida
Manganês	Desconhecida
Zinco	15 mg

Magnésio. A concentração celular de magnésio é cerca de um sexto da do potássio. O magnésio é necessário como catalisador para muitas reações enzimáticas intracelulares, particularmente as relacionadas ao metabolismo dos carboidratos.

A concentração de magnésio no líquido extracelular é desprezível, apenas 1,8 a 2,5 mEq/L. Aumento da concentração extracelular de magnésio deprime a atividade do sistema nervoso, bem como a contração muscular esquelética. Esta última pode ser bloqueada pela administração de cálcio. Concentração baixa de magnésio provoca irritabilidade aumentada do sistema nervoso, vasodilatação periférica e arritmias cardíacas, especialmente após infarto agudo do miocárdio.

Cálcio. O cálcio está presente no corpo, sobretudo sob a forma de fosfato nos ossos. Esse tópico é discutido em detalhes no Capítulo 80, bem como o conteúdo de cálcio do líquido extracelular. Quantidades excessivas de íons cálcio no líquido extracelular podem provocar parada cardíaca em sístole e agir como depressor mental. No outro extremo, baixos níveis de cálcio podem provocar a ativação espontânea das fibras nervosas, resultando em tetania, como discutido no Capítulo 80.

Fósforo. *O fosfato é o principal ânion do líquido intracelular*. Os fosfatos têm a capacidade de se combinarem reversivelmente com diversas coenzimas e múltiplos outros compostos que são necessários para a operação dos processos metabólicos. Muitas reações importantes dos fosfatos foram catalogadas em outros pontos deste

texto, especialmente em relação às funções do trifosfato de adenosina, difosfato de adenosina, fosfocreatinina, e assim por diante. Além disso, os ossos contêm tremenda quantidade de fosfato de cálcio, o que é discutido noCapítulo 80.

Ferro. A função do ferro no corpo, especialmente em relação à formação da hemoglobina, é abordada no Capítulo 33. *Dois terços do ferro corporal estão sob a forma de hemoglobina,* embora quantidades menores estejam presentes sob outras formas, especialmente no fígado e na medula óssea. Carreadores de elétrons contendo ferro (em especial, os citocromos) são encontrados nas mitocôndrias de todas as células do corpo, sendo essenciais para a maioria das oxidações que ocorrem nas células. Portanto, o ferro é absolutamente essencial tanto para o transporte de oxigênio para os tecidos como para o funcionamento dos sistemas oxidativos no interior das células teciduais, sem os quais a vida poderia cessar em poucos segundos.

Oligoelementos Importantes para o Organismo. Alguns elementos estão presentes no organismo em quantidades tão pequenas que são denominados *oligoelementos*. As quantidades desses elementos nos alimentos são normalmente diminutas. Porém, sem qualquer um deles, a síndrome de deficiência específica provavelmente se desenvolverá. Três dos mais importantes desses oligoelementos são o iodo, o zinco e o flúor.

Iodo. O oligoelemento mais conhecido é o iodo. Esse elemento é discutido no Capítulo 77 em conexão com a formação e função dos hormônios tireoidianos; como mostrado na Tabela 72-4, todo o corpo contém em média apenas 14 miligramas. O iodo é essencial na formação da *tiroxina* e da *tri-iodotironina*, os dois hormônios tireoidianos que são essenciais para a manutenção do metabolismo normal em todas as células corporais.

Zinco. O zinco constitui parte integral de diversas enzimas, das quais uma das mais importantes é a *anidrase carbônica*, que está presente em concentrações especialmente elevadas nas hemácias. Essa enzima é responsável pela rápida combinação do dióxido de carbono com a água, nas hemácias do sangue capilar periférico e pela rápida liberação de dióxido de carbono, pelo sangue capilar pulmonar para os alvéolos. A anidrase carbônica também está presente em maior grau na mucosa gastrointestinal, nos túbulos renais e nas células epiteliais de diversas glândulas do corpo. Consequentemente, o zinco em pequenas quantidades é essencial para a realização de diversas reações relacionadas ao metabolismo do dióxido de carbono.

O zinco também é componente da *desidrogenase lática* sendo, consequentemente, importante para as interconversões entre o ácido pirúvico e o ácido lático. Por fim, ele é componente de algumas *peptidases*, sendo importante para a digestão proteica no trato gastrointestinal.

Flúor. O flúor não parece ser um elemento necessário para o metabolismo, mas a presença de pequena quantidade no organismo, durante o período da vida em que os dentes estão se formando, protege subsequentemente contra as cáries. O flúor não deixa os dentes mais fortes, entretanto tem efeito mal compreendido na supressão do processo cariogênico. Sugeriu-se que o flúor se deposite nos cristais de hidroxiapatita do esmalte dentário, com o qual se combina, bloqueando, por conseguinte, as funções de diversos oligoelementos necessários para a ativação das enzimas bacterianas que causam as cáries. Portanto, quando o flúor está presente, as enzimas permanecem inativas e não provocam as cáries.

A ingestão excessiva de flúor ocasiona a *fluorose*, que se manifesta em sua forma mais branda por manchas dentárias e, em seu quadro mais grave, por ossos aumentados. Foi postulado que nessa condição o flúor se combina com os oligoelementos em algumas enzimas metabólicas, incluindo as fosfatases, de modo que diversos sistemas metabólicos ficam parcialmente inativados. De acordo com essa teoria, os dentes manchados e os ossos aumentados se devem a sistemas enzimáticos anormais nos odontoblastos e nos osteoblastos. Embora os dentes manchados sejam muito resistentes ao desenvolvimento de cáries, sua força estrutural pode estar consideravelmente diminuída pelo processo de manchamento.

Bibliografia

da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE: The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension.

Physiology (Bethesda) 29:196, 2014.

Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.

Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 4:569, 2008.

Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature 395:763, 1998.

Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. Am J Physiol Endocrinol Metab 294:E817, 2008.

Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA: Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. Nat Rev Neurosci 14:24, 2013.

Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. Hypertension 4:625, 2003.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. J Biol Chem 285:17271, 2010.

Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. Int J Nephrol Renovasc Dis 7:75, 2014.

Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? Adv Ren Replace Ther 11:41, 2004.

Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity. Am J Hypertens 15:657, 2002.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. Circulation 129(25 Suppl 2):S102, 2014.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E1000, 2008.

Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? BMJ 328:211, 2004.

Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counterregulation, and energy homeostasis. Physiology (Bethesda) 22:241, 2007.

Mayer EA: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. Nat Rev Neurosci 12:453, 2011.

Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight. Nature 443:289, 2006.

Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. Nat Rev Neurosci 15:367, 2014.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.

O'Rahilly S: Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. Nature 462:307, 2009.

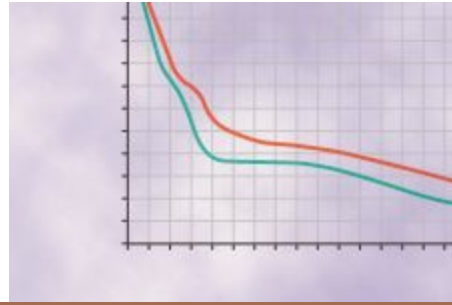
Powers HJ: Riboflavin (vitamin B2) and health. Am J Clin Nutr 77:1352, 2003.

Ramachandrappa S, Farooqi IS: Genetic approaches to understanding human obesity. J Clin Invest 121:2080, 2011.

Sellayah D, Sikder D: Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. Endocrinology 154:3990, 2013.

Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. Hypertension 48:58, 2006.

Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

CAPÍTULO 73

Energética Celular e a Taxa Metabólica

O Trifosfato de Adenosina (ATP) Atua no Metabolismo como "Moeda Metabólica"

Os carboidratos, as gorduras e as proteínas podem ser utilizados pelas células para sintetizar grandes quantidades de trifosfato de adenosina (ATP), que pode ser usado como fonte de energia para quase todas as outras funções celulares. Por esse motivo, o ATP tem sido chamado "moeda" energética do metabolismo celular. De fato, a transferência de energia das matérias-primas alimentares para a maioria dos sistemas funcionais celulares só pode ser feita por meio desse intermediário, o ATP (ou por nucleotídeo semelhante, o trifosfato de guanosina, GTP). Muitos dos atributos do ATP foram apresentados no Capítulo 2.

Atributo do ATP que o torna altamente valioso como moeda energética é a sua grande quantidade de energia livre (cerca de 7.300 calorias, ou 7,3 Calorias [quilocalorias], por mol em condições-padrão, e de até 12.000 calorias em condições fisiológicas), presente em cada uma das suas ligações de fosfato extremamente energéticas. A quantidade de energia de cada ligação, quando liberada pela decomposição do ATP, é suficiente para fazer com que praticamente qualquer etapa de qualquer uma das reações químicas do organismo aconteça, se a transferência adequada de energia for atingida. Algumas reações químicas que exigem a energia do ATP utilizam somente poucas centenas das 12.000 calorias disponíveis, e o restante dessa energia se perde sob a forma de calor.

O ATP É Gerado pela Combustão dos Carboidratos, Gorduras e Proteínas. Em Capítulos anteriores, discutimos a transferência de energia dos diversos alimentos para o ATP. Resumidamente, o ATP é produzido a partir dos seguintes processos:

1. *Combustão dos carboidratos* — principalmente a glicose, mas também de quantidades menores de outros açúcares, como a frutose. Essa combustão acontece no citoplasma celular, pelo processo anaeróbico da *glicólise* e nas mitocôndrias, por meio do *ciclo aeróbico do ácido cítrico (Krebs)*.
2. *Combustão dos ácidos graxos* nas mitocôndrias celulares por *beta-oxidação*.
3. *Combustão das proteínas*, o que requer hidrólise até seus aminoácidos constitutivos e a sua degradação em compostos intermediários do ciclo do ácido cítrico e, então, à acetilcoenzima A e ao dióxido de carbono.

O ATP Energiza a Síntese de Componentes Celulares. Dentre os processos intracelulares mais importantes

que necessitam da energia do ATP, encontra-se a formação das ligações peptídicas entre os aminoácidos, durante a síntese proteica. As diferentes ligações peptídicas, dependendo de quais tipos de aminoácidos estejam ligados, demandam 500 a 5.000 calorias de energia por mol. Recordemos do Capítulo 3 que quatro ligações de fosfato de alta energia são gastas durante a cascata de reações necessárias para formar cada ligação peptídica. Esse gasto fornece um total de 48.000 calorias de energia, muito mais do que as 500 a 5.000 calorias, eventualmente armazenadas em cada uma das ligações peptídicas.

A energia do ATP também é empregada na síntese de glicose, a partir do ácido lático, e na síntese ácidos graxos, a partir da acetilcoenzima A. Além disso, a energia do ATP é usada na síntese do colesterol, dos fosfolipídios, dos hormônios e de quase todas as outras substâncias do corpo. Até a ureia, excretada pelos rins, necessita de ATP para induzir sua formação a partir da amônia. Alguém poderia questionar por que a energia é gasta para formar a ureia, já que ela será simplesmente descartada pelo corpo. Todavia, recordando a extrema toxicidade da amônia nos líquidos corporais, poder-se-ia perceber a importância dessa reação que mantém a concentração de amônia nos líquidos corporais em nível baixo.

O ATP Energiza a Contração Muscular. A contração muscular não acontece sem a energia do ATP. A miosina, uma das proteínas contráteis mais importantes das fibras musculares, age como enzima, provocando a quebra do ATP em difosfato de adenosina (ADP), liberando desse modo a energia exigida para provocar contração. Quando a contração muscular não está ocorrendo, somente pequena quantidade de ATP é, normalmente, degradada pelos músculos, mas esse uso do ATP pode aumentar por pelo menos 150 vezes a do nível de repouso, durante curtas explosões de contração máxima. O mecanismo postulado, pelo qual a energia do ATP é utilizada para provocar a contração muscular, é discutido no Capítulo 6.

O ATP Energiza o Transporte Ativo Através das Membranas. Nos Capítulos 4 28 e 66 discutiu-se o transporte ativo dos eletrólitos e dos diversos nutrientes, através das membranas celulares, como também pelos túbulos renais e trato gastrointestinal para o sangue. Em cada um desses exemplos, notamos que o transporte ativo da maioria dos eletrólitos e de substâncias como a glicose, os aminoácidos e o acetoacetato pode ocorrer contra um gradiente eletroquímico, embora a difusão natural das substâncias pudesse se dar na direção oposta. A oposição ao gradiente eletroquímico requer energia fornecida pelo ATP.

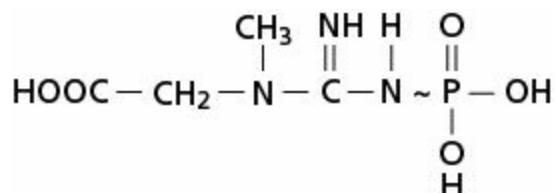
O ATP Energiza a Secreção Glandular. Os mesmos princípios se aplicam tanto à secreção glandular, como à absorção de substâncias contra gradientes de concentração, uma vez que a concentração dessas substâncias, à medida que são secretadas pelas células glandulares, demanda energia. Além disso, a energia é necessária para a síntese dos compostos orgânicos a serem secretados.

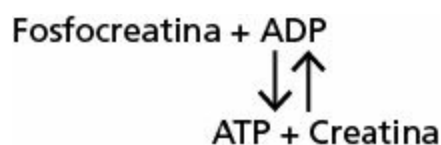
O ATP Energiza a Condução Nervosa. A energia utilizada durante a propagação do impulso nervoso é proveniente do potencial energético armazenado sob a forma de diferenças da concentração de íons através das membranas dos neurônios. Isto é, alta concentração de potássio no interior do neurônio e baixa concentração externa constituem tipo de armazenamento energético. Da mesma forma, concentração elevada de sódio do lado externo da membrana e baixa concentração, em sua parte interna, representam outro depósito energético. A energia necessária para a passagem de cada potencial de ação ao longo da membrana da fibra, é oriunda desse estoque energético, com a transferência de pequenas quantidades de potássio para fora e de sódio para dentro da célula, durante cada potencial de ação. Porém, os sistemas de transporte ativo, que recebem energia do ATP, transportam os íons de volta através da membrana para as suas posições anteriores.

A Fosfocreatina Funciona como um Depósito Acessório de Armazenamento Energético e como um "Tampão do ATP"

A despeito da importância soberana do ATP como agente de acoplamento para a transferência energética, essa substância não é o reservatório celular mais abundante de ligações de fosfato de alta energia. A *fosfocreatina,* que também contém ligações fosfáticas de alta energia, é três a oito vezes mais abundante do que o ATP. De igual modo, a ligação de alta energia (~) da fosfocreatina contém cerca de 8.500 calorias por mol em condições padrão e algo em torno de 13.000 calorias por mol nas condições corporais (37°C e baixas concentrações de reagentes).

Essa quantidade representa pouco mais do que as 12.000 calorias por mol em cada uma das duas ligações fosfáticas de alta energia do ATP. A fórmula para o fosfato de creatinina é a seguinte:

$$HOOC-CH_2-\underset{\displaystyle CH_3}{\overset{|}{N}}-\overset{NH}{\overset{\|}{C}}-\overset{H}{\overset{|}{N}}\sim\overset{O}{\overset{\|}{\underset{\underset{\displaystyle OH}{|}}{P}}}-OH$$

Ao contrário do ATP, a fosfocreatina não pode agir como agente acoplador direto para a transferência de energia entre os alimentos e os sistemas funcionais celulares, mas pode transferir energia de modo intercambiável com o ATP. Quando quantidades extras de ATP estão disponíveis na célula, grande parte da sua energia é usada para sintetizar fosfocreatina, construindo, assim, esse armazém de energia. Em seguida, quando o ATP começa a ser usado, a energia da fosfocreatina é rapidamente transferida de volta para o ATP e, daí, para os sistemas funcionais das células. Essa inter-relação reversível entre o ATP e a fosfocreatina é demonstrada pela seguinte equação:

$$\text{Fosfocreatina} + \text{ADP} \rightleftarrows \text{ATP} + \text{Creatina}$$

Observe que o nível energético mais elevado da ligação fosfatídica de alta energia da fosfocreatina (1.000 a 1.500 calorias por mol maior que a do ATP) faz com que a reação entre a fosfocreatina e o ADP ocorra mais rapidamente, em direção à formação de novo ATP, toda vez que a mais leve quantidade de ATP gastar a sua energia em outra parte. Portanto, mesmo o mais discreto uso de ATP pelas células evoca a energia da fosfocreatina para a síntese de novo ATP. Esse efeito mantém a concentração do ATP, quase constantemente em nível alto, desde que ainda reste alguma fosfocreatina. Por essa razão, podemos chamar o sistema ATP-fosfocreatina de sistema "tampão" do ATP. Pode-se, com facilidade, compreender a importância da manutenção da concentração do ATP praticamente constante, uma vez que as intensidades/velocidades de quase todas as reações metabólicas do corpo dependem dessa constância.

Energia Anaeróbica versus Energia Aeróbica

Energia anaeróbica define que pode ser obtida dos alimentos, sem utilização simultânea de oxigênio; *energia aeróbica* significa que só pode ser obtida dos alimentos pelo metabolismo oxidativo. Nas discussões dos Capítulos 68 a 70, notamos que tanto os carboidratos quanto as gorduras e as proteínas podem ser oxidados para provocar a síntese de ATP. Porém, *os carboidratos são os únicos alimentos significativos que podem ser usados para fornecer energia, sem a utilização de oxigênio*; essa liberação de energia ocorre durante a quebra glicolítica da glicose ou do glicogênio em ácido pirúvico. Para cada mol de glicose que é quebrado em ácido pirúvico, 2 moles de ATP são formados. Entretanto, quando o glicogênio armazenado na célula é clivado a ácido pirúvico, cada mol de glicose do glicogênio dá origem a 3 moles de ATP. O motivo para essa diferença é que a glicose livre que entra na célula deve ser fosforilada com o uso de 1 mol de ATP, antes que possa começar a ser quebrada; isso não é verdadeiro em relação à glicose derivada do glicogênio, uma vez que ela provém de glicogênio que já está em seu estado fosforilado, sem o gasto adicional de ATP. *Portanto, a melhor fonte de energia, em condições anaeróbicas, é o glicogênio armazenado nas células.*

Utilização da Energia Anaeróbica durante a Hipoxia. Um dos principais exemplos de utilização de energia anaeróbica ocorre na hipoxia aguda. Quando a pessoa para de respirar, ainda existe pequena quantidade de oxigênio armazenada nos pulmões e volume adicional estocado na hemoglobina do sangue. Esse oxigênio só é suficiente para manter os processos metabólicos funcionando por cerca de 2 minutos. A continuação da vida, além desse tempo, requer fonte adicional de energia. Essa energia pode ser obtida por mais ou menos 1 minuto, por meio da glicólise — isto é, o glicogênio celular sendo degradado em ácido pirúvico e este se transformando

em ácido lático, que se difunde para fora da célula, como descrito no Capítulo 68.

A Energia Anaeróbica, Utilizada durante Picos de Atividade Extenuante É Principalmente Proveniente da Glicólise. Os músculos esqueléticos podem realizar proezas extremas de força por poucos segundos, mas são muito menos capazes de fazê-lo durante a atividade prolongada. A maior parte da energia extra, exigida durante esses picos de atividade, não pode vir dos processos oxidativos porque eles são lentos demais em sua resposta. Em vez disso, a energia extra provém de fontes anaeróbicas: (1) o ATP já presente nas células musculares; (2) a fosfocreatina celular; e (3) a energia anaeróbica, liberada pela quebra glicolítica do glicogênio em ácido lático.

A quantidade máxima de ATP no músculo é, somente, de cerca de 5 mmol/L de líquido intracelular e essa quantidade pode manter contração muscular máxima por não mais do que aproximadamente 1 segundo. A quantidade de fosfocreatina nas células é de três a oito vezes essa, mas, mesmo empregando toda a fosfocreatina, a contração máxima só pode ser mantida por 5 a 10 segundos.

A liberação de energia pela glicólise pode ocorrer muito mais rapidamente do que sua liberação oxidativa. Consequentemente, a maior parte da energia extra, exigida durante a atividade vigorosa, que perdure por mais 5 a 10 segundos, porém, menos do que 1 a 2 minutos, é originada da glicólise anaeróbica. Como consequência, o conteúdo de glicogênio dos músculos, durante os picos de atividade vigorosa é reduzido, enquanto a concentração de ácido lático no sangue aumenta. Após o término do exercício, o metabolismo oxidativo é utilizado para reconverter cerca de quatro quintos do ácido lático em glicose; o restante se transforma em ácido pirúvico, sendo degradado e oxidado no ciclo do ácido cítrico. A reconversão da glicose ocorre, em sua maior parte, nos hepatócitos, e a glicose é então transportada pelo sangue de volta aos músculos, onde é armazenada, mais uma vez, sob a forma de glicogênio.

O Consumo Extra de Oxigênio Compensa o Débito de Oxigênio Após Conclusão de Exercício Extenuante. Após período de exercício extenuante, a pessoa continua a respirar fortemente e a consumir grande quantidade de oxigênio por, no mínimo, uns poucos minutos e às vezes por até 1 hora depois. Esse oxigênio adicional é usado (1) para reconverter o ácido lático que se acumulou durante o exercício, novamente em glicose; (2) para reconverter o monofosfato de adenosina e o ADP em ATP, (3) para reconverter a creatina e o fosfato em fosfocreatina; (4) para restabelecer as concentrações normais de oxigênio ligado à hemoglobina e à mioglobina; e (5) para elevar a concentração de oxigênio nos pulmões até seu nível normal. Esse consumo extra de oxigênio, após o término do exercício, se denomina saldar o *déficit de oxigênio*.

O princípio do déficit de oxigênio será discutido mais adiante no Capítulo 85, em relação à fisiologia dos esportes. A capacidade do indivíduo de fazer um débito de oxigênio é de especial importância em muitos tipos de atletismo.

Resumo da Utilização de Energia pelas Células

Com base nos últimos Capítulos e na discussão precedente, podemos agora sintetizar o quadro complexo da utilização global de energia pelas células, como exposto na Figura 73-1. Essa figura mostra a utilização anaeróbica de glicogênio e de glicose para formar ATP e a utilização aeróbica dos compostos derivados de carboidratos, gorduras, proteínas e outras substâncias, para formar ATP adicional. Por sua vez, o ATP se encontra em equilíbrio reversível com a fosfocreatina nas células e, uma vez que estão presentes nas células, com quantidades maiores de fosfocreatina do que de ATP, muita da energia armazenada na célula fica nesse armazém energético.

A energia do ATP pode ser usada por diferentes sistemas funcionais celulares para suprir a síntese e o crescimento, a contração muscular, a secreção glandular, a condução do impulso nervoso, a absorção ativa e outras atividades da célula. Se forem necessárias quantidades maiores de energia para as atividades celulares do que as fornecidas pelo metabolismo oxidativo, os depósitos de fosfocreatina serão utilizados em primeiro lugar, seguidos rapidamente pela quebra energética do glicogênio. Consequentemente, o metabolismo oxidativo não pode liberar picos extremos de energia para as células, quase tão rapidamente, quanto podem os processos

anaeróbicos, mas em intensidades mais lentas de uso, o processo oxidativo pode continuar, enquanto os estoques energéticos (principalmente, a gordura) existirem.

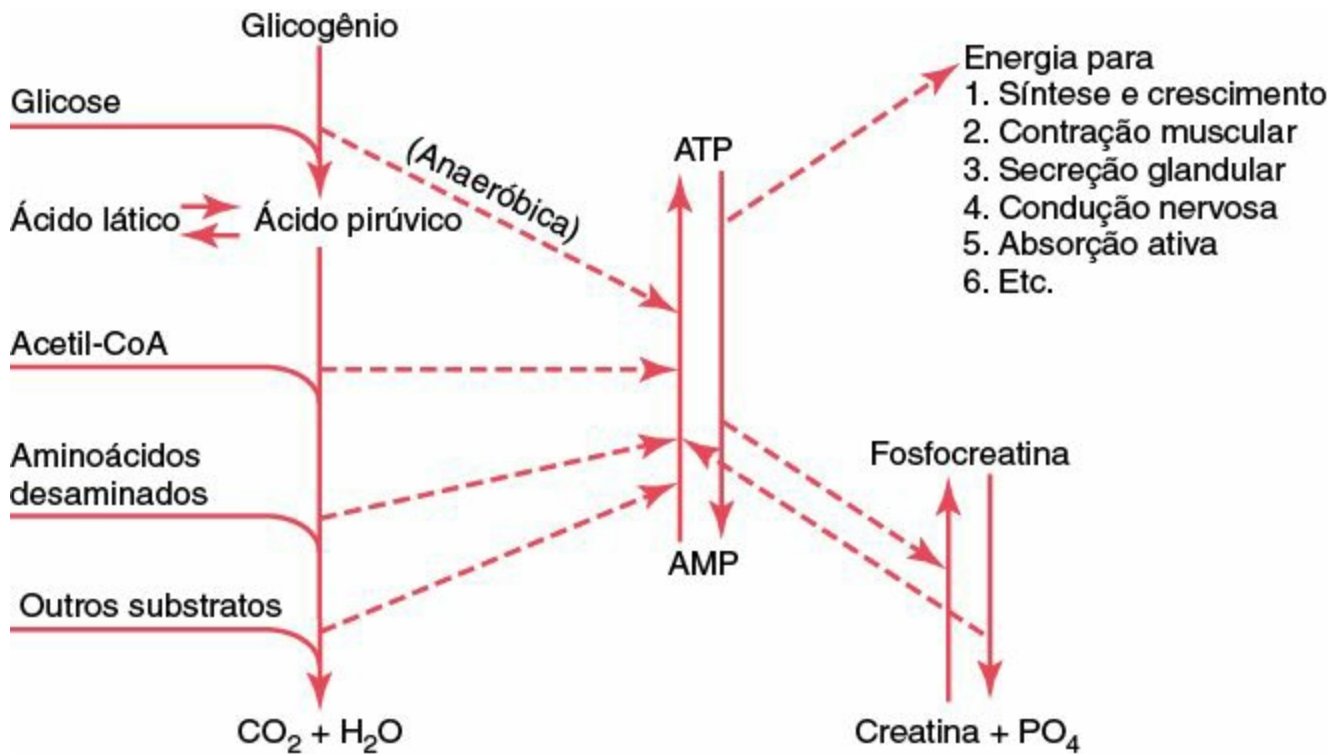



Figura 73-1. Esquema global da transferência energética dos alimentos para o sistema do ácido adenílico e, daí, para os elementos funcionais das células. *(Modificada de Soskin S, Levine R: Carbohydrate Metabolism. Chicago: University of Chicago Press, 1952.)*

Controle da Liberação de Energia na Célula

Controle da Velocidade das Reações Catalisadas por Enzimas. Antes de discutirmos o controle da liberação de energia pela célula, é necessário que consideremos os princípios básicos do *controle da velocidade* das reações químicas catalisadas por enzimas, que são os tipos de reações que ocorrem quase universalmente, em todo o corpo.

O mecanismo pelo qual a enzima catalisa uma reação química, consiste na enzima, a princípio, ao se combinar livremente com um dos substratos da reação. Essa combinação fraca altera suficientemente as forças de ligação do substrato, de modo que ele possa reagir com outras substâncias. Portanto, a velocidade global da reação química é determinada tanto pela concentração da enzima quanto pela concentração do substrato que se liga à enzima. A equação básica é a seguinte:

$$\text{Velocidade da reação} = \frac{K_1 \times [\text{Enzima}] \times [\text{Substrato}]}{K_2 + [\text{Substrato}]}$$

Essa é a chamada *equação de Michaelis-Menten*. A Figura 73-2 demonstra a aplicação dessa equação.

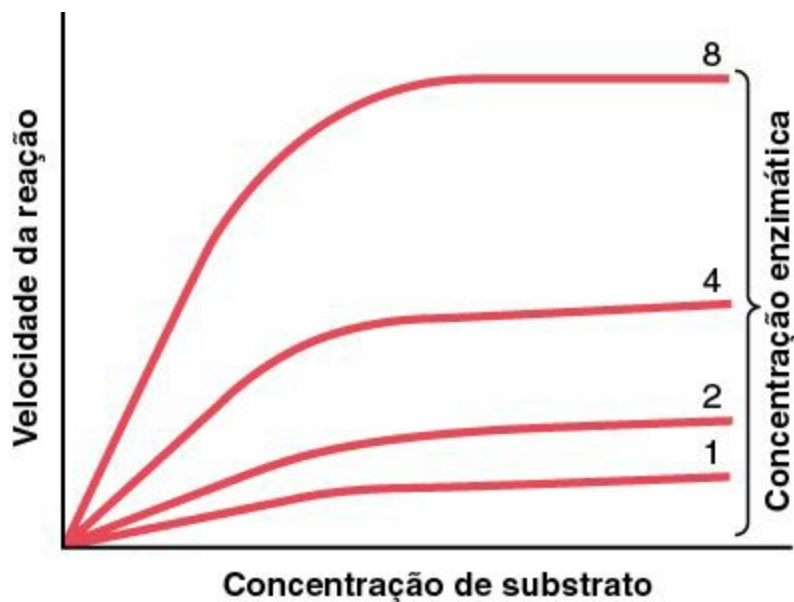



Figura 73-2. Efeito das concentrações de substrato e enzima sobre a taxa de uma reação catalisadora por enzima.

Papel da Concentração Enzimática na Regulação das Reações Metabólicas. A Figura 73-2 demonstra que, *quando a concentração do substrato é alta*, como mostrado na metade direita da figura, a velocidade da reação química é quase completamente determinada pela concentração da enzima. Consequentemente, à medida que a concentração enzimática aumenta de valor arbitrário de 1 para 2, 4 ou 8, a velocidade da reação aumenta de forma proporcional, como mostrado pelos níveis crescentes das curvas. Por exemplo, quando grande quantidade de glicose chega aos túbulos renais em pessoa com diabetes melito — isto é, o substrato glicose encontra-se em grande excesso nos túbulos — aumentos adicionais da glicose tubular têm pouco efeito sobre sua reabsorção, uma vez que as enzimas de transporte se encontram saturadas. Sob essas condições, a velocidade de reabsorção da glicose é limitada pela concentração das enzimas de transporte nas células tubulares proximais, e não pela concentração da própria glicose.

Papel da Concentração do Substrato na Regulação das Reações Metabólicas. Observe também na Figura 73-2 que quando a concentração do substrato fica baixa o suficiente para que apenas pequena porção da enzima seja necessária para a reação, sua velocidade fica diretamente proporcional à concentração do substrato, assim como à concentração enzimática. Esta é a relação observada na absorção de substâncias a partir do trato intestinal e dos túbulos renais, quando as suas concentrações são baixas.

Limitação da Velocidade das Reações em Série. Quase todas as reações químicas do corpo acontecem em série, com o produto de uma reação agindo como substrato para a próxima, e assim por diante. Por conseguinte, a velocidade global de série complexa de reações químicas é determinada, principalmente, pela velocidade da reação na etapa mais lenta da série. Esse é conhecido como *etapa limitante da velocidade* de toda a sequência.

Concentração do ADP como Fator Controlador da Velocidade de Liberação de Energia. Em condições de *repouso,* a concentração do ADP nas células é extremamente baixa, de modo que as reações químicas as quais dependem dele como substrato sejam muito lentas. Essas reações incluem todas as vias metabólicas oxidativas que liberam energia dos alimentos, bem como, essencialmente, todas as outras vias de liberação de energia pelo organismo. Portanto, o *ADP é importante fator limitante da velocidade* para quase todo o metabolismo energético do corpo.

Quando as células ficam ativas, a despeito do tipo de atividade, o ATP é convertido a ADP, aumentando sua concentração em proporção direta ao grau de atividade da célula. Esse ADP então eleva automaticamente as velocidades de todas as reações de liberação metabólica de energia dos alimentos. Portanto, por meio desse simples processo, a quantidade de energia liberada na célula é controlada pelo grau de atividade celular. Na ausência de atividade celular, a liberação de energia cessa, uma vez que o ADP logo se transforma em ATP.

Taxa Metabólica

O *metabolismo* corporal significa simplesmente a totalidade das reações químicas em todas as células do organismo e a *intensidade metabólica* é, nas condições normais, expressa em termos da liberação de calor durante as reações químicas.

Calor É o Produto Final de Quase Toda a Energia Liberada no Corpo. Nos Capítulos precedentes, ao discutirmos muitas das reações metabólicas, observamos que nem toda a energia dos alimentos é transferida para o ATP; em vez disso, grande parte dessa energia se transforma em calor. Em média, 35% da energia dos alimentos se transformam em calor durante a formação do ATP. A energia adicional se transforma em calor, à medida que é transferida do ATP para os sistemas funcionais das células, de modo que, mesmo sob condições ideais, não mais do que 27% de toda a energia dos alimentos sejam finalmente utilizados pelos sistemas funcionais.

Mesmo quando 27% da energia chegam aos sistemas funcionais das células, a maior parte dessa energia, eventualmente, se transforma em calor. Por exemplo, quando as proteínas são sintetizadas, grandes quantidades de ATP são utilizadas para formar as ligações peptídicas e isso armazena energia nessas ligações. Entretanto, também existe renovação proteica contínua — algumas proteínas sendo degradadas enquanto outras estão sendo formadas. Quando as proteínas são degradadas, a energia armazenada nas ligações peptídicas é liberada no corpo sob a forma de calor.

Outro exemplo é a energia usada na atividade muscular. Grande parte dessa energia, simplesmente, é usada para vencer a viscosidade dos músculos ou dos tecidos, para que os membros possam se mover. Esse movimento viscoso causa fricção nos tecidos, o que gera calor.

Considere, igualmente, a energia despendida pelo coração no bombeamento de sangue. O sangue distende o sistema arterial e a distensão representa reservatório de energia potencial. À medida que o sangue flui pelos vasos periféricos, a fricção das diferentes camadas do sangue, fluindo umas sobre as outras, e a fricção do sangue contra as paredes dos vasos transformam toda essa energia em calor.

Por essência, toda a energia despendida pelo corpo é eventualmente convertida em calor. A única exceção significativa ocorre quando os músculos são usados para realizar alguma forma de trabalho exterior ao corpo. Por exemplo, quando os músculos elevam um objeto a certa altura ou impelem o corpo degraus acima, um tipo de energia potencial é gerado pela elevação da massa contra a gravidade. Entretanto, quando o gasto externo de energia não está ocorrendo, toda a energia liberada pelos processos metabólicos eventualmente se transforma em calor corporal.

A Caloria. Para discutirmos o metabolismo do organismo e outros tópicos em termos quantitativos, é necessário usar alguma unidade para expressar a quantidade de energia liberada dos diferentes alimentos ou despendida pelos diversos processos funcionais do organismo. Mais frequentemente, a *Caloria* é a unidade usada para esse propósito. Lembraremos que 1 *caloria* — grafada com “c” minúsculo e, muitas vezes, denominada *caloria-grama* — é a quantidade de calor necessária para elevar a temperatura de 1 grama de água por 1°C. A caloria é unidade muito pequena, quando nos referimos à energia corporal. Consequentemente, a Caloria — às vezes, grafada com “C” maiúsculo e muitas vezes denominada *quilocaloria*, que equivale a 1.000 calorias — é a unidade ordinariamente usada no metabolismo energético.

Medida da Taxa Metabólica Corporal Total

A Calorimetria Direta Mede o Calor Liberado pelo Corpo. Se uma pessoa não está realizando qualquer trabalho externo, a taxa metabólica corporal total pode ser determinada simplesmente medindo a quantidade total de calor liberado do corpo em dado momento.

Na determinação do metabolismo pela calorimetria direta, deve-se medir a quantidade de calor liberado do corpo em grande *calorímetro*, especialmente construído para isso. O indivíduo é colocado em câmara de ar tão bem isolada que nenhum calor possa passar pelas suas paredes. O calor formado pelo corpo do indivíduo aquece o ar

da câmara. Todavia, a temperatura do ar no interior da câmara, é mantida em valor constante, forçando-se o ar a passar através de tubos imersos em banho de água fria. O calor ganho pelo banho de água, que pode ser medida com termômetro preciso, é igual ao calor liberado pelo corpo do indivíduo.

A calorimetria direta é fisicamente difícil de realizar, sendo somente utilizada para fins de pesquisa.

Calorimetria Indireta — "Energia Equivalente" do Oxigênio. Uma vez que mais de 95% da energia despendida pelo corpo são derivados das reações do oxigênio com os diferentes alimentos, o metabolismo total do corpo também pode ser calculado com alto grau de precisão a partir da utilização de oxigênio. Quando 1 litro de oxigênio é metabolizado com glicose, 5,01 Calorias de energia são liberadas; quando metabolizado com amido, 5,06 Calorias são liberadas; com a gordura, 4,70 Calorias; com as proteínas, 4,60 Calorias.

Esses números demonstram claramente que as quantidades de energia liberadas por litro de oxigênio consumido são quase equivalentes quando se metabolizam diferentes tipos de alimentos. Com dieta comum, a *quantidade de energia liberada por litro de oxigênio usado pelo corpo é, em média, de 4,825 Calorias*. Isso é conhecido como *equivalente de energia* do oxigênio. Utilizando esse equivalente de energia, podemos calcular com alto grau de precisão o calor liberado pelo corpo a partir da quantidade de oxigênio utilizada em dado período de tempo.

Se o indivíduo metabolizar apenas carboidratos, durante o período de determinação do metabolismo, a quantidade calculada de energia liberada, com base no valor médio do equivalente de energia do oxigênio (4,825 Calorias/L), poderia ser não mais do que aproximadamente 4%. Ao contrário, se a pessoa obtiver a maior parte de sua energia das gorduras, o valor calculado será maior do que esses 4%.

Metabolismo Energético — Fatores que Influenciam o Débito Energético

Como discutido no Capítulo 72, a ingestão energética contrabalança o débito de energia nos adultos sadios, que conservam peso corporal estável. Com dieta norte-americana comum, cerca de 45% da ingestão energética diária são provenientes dos carboidratos, 40% das gorduras e 15% das proteínas. O débito energético também pode ser dividido em diversos componentes mensuráveis, incluindo a energia utilizada para (1) realizar as funções metabólicas essenciais do corpo (o metabolismo "basal"); (2) executar diversas atividades físicas, o que inclui exercício realizado voluntariamente e atividades físicas distintas do exercício, como agitação nervosa; (3) digerir, -absorver e processar os alimentos; e (4) manter a temperatura corporal.

Necessidades Energéticas Globais para as Atividades Diárias

Homem mediano, que pese 70 quilogramas e que passe o dia inteiro deitado na cama, utiliza cerca de 1.650 Calorias de energia. O processo de ingerir e digerir o alimento eleva a quantidade de energia utilizada a cada dia por 200 Calorias adicionais ou mais, de modo que esse mesmo homem, deitado na cama e ingerindo dieta razoável, exigirá ingesta dietética de aproximadamente 1.850 Calorias por dia. Se permanecer o dia todo sentado em uma cadeira sem se exercitar, sua necessidade energética total atingirá de 2.000 a 2.250 Calorias. Portanto, a demanda energética diária para homem muito sedentário, desempenhando apenas as tarefas essenciais é de aproximadamente 2.000 Calorias.

A quantidade de energia utilizada para realizar as atividades físicas diárias normalmente é de cerca de 25% do gasto energético total, podendo variar de forma acentuada, nos diferentes indivíduos, dependendo do tipo e da quantidade de atividade física realizada. Por exemplo, subir escadas exige cerca de 17 vezes mais energia do que adormecer deitado na cama. Em geral, ao longo de período de 24 horas, a pessoa que realize trabalho pesado pode atingir intensidade máxima de utilização de energia da ordem de 6.000 a 7.000 Calorias, ou tanto quanto 3,5 vezes a energia utilizada em condições de nenhuma atividade física.

Metabolismo Basal (MB) — O Gasto Energético Mínimo para a Existência do Corpo

Mesmo quando a pessoa se encontra em completo repouso, energia considerável é requerida para a realização de todas as reações químicas do corpo. Esse nível mínimo de energia necessária para a existência, é conhecido

como *metabolismo basal* (MB), sendo responsável por cerca de 50% a 70% de todo o gasto energético diário na maioria dos indivíduos sedentários (Figura 73-3).

Uma vez que o nível de atividade física é muito variável entre as diferentes pessoas, a determinação do MB representa meio útil de comparação entre o metabolismo de uma pessoa e a de outra. O método usual de aferição do MB consiste em medir a utilização de oxigênio ao longo de período de tempo sob as seguintes condições:

1. O indivíduo não deve ter ingerido alimentos por, pelo menos, 12 horas.
2. O MB é determinado após noite de sono tranquilo.
3. Nenhuma atividade enérgica é realizada por, pelo menos, 1 hora antes do teste.
4. Todos os fatores físicos e psíquicos, que provoquem excitação, devem ser eliminados.
5. A temperatura do ar deve ser confortável, situando-se entre 20 e 26,5°C.
6. Nenhuma atividade física é permitida durante o teste.

O MB normalmente varia entre 65 e 70 Calorias, em média por hora, em homem com peso médio de 70 quilogramas. Embora a maior parte do MB seja atribuível à atividade essencial do sistema nervoso central, coração, rins e outros órgãos, as *variações* do MB entre as diferentes pessoas se relacionam principalmente às diferenças da quantidade de músculo esquelético e ao tamanho corporal.

O músculo esquelético, mesmo em condições de repouso, é responsável por 20% a 30% do MB. Por esse motivo, o MB normalmente é corrigido em função das diferenças do tamanho corporal, expressas como Calorias por hora por metro quadrado de área de superfície corporal, calculada a partir do peso e da altura. Os valores médios para homens e mulheres, em diferentes idades, estão expostos na Figura 73-4.

Grande parte da redução do MB, com o avanço da idade, é provavelmente devido à perda de massa muscular e à sua substituição por tecido adiposo, que apresenta uma intensidade metabólica mais baixa. De igual modo, os MBs um pouco mais baixos entre as mulheres, se comparadas às dos homens, são devidos, em parte, a seu menor percentual de massa muscular e à maior porcentagem de tecido adiposo em mulheres. Porém, existem outros fatores que podem influenciar o MB, como discutiremos em seguida.

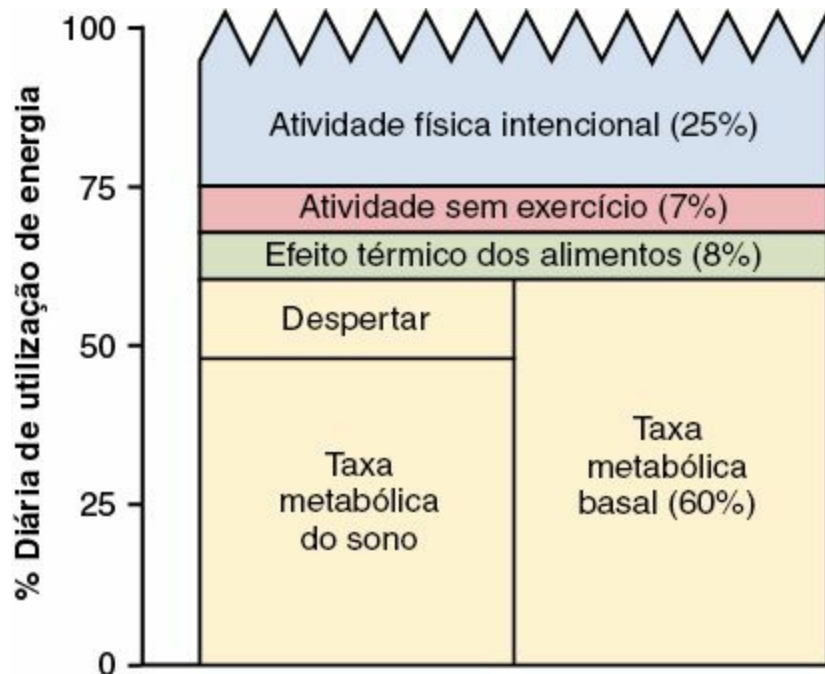



Figura 73-3. Componentes do gasto energético.

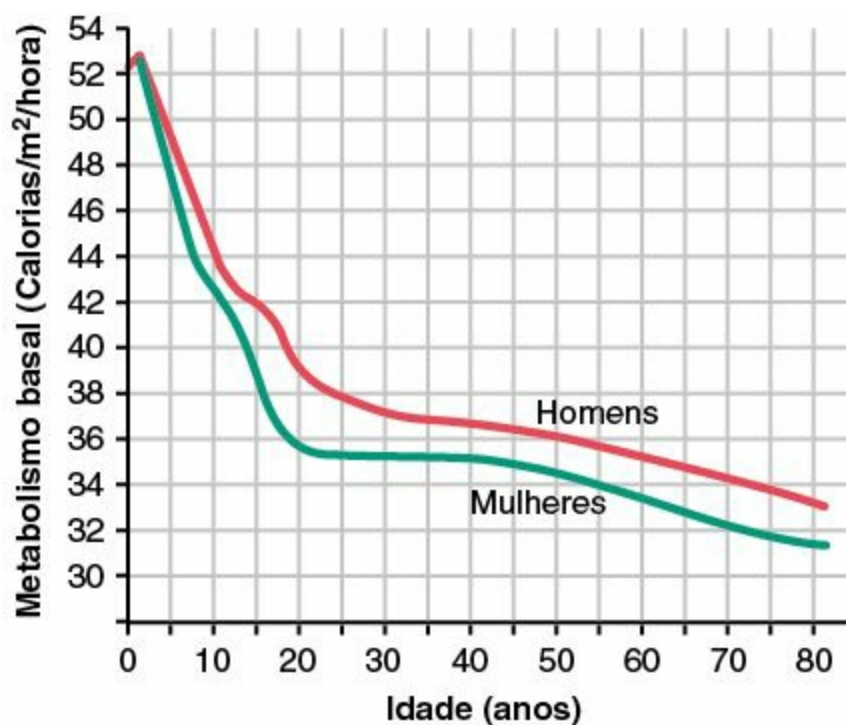



Figura 73-4. Taxas metabólicas basais normais por sexo nas diferentes idades.

O Hormônio Tireoidiano Aumenta a Taxa Metabólica. Quando a glândula tireoide secreta quantidade máxima de tiroxina, o metabolismo aumenta em 50% a 100% acima do normal. Inversamente, a perda completa da secreção tireoidiana reduz o metabolismo por 40% a 60% do normal. Como discutido no Capítulo 77, a tiroxina eleva a intensidade das reações químicas de muitas células no corpo, aumentando, por conseguinte, o metabolismo. A adaptação da glândula tireoide — com secreção aumentada nos climas frios e diminuída nos quentes — contribui para as diferenças do MB entre as pessoas que vivem em zonas geográficas diferentes; por exemplo, os que vivem nas regiões árticas têm MBs 10% a 20% mais elevado do que as pessoas que habitam as regiões tropicais.

O Hormônio Masculino Eleva a Taxa Metabólica. O hormônio sexual masculino, a testosterona, pode aumentar o metabolismo por cerca de 10% a 15%. Os hormônios sexuais femininos podem elevar um pouco o MB, mas, em geral, não o bastante para que esse aumento seja significativo. Grande parte do efeito do hormônio sexual masculino se relaciona a seu efeito anabólico de aumento da massa muscular esquelética.

O Hormônio do Crescimento Eleva a Taxa Metabólica. O hormônio do crescimento pode aumentar o metabolismo por estimular o metabolismo celular, ao aumentar a massa muscular. Nos adultos com deficiência de hormônio do crescimento, a terapia de reposição com hormônio do crescimento recombinante, aumenta o metabolismo por cerca de 20%.

A Febre Eleva a Taxa Metabólica. A febre, não importando sua causa, aumenta as reações químicas corporais em cerca de 120%, em média, para cada 10°C de elevação da temperatura. Isso é discutido em maiores detalhes no Capítulo 74.

O Sono Diminui a Taxa Metabólica. O metabolismo cai em 10% a 15% abaixo dos níveis normais durante o sono. Essa queda se deve a dois fatores principais: (1) redução do tônus da musculatura esquelética, durante o sono; e (2) diminuição da atividade do sistema nervoso central.

A Desnutrição Reduz a Taxa Metabólica. A desnutrição prolongada pode reduzir o metabolismo por 20% a 30%, presumivelmente, devido à pequena quantidade de substâncias alimentares nas células. Nos estágios finais de diversas condições patológicas, a inanição que acompanha a doença provoca acentuada redução do metabolismo, até o ponto em que a temperatura corporal possa cair vários graus, imediatamente antes do óbito.

Energia Usada nas Atividades Físicas

O fator que aumenta mais dramaticamente o metabolismo é o exercício intenso. Pequenos picos de contração muscular máxima em um só músculo podem liberar, por poucos segundos, até 100 vezes sua quantidade normal de calor de repouso. Em todo o corpo, o exercício muscular máximo pode aumentar a produção global de calor corporal, por poucos segundos, cerca de 50 vezes o normal, ou algo em torno de 20 vezes o normal para exercício constante em indivíduo bem treinado.

A Tabela 73-1 mostra o gasto energético durante os diferentes tipos de atividade física para homem de 70 quilogramas. Devido à grande variação da quantidade de atividade física entre os indivíduos, esse componente do gasto energético constitui o principal motivo para as diferenças da ingestão calórica, necessárias à manutenção do balanço energético. Todavia, nos países industrializados, nos quais a oferta de alimentos é abundante e o nível de atividade física é, com frequência, baixo, a ingestão calórica com frequência excede periodicamente o gasto energético, e esse excesso de energia é armazenado principalmente como gordura. Isso realça a importância da manutenção de patamar individual de atividade física, a fim de prevenir o excesso de armazenamento gorduroso e a obesidade.

Mesmo nos indivíduos sedentários que executam pouco ou nenhum exercício diário ou atividade física, quantidade significativa de energia é despendida na atividade física espontânea, necessária à manutenção do tônus muscular, da postura corporal e de outras atividades que não constituem exercícios, tais como “ficar preocupado”. Em conjunto, essas atividades, que não constituem exercícios, são responsáveis por cerca de 7% do gasto energético diário da pessoa.

Tabela 73-1 Gasto Energético durante os Diferentes Tipos de Atividade para Homem de 70 kg

Tipo de Atividade	Calorias por Hora
Dormindo	65
Acordado, permanecendo deitado	77
Sentado em repouso	100
De pé, relaxado	105
Vestir-se e despir-se	118
Datilografar rapidamente	140
Caminhar vagarosamente (3,2 quilômetros por hora)	200
Carpintaria, metalurgia, pintura industrial	240
Serrar madeira	480
Nadar	500
Correr (8 quilômetros por hora)	570
Subir escadas rapidamente	1.100

Extraído de dados compilados pelo Prof. M.S. Rose.

Energia Utilizada no Processamento dos Alimentos — Efeito Termogênico dos Alimentos

Após a ingestão de refeição, o metabolismo aumenta como resultado das diferentes reações químicas associadas à digestão, à absorção e ao armazenamento dos alimentos no corpo. Esse aumento é conhecido como o *efeito termogênico dos alimentos*, devido ao fato de que esses processos exigem energia e geram calor.

Após refeição que contenha grande quantidade de carboidratos ou gorduras, o metabolismo normalmente aumenta por cerca de 4%. Contudo, após refeição rica em proteínas, o metabolismocostuma se iniciar a elevação dentro de 1 hora, alcançando máximo de 30% acima do normal e assim permanecendo por 3 a 12 horas. Esse

efeito das proteínas sobre o metabolismo é conhecido como *ação dinâmica específica das proteínas*. O efeito termogênico dos alimentos é responsável por 8% do gasto energético diário, na maioria das pessoas.

Energia Utilizada na Termogênese não Provocada por Calafrios — Papel da Estimulação Simpática

Embora a atividade física e o efeito termogênico dos alimentos provoquem a liberação de calor, esses mecanismos não têm como objetivo, primariamente, a regulação da temperatura corporal. Os calafrios representam meio regulado de produção de calor pelo aumento da atividade muscular, em resposta ao estresse do frio, como discutido no Capítulo 74. Outro mecanismo, a *termogênese não provocada por calafrios*, também pode produzir calor em resposta ao estresse do frio. Esse tipo de termogênese é estimulado pela ativação do sistema nervoso simpático, que libera norepinefrina e epinefrina que, por sua vez, aumentam a atividade metabólica e a geração de calor.

Em certos tipos de tecido adiposo, conhecidos como *gordura marrom*, a estimulação nervosa simpática provoca a liberação de grande quantidade de calor. Esse tipo de gordura contém grande número de mitocôndrias e pequenos glóbulos de gordura, em vez de um só e grande glóbulo. Nessas células, o processo de fosforilação oxidativa mitocondrial é, em grande parte, “desacoplado”. Isto é, quando as células são estimuladas pelos nervos simpáticos, as mitocôndrias produzem grande quantidade de calor, mas quase nenhum ATP, de modo que quase toda a energia oxidativa liberada se transforme imediatamente em calor.

O neonato tem número considerável de células gordurosas marrons e a estimulação simpática máxima pode aumentar o metabolismo da criança por mais de 100%. A magnitude desse tipo de termogênese, no ser humano adulto que praticamente não tem qualquer gordura marrom, é provável ser menor que 15%, embora isso possa aumentar significativamente após a adaptação ao frio.

A termogênese não provocada por calafrios também pode servir como tampão contra a obesidade. Estudos recentes indicam que a atividade do sistema nervoso simpático está aumentada nas pessoas obesas que apresentam excesso persistente de ingesta calórica. O mecanismo responsável pela ativação simpática entre os obesos é incerto, mas pode ser parcialmente mediado pelos efeitos do aumento da leptina, que ativa os neurônios da pró-opiomelanocortina no hipotálamo. A estimulação simpática pelo aumento da termogênese, ajuda a limitar o excesso de ganho ponderal.

Bibliografia

Cannon B, Nedergaard J: Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. J Exp Biol 214:242, 2011.

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Giralt M, Villarroya F: White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? Endocrinology 154:2992, 2013.

Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. Annu Rev Nutr 28:13, 2008.

Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. Thyroid 18:145, 2008.

Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. Thyroid 18:141, 2008.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals. Exp Physiol 93:773, 2008.

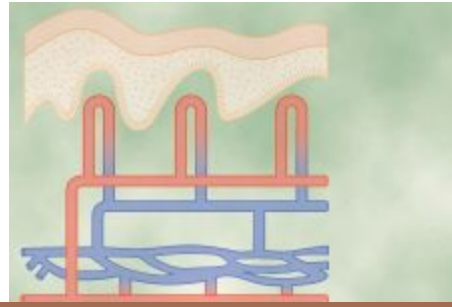
Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. Nature 510:76, 2014.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P: Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R285, 2011.

Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. Metabolism 62:889, 2013.

CAPÍTULO 74

Regulação da Temperatura Corporal e Febre

TEMPERATURAS CORPORAIS NORMAIS

Temperatura Corporal Central e Temperatura da Pele. A temperatura dos tecidos profundos do corpo — o "centro" do corpo — em geral permanece em níveis bastante constantes, dentro de ±1°F (±0,6°C), dia após dia, exceto quando a pessoa desenvolve doença febril. Na verdade, a pessoa nua pode ser exposta a temperaturas que variam de 13 a 60°C, no ar *seco*, e ainda manter sua temperatura central quase constante. Os mecanismos para a regulação da temperatura corporal representam belo sistema planejado de controle. Neste Capítulo, discutimos esse sistema e como ele opera na saúde e na doença.

A *temperatura da pele*, em contraste com a *temperatura central*, eleva-se e diminui de acordo com a temperatura a seu redor. A temperatura da pele é importante quando nos referimos à capacidade de a pessoa perder calor para o ambiente.

Temperatura Central Normal. Nenhuma temperatura central pode ser considerada normal, pois as medidas feitas em várias pessoas saudáveis demonstraram *variação* das temperaturas normais aferidas na boca, como mostrado na Figura 74-1, de menos de 97°F (36°C) até temperaturas superiores a 99,5°F (37,5°C). A temperatura central média normal costuma ser considerada como entre 36,5 e 37°C, quando medida por via oral e, aproximadamente, 0,6°C mais alta, quando medida por via retal.

A temperatura corporal se eleva durante o exercício e varia com as temperaturas extremas do ambiente, porque os mecanismos regulatórios da temperatura não são perfeitos. Quando calor

excessivo é produzido no corpo pelo exercício vigoroso, a temperatura pode se elevar, temporariamente para até 38,3 a 40°C. De forma inversa, quando o corpo é exposto a frio extremo, a temperatura, em geral, pode cair até valores abaixo de 36,6°C.

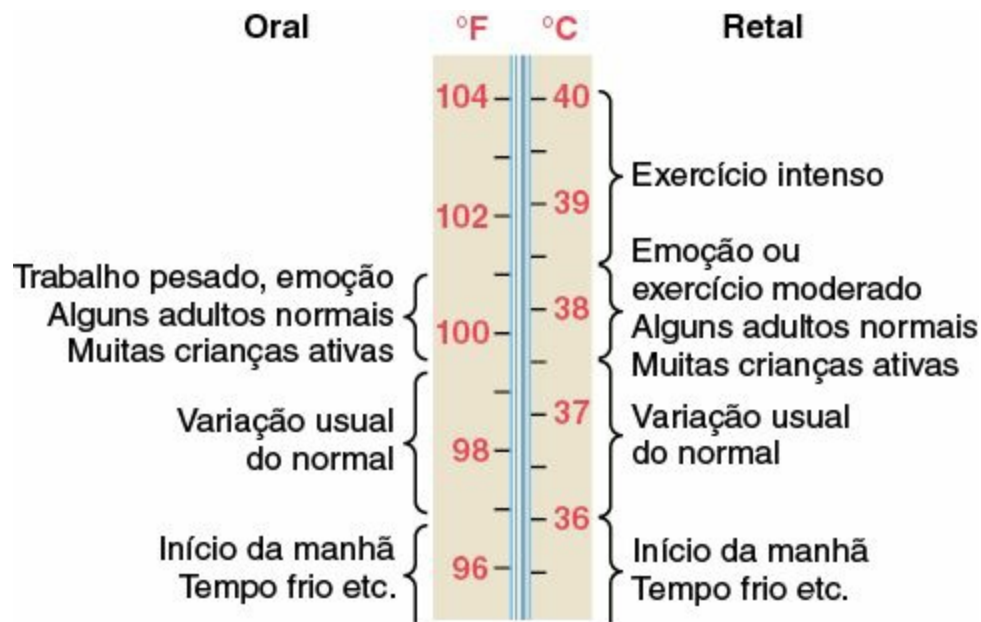



Figura 74-1. Variação normal estimada da temperatura "central". *(Modificada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1948.)*

A TEMPERATURA CORPORAL É CONTROLADA PELO equilíbrio ENTRE A PRODUÇÃO E A PERDA DE CALOR

Quando a intensidade/velocidade da produção de calor no corpo é superior à da perda de calor, o calor se acumula no corpo e a temperatura corporal se eleva. Inversamente, quando a perda de calor é maior, tanto o calor corporal como a temperatura corporal diminuem. Grande parte do restante deste Capítulo trata desse equilíbrio entre a produção e a perda de calor, além dos mecanismos por meio dos quais o corpo controla cada um deles.

PRODUÇÃO DE CALOR

A produção de calor é um dos principais produtos finais do metabolismo. No Capítulo 73, que resume a energética corporal, discutimos os diferentes fatores que determinam a produção de calor, chamada *metabolismo do organismo*. Os fatores envolvidos mais importantes são novamente listados aqui: (1) intensidade do metabolismo basal de todas as células do corpo; (2) intensidade extra do metabolismo causada pela atividade muscular, incluindo as contrações musculares, causadas pelo calafrio; (3) metabolismo extra causado pelo efeito da tiroxina (e, em menor grau, por outros hormônios, como o hormônio do crescimento e a testosterona) sobre as células; (4) metabolismo extra causado pelo efeito da epinefrina, norepinefrina e pela estimulação simpática sobre as células;

(5) metabolismo extra provocado pelo aumento da atividade química das células, em especial, quando a temperatura da célula se eleva; (6) metabolismo extra necessário para digestão, absorção e armazenagem de alimentos (efeito termogênico dos alimentos).

PERDA DE CALOR

Grande parte do calor produzido pelo corpo é gerada nos órgãos profundos, especialmente no fígado, no cérebro e no coração, bem como nos músculos esqueléticos durante o exercício. A seguir, esse calor é transferido dos órgãos e tecidos profundos para a pele, onde ele é perdido para o ar e para o meio ambiente. Portanto, a velocidade da perda de calor é determinada quase completamente por dois fatores: (1) a velocidade de condução do calor de onde ele é produzido no centro do corpo até a pele; e (2) a velocidade de transferência do calor entre a pele e o meio ambiente. Começaremos discutindo o sistema que isola a região central do corpo da superfície da pele.

Sistema de Isolamento do Corpo

A pele, os tecidos subcutâneos e, em especial, o tecido adiposo, atuam em conjunto como isolantes do corpo. O tecido adiposo é importante, porque conduz apenas *um terço* do calor conduzido pelos outros tecidos. Quando sangue não flui dos órgãos internos aquecidos para a pele, as propriedades isolantes do corpo do homem normal são aproximadamente iguais a três quartos das propriedades isolantes de um terno. Nas mulheres, esse isolamento é ainda melhor.

O isolamento debaixo da pele é meio eficiente de manter a temperatura central interna normal, mesmo que a temperatura da pele se aproxime da temperatura do ambiente.

O Fluxo Sanguíneo do Centro do Corpo para a Pele é Responsável pela Transferência de Calor

Vasos sanguíneos estão profusamente distribuídos por baixo da pele. Especialmente importante é o plexo venoso contínuo, suprido pelo influxo de sangue dos capilares da pele, mostrado na Figura 74-2. Nas áreas mais expostas do corpo — mãos, pés e orelhas — o sangue também é suprido por *anastomoses arteriovenosas*.

A velocidade do fluxo sanguíneo no plexo venoso da pele pode variar imensamente — de valores próximos a zero até cerca de 30% do débito cardíaco. A alta velocidade do fluxo na pele faz com que o calor seja conduzido do centro do corpo para a pele com grande eficiência, enquanto a redução da velocidade do fluxo para a pele pode diminuir a condução do calor do centro do corpo até valores bastante baixos.

A Figura 74-3 mostra quantitativamente o efeito da temperatura do ar ambiente sobre a condutância

do calor do centro para a superfície da pele e, depois, a condutância para o ar, demonstrando aumento de aproximadamente oito vezes na condutância do calor entre o estado com vasoconstrição total e o estado de vasodilatação total.

Portanto, a pele se constitui em *sistema controlado de "radiador de calor"* eficiente e o fluxo de sangue para a pele é o mecanismo mais eficaz para a transferência de calor do centro do corpo para a pele.

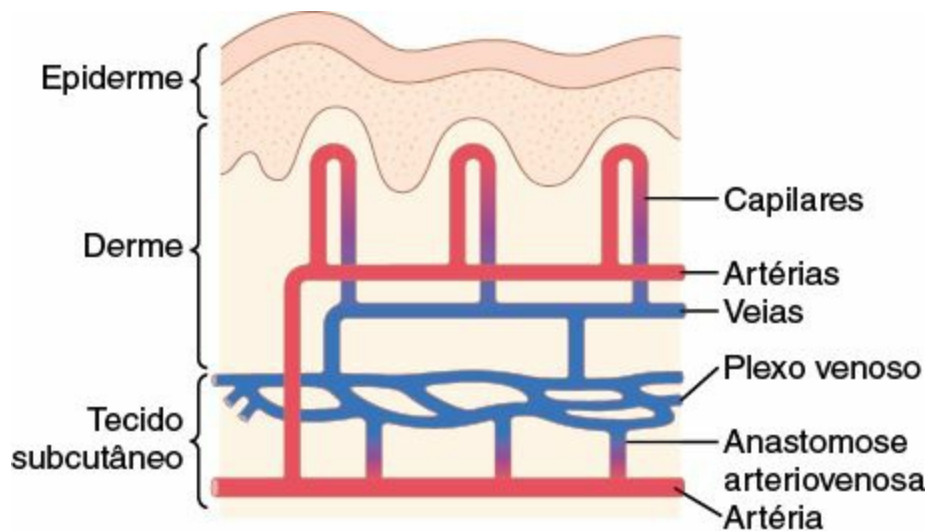



Figura 74-2. Circulação da pele.

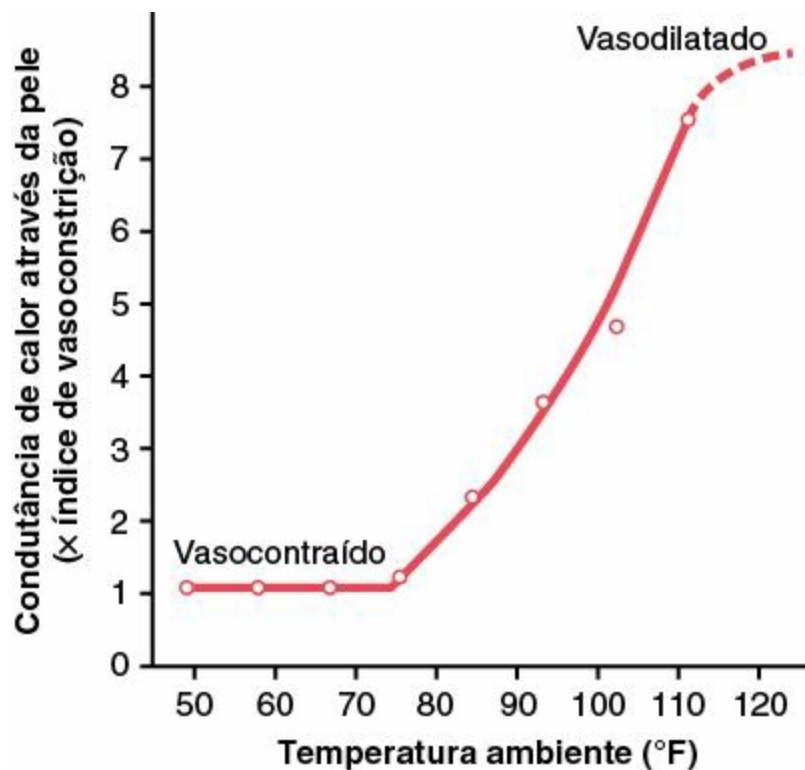



Figura 74-3. Efeito das alterações na temperatura ambiente sobre a condutância do calor do centro do corpo para a superfície da pele. *(Modificada de Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)*

Controle da Condução do Calor para a Pele pelo Sistema Nervoso Simpático. A

condução de calor para a pele pelo sangue é controlada pelo grau de vasoconstrição das arteríolas e das anastomoses arteriovenosas que suprem sangue para os plexos venosos da pele. Essa vasoconstrição é controlada quase completamente pelo sistema nervoso simpático, em resposta às alterações da temperatura central do corpo e alterações da temperatura ambiente. Esse fenômeno é discutido adiante, neste Capítulo, com o controle da temperatura corporal pelo hipotálamo.

Física Básica de Como o Calor É Perdido pela Superfície da Pele

Os diversos métodos pelos quais o calor é perdido pela pele para o meio ambiente são demonstrados na Figura 74-4. Eles incluem a *radiação,* a *condução* e a *evaporação*, explicadas a seguir.

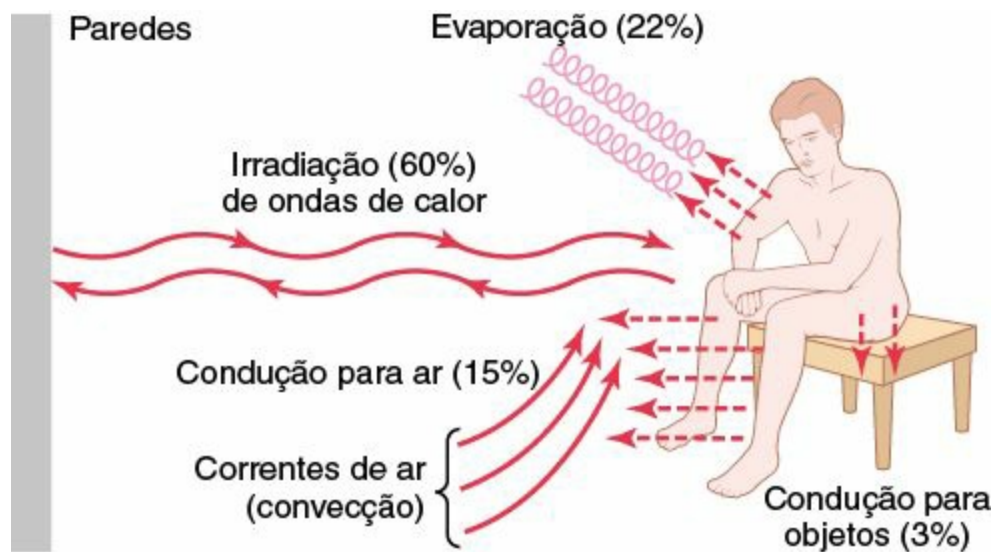



Figura 74-4. Mecanismos de perda de calor pelo corpo.

A Radiação Provoca Perda de Calor em Forma de Raios Infravermelhos. Como mostrado na Figura 74-4, em pessoa desnuda sentada dentro de sala com temperatura normal, aproximadamente 60% da perda total de calor se dão por radiação.

A maior parte da emissão de radiação infravermelha, um tipo de onda eletromagnética que se irradia do corpo apresenta comprimentos de onda entre 5 e 20 micrômetros, 10 a 30 vezes o comprimento de onda dos raios de luz. Todos os objetos que não apresentem temperatura de zero absoluto irradiam tais raios. O corpo humano irradia os raios de calor em todas as direções. Os raios de calor também são irradiados pelas paredes e por outros objetos na sala, na direção do corpo. Se a temperatura do corpo é maior do que a temperatura do ambiente, maior quantidade de calor é irradiada pelo corpo do que a que é irradiada para o corpo.

A Perda de Calor por Condução Ocorre por Contato Direto com um Objeto. Como mostrado na Figura 74-4, somente diminutas quantidades de calor, aproximadamente 3% são perdidas pelo corpo por condução direta a partir da superfície corporal para *objetos sólidos*, como

uma cadeira ou uma cama. A perda de calor pela *condução para o ar*, entretanto, representa proporção considerável da perda de calor do corpo (em torno de 15%), mesmo em condições normais.

Deve ser lembrado que o calor, na verdade, é a energia cinética do movimento molecular e que as moléculas da pele são submetidas a movimento vibratório contínuo. Grande parte da energia desse movimento pode ser transferida para o ar se este for mais frio do que a pele, aumentando, dessa forma, a velocidade do movimento das moléculas do ar. Assim que a temperatura do ar adjacente à pele se iguala à temperatura da pele, não ocorre mais perda de calor por esse mecanismo, pois agora a quantidade igual de calor é conduzida do ar para o corpo. Portanto, a condução de calor do corpo para o ar é autolimitada, *a menos que o ar aquecido se mova para longe da pele,* de modo que novo ar não aquecido seja continuamente trazido para o contato com a pele, fenômeno denominado *convecção do ar*.

A Perda de Calor por Convecção Ocorre pelo Movimento de Ar. O calor da pele é *conduzido* primeiro pelo ar e depois é removido pela convecção das correntes de ar.

Pequena quantidade de convecção quase sempre ocorre ao redor do corpo, devido à tendência de o ar adjacente à pele ascender quando aquecido. Portanto, na pessoa desnuda sentada em sala confortável sem movimento acentuado de ar, aproximadamente 15% de sua perda total de calor ocorrem pela condução para o ar e depois pela convecção do ar para longe do corpo.

Efeito Resfriador do Vento. Quando o corpo é exposto ao vento, a camada de ar, imediatamente adjacente à pele, é substituída por ar novo com velocidade muito maior do que a normal e a perda de calor por convecção aumenta proporcionalmente. O efeito resfriador do vento em baixas velocidades é proporcional à *raiz quadrada da velocidade do vento*. Por exemplo, vento de 6,44 quilômetros (4 milhas) por hora é duas vezes mais eficiente para resfriamento do que um vento de 1,61 quilômetro (1 milha) por hora.

Condução e Convecção do Calor por Pessoa Suspensa na Água. A água tem um calor específico centenas de vezes superior ao do ar, de modo que cada unidade de água adjacente à pele possa absorver quantidade muito maior de calor do que o ar. Além disso, a condutividade do calor na água é muito grande em comparação com a do ar. Consequentemente, é impossível para o corpo formar delgada camada de água junto ao corpo para formar “zona de isolamento”, como ocorre no ar. Portanto, a velocidade de perda de calor para a água, em geral, é muito superior à velocidade de perda de calor para o ar, se a temperatura da água for inferior à temperatura corporal.

Evaporação. Quando a água evapora da superfície do corpo, 0,58 Caloria (quilocaloria) de calor é perdida por cada grama de água que evapora. Mesmo quando a pessoa não está suando a água ainda

se evapora, *insensivelmente*, a partir da pele e dos pulmões na intensidade de 600 a 700 mL/dia. Essa evaporação insensível provoca uma perda contínua de calor de 16 a 19 Calorias por hora. Essa evaporação insensível pela pele e pelos pulmões não pode ser controlada pelo propósito de regulação da temperatura, pois resulta de difusão contínua de moléculas de água, através da pele e das superfícies respiratórias. Entretanto, a perda de calor por *evaporação de suor* pode ser controlada pela regulação da intensidade da sudorese, discutida adiante, neste Capítulo.

A Evaporação É Mecanismo de Resfriamento Necessário em Temperaturas Muito Altas do Ar. Sempre que a temperatura da pele é superior à temperatura do ambiente, o calor pode ser eliminado por radiação e condução. Entretanto, quando a temperatura do ambiente é superior à da pele, ao invés de perder calor, o corpo ganha calor, tanto por radiação como por condução. Nessas circunstâncias, *o único meio do corpo perder calor é pela evaporação*.

Portanto, qualquer coisa que impeça a evaporação adequada, quando a temperatura do ambiente é maior do que a da pele, elevará a temperatura interna. Isso ocorre por vezes em seres humanos que nascem com ausência congênita das glândulas sudoríparas. Essas pessoas podem tolerar temperaturas frias da mesma forma que pessoas normais, mas provavelmente morrerão pelo calor em zonas tropicais, pois sem o sistema evaporativo de refrigeração eles não poderão se proteger contra a elevação da temperatura corporal quando a temperatura ambiente for maior que a do corpo.

As Roupas Reduzem a Perda de Calor por Condução e Convecção. As roupas aprisionam o ar próximo à pele nas fibras dos tecidos, aumentando a espessura da chamada *zona privada* de ar adjacente à pele e diminuindo o fluxo das correntes de convecção do ar. Consequentemente, a velocidade da perda de calor do corpo, por condução e convecção, diminui bastante. Conjunto de roupas comuns diminui a velocidade da perda de calor aproximadamente para a metade daquela com o corpo desnudo, mas o tipo de roupa especial para o frio, como o utilizado nas regiões árticas, pode diminuir essa perda de calor por até um sexto.

Cerca da metade do calor transmitido da pele para as roupas é irradiada para os tecidos, em vez de ser conduzida através do pequeno espaço interveniente. Assim, o forro das roupas com fina camada de ouro, que reflete o calor irradiante de volta para o corpo, torna as propriedades isolantes das roupas ainda mais eficazes. Com o uso dessa técnica, as roupas para uso no ártico podem diminuir aproximadamente para metade de seu peso.

A eficiência da roupa na manutenção da temperatura corporal é quase completamente perdida quando fica úmida, porque a alta condutividade da água aumenta a velocidade de transmissão do calor através das roupas por 20 vezes ou mais. Portanto, um dos fatores mais importantes para a proteção do corpo contra o frio nas regiões árticas é o extremo cuidado contra o umedecimento das roupas. Na verdade, deve-se tomar cuidado para evitar o calor excessivo, mesmo que temporário,

pois a sudorese em contato com o tecido faz com que as roupas fiquem menos eficientes como isolantes.

Sudorese e Sua Regulação pelo Sistema Nervoso Autônomo

A estimulação dá área pré-óptica-hipotalâmica anterior do cérebro provoca sudorese tanto eletricamente como por excesso de calor. Os impulsos neurais oriundos dessa área que causam sudorese são transmitidos por vias autônomas para a medula espinal e, depois, pelo simpático para a pele em todas as partes do corpo.

Convém lembrar a discussão sobre o sistema nervoso autônomo no Capítulo 61, considerando que as glândulas sudoríparas são inervadas por fibras nervosas *colinérgicas* (fibras que secretam acetilcolina, mas que cursam pelos nervos simpáticos junto com as fibras adrenérgicas). Essas glândulas também podem ser estimuladas em certo grau, pela epinefrina ou pela norepinefrina que circulam no sangue, mesmo que as glândulas propriamente ditas não tenham inervação adrenérgica. Esse mecanismo é importante durante o exercício, quando esses hormônios são secretados pela medula adrenal e o corpo precisa perder quantidades excessivas do calor produzido pelos músculos em atividade.

Mecanismo da Secreção do Suor. Na Figura 74-5, a glândula sudorípara é mostrada como estrutura tubular que consiste em duas partes: (1) uma *porção enovelada* subdérmica profunda que secreta o suor; e (2) um *ducto* que passa através da derme e da epiderme da pele. Assim como para outras glândulas, a porção secretória da glândula sudorípara secreta líquido chamado *secreção primária* ou *secreção precursora*; as concentrações dos constituintes do líquido são modificadas durante sua passagem pelo ducto.

A secreção precursora é produto secretório ativo das células epiteliais que revestem a porção enovelada da glândula sudorípara. Fibras nervosas simpáticas colinérgicas que terminam sobre ou próximo às células da glândula desencadeiam a secreção.

A composição da secreção precursora é similar à do plasma, exceto por não conter proteínas plasmáticas. A concentração de sódio é de aproximadamente 142 mEq/L e a de cloreto é cerca de 104 mEq/L, com concentrações muito menores dos outros solutos do plasma. Conforme essa solução precursora flui pelo ducto da glândula, ela é modificada pela reabsorção de grande parte dos íons sódio e dos íons cloreto. A intensidade dessa reabsorção depende da sudorese.

Quando as glândulas sudoríparas são fracamente estimuladas, o líquido precursor passa lentamente pelo ducto. Nesses casos, essencialmente todos os íons sódio e íons cloreto são reabsorvidos e a concentração de cada um desses constituintes cai para aproximadamente 5 mEq/L. Esse processo reduz a pressão osmótica do suor para nível em que grande parte da água também é reabsorvida,

concentrando ainda mais os outros constituintes. Portanto, em baixos índices de sudorese constituintes como ureia, ácido lático e íons potássio, em geral, estão bastante concentrados.

Inversamente, quando as glândulas sudoríparas são intensamente estimuladas pelo sistema nervoso simpático, grande quantidade de secreção precursora é formada e o ducto pode reabsorver somente pouco mais da metade do cloreto de sódio; as concentrações de sódio e de íons cloreto então atingem (em pessoa *não aclimatada*) máximo de 50 a 60 mEq/L, pouco menos da metade da concentração no plasma. Além disso, o suor flui pelos túbulos glandulares tão rapidamente que pouca água é reabsorvida. Portanto, os outros constituintes dissolvidos no suor têm sua concentração moderadamente elevada — a ureia, por cerca de duas vezes à do plasma, o ácido lático por cerca de quatro vezes e o potássio aproximadamente por 1,2 vez.

Ocorre perda significativa de cloreto de sódio no suor de pessoa não aclimatada ao calor. Ocorre perda muito menor de eletrólitos, a despeito da maior capacidade da sudorese, depois que a pessoa está aclimatada.

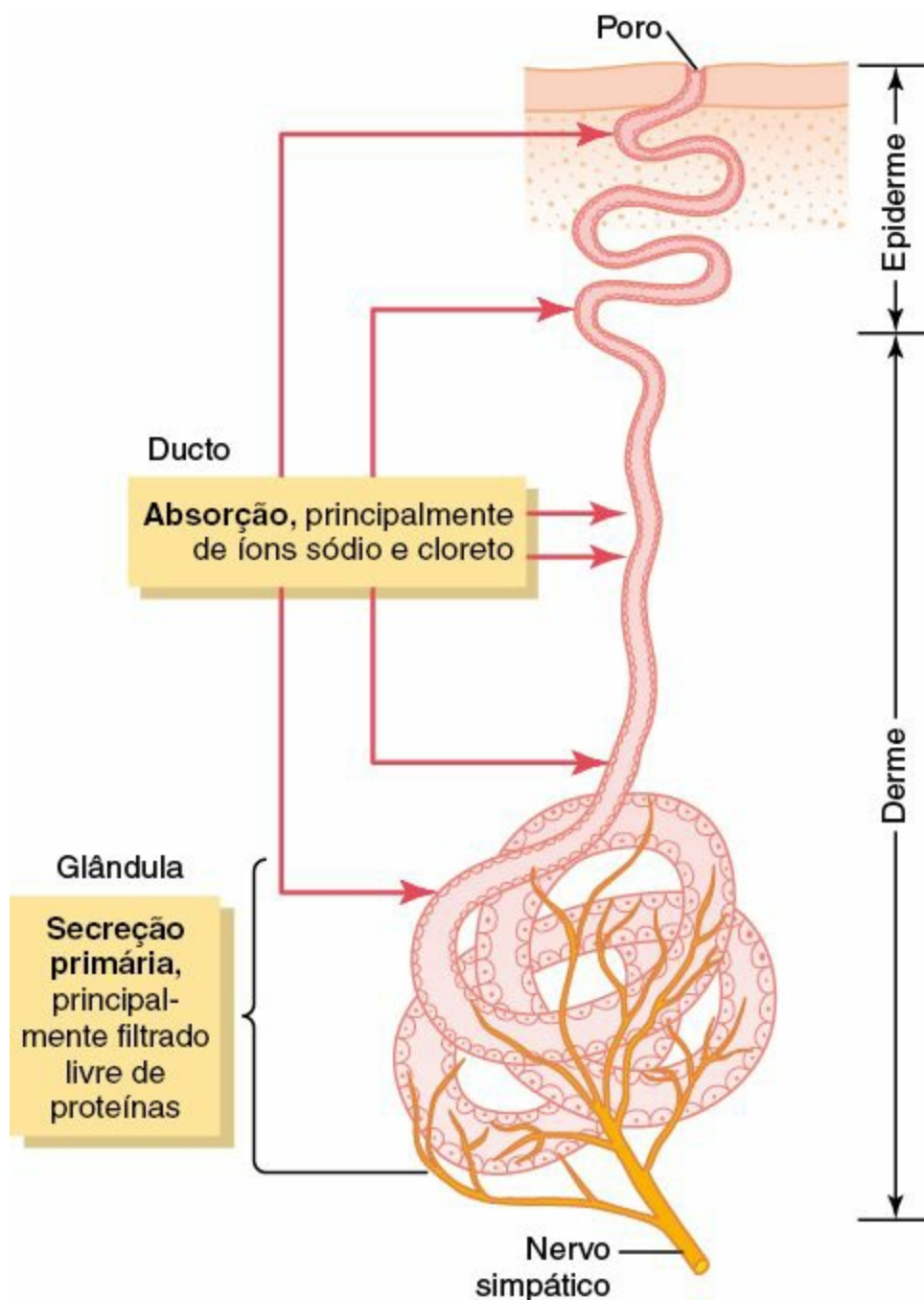



Figura 74-5. A glândula sudorípara é inervada por um nervo simpático que secreta acetilcolina. Uma *secreção primária livre* de proteínas é formada pela porção glandular, mas grande parte dos eletrólitos é reabsorvida no ducto, sendo expelida uma secreção aquosa e diluída.

Aclimatação do Mecanismo de Sudorese ao Calor — O Papel da Aldosterona. Apesar de a pessoa normal não aclimatada raramente produzir mais de 1 litro de suor por hora, quando essa pessoa é exposta a tempo quente durante 1 a 6 semanas, ela começa a suar de modo mais profuso, em geral, aumentando a produção de suor para 2 a 3 L/hora. A evaporação dessa quantidade de suor pode remover o calor do corpo com velocidade *mais de 10 vezes* superior à intensidade basal normal da produção de calor. Essa maior efetividade do mecanismo do suor é causada por alteração nas glândulas sudoríparas internas para aumentar sua capacidade de produção de suor.

Também associada à aclimatação é a diminuição adicional da concentração de cloreto de sódio no suor, o que permite conservação progressivamente melhor do sal corporal. Grande parte desse efeito

é ocasionada pela *secreção aumentada de aldosterona* pelas glândulas adrenocorticais, o que resulta de discreta diminuição da concentração de cloreto de sódio no líquido extracelular e no plasma. A *pessoa não aclimatada*, que sua profusamente, em geral, perde de 15 a 30 gramas de sal a cada dia durante os primeiros dias. Depois de 4 a 6 semanas de aclimatação, a perda costuma ser de 3 a 5 g/dia.

Perda de Calor pela Respiração Ofegante (Arquejo)

Muitos animais têm pouca capacidade de perder calor a partir das superfícies corporais, por dois motivos: (1) as superfícies geralmente estão cobertas por pelos; e (2) a pele da maioria dos animais inferiores não contém glândulas sudoríparas, o que impede grande parte da perda evaporativa de calor pela pele. Mecanismo substituto, o mecanismo do *arquejo*, é utilizado por muitos animais como meio de dissipação do calor.

O fenômeno do arquejo é "acionado" pelos centros termorreguladores do cérebro. Ou seja, quando o corpo fica superaquecido, o hipotálamo emite sinais neurogênicos para diminuir a temperatura corporal. Um desses sinais desencadeia a respiração ofegante. O arquejo, de fato, é controlado pelo *centro do arquejo*, associado ao centro respiratório pneumotáxico, localizado na ponte.

Quando o animal fica ofegante, ele respira mais rapidamente, de modo que grande quantidade de ar novo do exterior entra em contato com as porções superiores das passagens respiratórias. Esse mecanismo resfria o sangue nas mucosas respiratórias, como resultado da evaporação do ar nas superfícies mucosas, em especial a evaporação da saliva da língua. Ainda assim, o arquejo não aumenta a ventilação alveolar acima do necessário para o controle adequado dos gases sanguíneos, uma vez que cada ciclo respiratório é muito superficial; portanto, grande parte do ar que entra nos alvéolos é ar do espaço morto oriundo, em sua maior parte da traqueia e não da atmosfera.

REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL — O PAPEL DO HIPOTÁLAMO

A Figura 74-6 mostra o que acontece com a temperatura "central" em pessoa desnuda após% algumas horas de exposição a ar *seco*, variando de 30 a 160°F (−1 a 71°C). As dimensões precisas dessa curva dependem do movimento do ar causado pelo vento, da quantidade de umidade do ar e mesmo da natureza do meio ambiente. Em geral, a pessoa desnuda no ar seco com temperatura entre 55 e 130°F (13 e 54,5°C) é capaz de manter a temperatura central normal entre 97 e 100°F (36,1 e 37,8°C).

A temperatura do corpo é regulada quase inteiramente por mecanismos de *feedback* neurais e quase todos esses mecanismos operam por meio de *centros regulatórios da temperatura*, localizados no *hipotálamo*. Para que esses mecanismos de *feedback* operem, deve haver detectores de temperatura para determinar quando a temperatura do corpo está muito alta ou muito baixa.

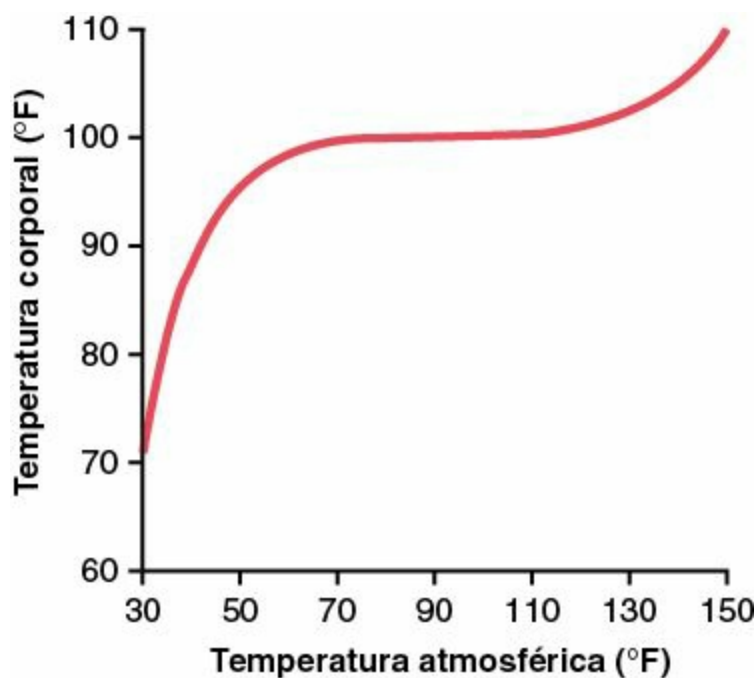



Figura 74-6. Efeito das temperaturas atmosféricas altas e baixas de várias horas de duração sobre a temperatura corporal "central". Observe que a temperatura corporal interna permanece estável a despeito de amplas alterações na temperatura atmosférica.

O PAPEL DA ÁREA PRÉ-ÓPTICA-HIPOTALÂMICA ANTERIOR NA DETECÇÃO TERMOSTÁTICA DA TEMPERATURA

A área hipotalâmica anterior pré-óptica contém grande número de neurônios sensíveis ao calor, bem como cerca de um terço de neurônios sensíveis ao frio. Acredita-se que esses neurônios atuem como sensores de temperatura para o controle da temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao calor aumentam sua atividade por duas e 10 vezes, em resposta a aumento de 10°C da temperatura corporal. Os neurônios sensíveis ao frio, por sua vez, aumentam sua atividade quando a temperatura corporal cai.

Quando a área pré-óptica é aquecida, a pele de todo o corpo imediatamente produz sudorese profusa, enquanto os vasos sanguíneos da pele de todo o corpo ficam muito dilatados. Essa resposta é uma reação imediata que causa perda de calor, ajudando a temperatura corporal a retornar aos níveis normais. Além disso, qualquer excesso de produção de calor pelo corpo é inibido. Portanto, está claro que a área hipotalâmica anterior pré-óptica tem a capacidade de funcionar como centro de controle termostático da temperatura corporal.

DETECÇÃO DA TEMPERATURA POR RECEPTORES NA PELE E NOS TECIDOS CORPORAIS PROFUNDOS

Apesar de os sinais gerados pelos receptores de temperatura do hipotálamo serem extremamente potentes no controle da temperatura corporal, os receptores em outras partes do corpo desempenham papéis adicionais na regulação da temperatura. Isso é especialmente verdadeiro quando se trata dos

receptores de temperatura na pele e em alguns tecidos profundos específicos do corpo.

Também deverá ser lembrado da discussão sobre receptores sensoriais no Capítulo 49 que a pele é dotada de receptores para o *frio* e para o *calor*. A pele apresenta muito mais receptores para o frio do que para o calor — de fato, 10 vezes mais, em várias partes da pele. Portanto, a detecção periférica da temperatura diz respeito principalmente à detecção de temperaturas mais frias, ao invés das temperaturas quentes.

Embora os mecanismos moleculares para detectar mudanças na temperatura não sejam bem compreendidos, os estudos experimentais sugerem que a *família de receptores de potencial transitório de canais catiônicos*, presentes nos neurônios somatossensoriais e nas células epidérmicas, pode mediar na sensação térmica em um amplo intervalo de temperaturas cutâneas.

Quando a pele é resfriada em todo o corpo, efeitos reflexos imediatos são evocados e começam a aumentar a temperatura corporal de várias formas: (1) gerando forte estímulo para causar calafrios com aumento resultante da produção de calor corporal; (2) pela inibição do processo da sudorese, se este estiver ocorrendo; (3) promovendo a vasoconstrição da pele para diminuir a perda de calor corporal pela pele.

Os receptores corporais profundos são encontrados principalmente na *medula espinal*, nas *vísceras abdominais* e dentro ou ao redor das *grandes veias* na região superior do abdome e do tórax. Esses receptores profundos atuam diferentemente dos receptores da pele, pois eles são expostos à temperatura central do corpo, em vez da temperatura da superfície corporal. Além disso, como os receptores de temperatura da pele, eles detectam, em sua maior parte, o frio ao invés do calor. É provável que tanto os receptores da pele como os receptores profundos do corpo se destinem à prevenção da *hipotermia*, ou seja, impedir a baixa temperatura corporal.

O HIPOTÁLAMO POSTERIOR INTEGRA OS SINAIS SENSORIAIS DA TEMPERATURA CENTRAL E PERIFÉRICA

Mesmo que muitos dos sinais sensoriais para a temperatura surjam nos receptores periféricos, esses sinais contribuem para o controle da temperatura corporal, principalmente por meio do hipotálamo. A área do hipotálamo que eles estimulam está localizada bilateralmente no hipotálamo posterior, aproximadamente no nível dos corpos mamilares. Os sinais sensoriais de temperatura da área hipotalâmica anterior pré-óptica também são transmitidos para essa área no hipotálamo posterior. Aí, os sinais da área pré-óptica e os sinais de outros locais do corpo são combinados e integrados para controlar as reações de produção e de conservação de calor do corpo.

MECANISMOS EFETORES NEURONAIS QUE DIMINUEM OU AUMENTAM A TEMPERATURA CORPORAL

Quando os centros hipotalâmicos de temperatura detectam que a temperatura do organismo está muito alta ou muito baixa, eles instituem os procedimentos apropriados para a diminuição ou para a elevação da temperatura. O leitor provavelmente está familiarizado com a maioria desses procedimentos devido à sua experiência pessoal. Nas seções seguintes descrevem-se algumas das características especiais.

Mecanismos de Diminuição da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Quente

O sistema de controle da temperatura utiliza três mecanismos importantes para reduzir o calor do corpo, quando a temperatura corporal é muito elevada:

1. *Vasodilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.* Em quase todas as áreas do corpo, os vasos sanguíneos da pele se dilatam intensamente. Essa dilatação é causada pela inibição dos centros simpáticos no hipotálamo posterior que causam vasoconstrição. A dilatação total pode aumentar a transferência de calor para a pele por até oito vezes.
2. *Sudorese.* O efeito do aumento da temperatura corporal sobre a sudorese é demonstrado pela curva azul na Figura 74-7, que mostra elevação súbita da perda de calor evaporativo, resultante da sudorese, quando a temperatura central do corpo se eleva acima do nível crítico de 37°C (98,6ºF). Aumento adicional de 1°C na temperatura corporal causa sudorese suficiente para remover por 10 vezes a intensidade basal da produção de calor pelo corpo.
3. *Diminuição da produção de calor.* Os mecanismos que causam o excesso de produção de calor, como os calafrios e a termogênese química, são intensamente inibidos.

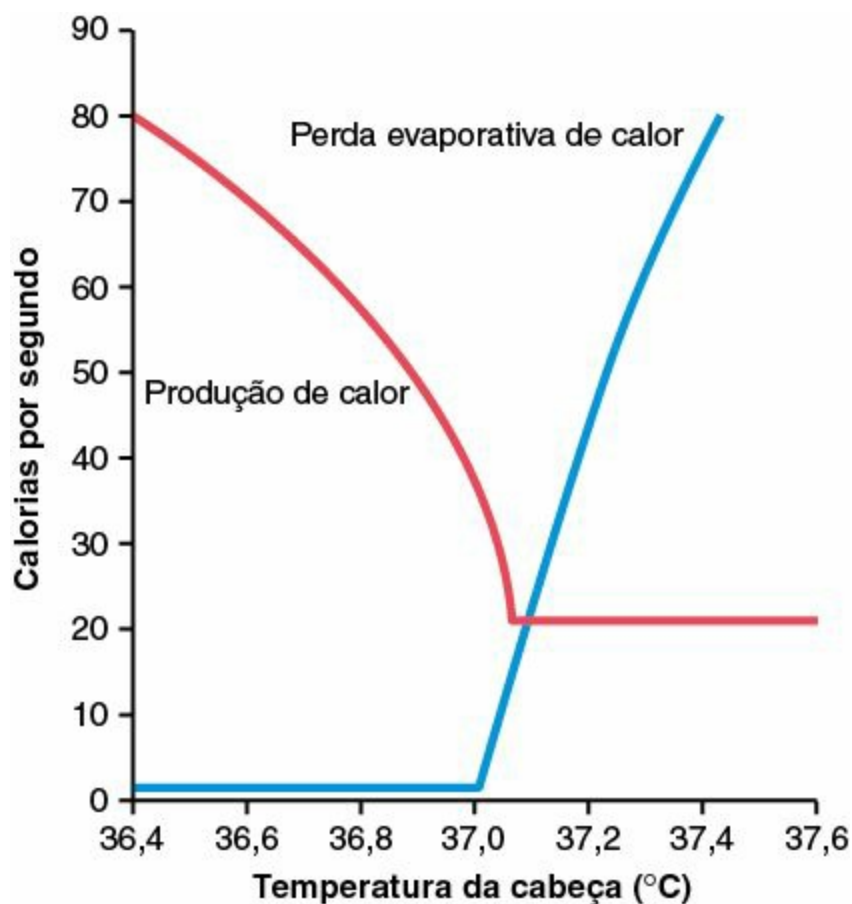



Figura 74-7. Efeito da temperatura hipotalâmica sobre a perda de calor evaporativa do corpo e sobre a produção de calor causada primariamente pela atividade muscular e pelos calafrios. Esta figura demonstra o nível de temperatura extremamente crítico no qual se inicia uma perda elevada de calor e a produção de calor atinge um nível mínimo estável.

Mecanismos de Elevação da Temperatura Quando o Corpo Está Muito Frio

Quando o corpo está muito frio, o sistema de controle de temperatura institui procedimentos exatamente opostos. São eles:

1. *Vasoconstrição da pele por todo o corpo.* Essa vasoconstrição é causada pela estimulação dos centros simpáticos hipotalâmicos posteriores.
2. *Piloereção.* Piloereção significa “pelos eriçados”. O estímulo simpático faz com que os músculos eretores dos pelos presos aos folículos pilosos se contraiam, colocando os pelos na posição vertical. Esse mecanismo não é importante em seres humanos, mas em muitos animais a projeção vertical dos pelos permite que eles retenham uma espessa camada de “ar isolante” próximo à pele, de modo que a transferência de calor para o meio ambiente diminua significativamente.
3. *Aumento na termogênese (produção de calor*). A produção de calor pelos sistemas metabólicos é aumentada pela promoção de calafrios, excitação simpática da produção de calor e secreção de tiroxina. Esses métodos de elevação da temperatura necessitam de mais explicações, que são abordados nas seguintes seções.

Estimulação Hipotalâmica dos Calafrios. Localizada na porção dorsomedial do hipotálamo posterior, próximo à parede do terceiro ventrículo, encontra-se a área chamada *centro motor primário para os calafrios*. Essa área normalmente é inibida pelos sinais oriundos do centro de calor na área hipotalâmica anterior pré-óptica, mas é excitada por sinais de frios, oriundos da pele e da medula espinal. Portanto, como mostrado pela elevação súbita da "produção de calor" (ver a curva vermelha na Figura 74-7), esse centro fica ativado quando a temperatura corporal cai mesmo por fração de grau, abaixo do nível crítico. A seguir, ele transmite sinais que causam os calafrios por tratos bilaterais pelo tronco encefálico, na direção das colunas laterais da medula espinal e, finalmente, para os neurônios motores. Esses sinais não são rítmicos e não causam real contração muscular. Em vez disso, eles aumentam o tônus dos músculos esqueléticos por todo o corpo, pela facilitação da atividade dos neurônios motores. Quando o tônus se eleva acima de certo nível crítico, os calafrios começam. Essa reação provavelmente resulta da oscilação por *feedback* do mecanismo reflexo de estiramento dos fusos musculares, discutido no Capítulo 55. *Durante o calafrio máximo, a produção de calor pelo corpo pode se elevar por quatro a cinco vezes o normal.*

Excitação "Química" Simpática de Produção de Calor. Como destacado no Capítulo 73, um aumento na estimulação simpática ou na circulação de norepinefrina e epinefrina no sangue pode causar elevação imediata do metabolismo celular. Esse efeito é chamado *termogênese química* ou *termogênese sem calafrios*. Ele resulta, pelo menos em parte, da capacidade da norepinefrina e da epinefrina de *desacoplar* a fosforilação oxidativa, que significa a oxidação do excesso de alimentos liberando energia em forma de calor, mas não causa a formação de trifosfato de adenosina.

O grau da termogênese química que ocorre no animal é quase diretamente proporcional à quantidade de *gordura marrom* existente nos tecidos animais. Esse tipo de tecido adiposo contém grande número de mitocôndrias especiais, onde ocorre o desacoplamento dos processos oxidativos, como descrito no Capítulo 73. A gordura marrom é ricamente inervada por fibras simpáticas que liberam norepinefrina, a qual estimula a expressão tecidual da *proteína desacopladora das mitocôndrias* (também chamada *thermogenin*) e aumenta a termogênese.

A aclimatação afeta bastante a intensidade da termogênese química; alguns animais, como os ratos, expostos ao ambiente frio durante várias semanas, apresentaram aumento de 100% a 500% da produção de calor quando expostos agudamente ao frio, em contraste com o animal não aclimatado, que responde com elevação de um terço, no máximo. Essa termogênese elevada também leva ao aumento correspondente da ingestão de alimentos.

No ser humano adulto, que quase não tem qualquer gordura marrom, é raro que a termogênese química aumente a produção de calor por mais de 10% a 15%. Entretanto, em lactentes que *têm* pequena quantidade de gordura marrom no espaço interescapular, a termogênese química pode aumentar a produção de calor por 100%, o que provavelmente é fator importante na manutenção da

temperatura normal nos neonatos.

Aumento da Secreção de Tiroxina como Causa da Produção Elevada de Calor de Longa Duração. O resfriamento da área hipotalâmica anterior pré-óptica também aumenta a produção do *hormônio liberador de tireotropina* pelo hipotálamo. Esse hormônio é levado pelas veias portas hipotalâmicas para a hipófise anterior, onde estimula a secreção do *hormônio estimulador da tireoide*.

O hormônio estimulador da tireoide, por sua vez, estimula o aumento da secreção de *tiroxina* pela glândula tireoide, como explicado noCapítulo 77. A elevação dos níveis de tiroxina ativa a proteína desacopladora e aumenta o metabolismo celular em todo o corpo, que é outro mecanismo da *termogênese química*. Essa elevação do metabolismo não ocorre imediatamente, mas requer exposição de várias semanas ao frio para causar hipertrofia da glândula tireoide e para que ela atinja seu novo nível de secreção de tiroxina.

A exposição de animais ao frio extremo, durante várias semanas, pode causar aumento de suas glândulas tireoides por até 20% a 40%. Entretanto, seres humanos raramente se permitem exposição ao mesmo grau de frio a que muitos animais são submetidos. Portanto, ainda não sabemos quantitativamente a importância do mecanismo da tireoide de adaptação ao frio nos seres humanos.

Medidas isoladas demonstraram que a intensidade metabólica aumenta nos militares que residem durante vários meses no ártico; alguns dos Inuit, povos indígenas que vivem nas regiões árticas do Alasca, Canadá e Groenlândia, também apresentam índices metabólicos basais anormalmente altos. Além disso, o efeito estimulatório contínuo do frio sobre a tireoide, pode explicar a incidência mais elevada de bócio tireotóxico em pessoas que vivem em climas frios do que em pessoas que vivem em locais mais quentes.

"PONTO DE AJUSTE" PARA O CONTROLE DA TEMPERATURA

No exemplo da Figura 74-7, fica claro que na temperatura corporal central crítica de, aproximadamente, 37,1°C (98,8ºF), ocorrem alterações drásticas, tanto nos índices de perda de calor como nos de produção de calor. Em temperaturas acima desse nível, o índice de perda de calor é mais elevado que o da produção de calor, de modo que a temperatura do corpo cai e se aproxima do nível de 37,1°C. Em temperaturas abaixo desse nível, a produção de calor é maior que a de perda de calor, de modo que a temperatura se eleva novamente e se aproxima dos 37,1°C. Esse nível crítico de temperatura é chamado "ponto de ajuste" (ou ponto fixo) do mecanismo de controle da temperatura, isto é, todos os mecanismos de controle da temperatura tentam continuamente trazer a temperatura corporal para o nível desse ponto crítico de ajuste.

Ganho do Feedback para o Controle da Temperatura Corporal. Como exposto

no Capítulo 1, o ganho do *feedback* é a medida da eficácia do sistema de controle. No caso do controle da temperatura corporal, é importante para a temperatura central interna que ela se altere o mínimo possível, mesmo que a temperatura do ambiente se altere a cada dia, ou mesmo a cada hora. O *ganho do feedback* do sistema de controle da temperatura é igual à proporção da alteração na temperatura ambiental em relação à alteração da temperatura central menos 1,0 (procure por essa fórmula no Capítulo 1). Experimentos demonstraram que a temperatura corporal em humanos varia por 1°C para cada alteração de 25 a 30°C na temperatura ambiental. Portanto, o ganho do *feedback* do mecanismo total para o controle da temperatura corporal é, em média, 27 (28/1,0 − 1,0 = 27), que é o ganho extremamente elevado para um sistema de controle biológico (o sistema barorreceptor para o controle da pressão arterial, por exemplo, tem um ganho do *feedback* inferior a 2).

A Temperatura Cutânea Pode Alterar Ligeiramente o Ponto de Ajuste para o Controle da Temperatura Central

O ponto de ajuste da temperatura no hipotálamo, acima do qual a sudorese se inicia e abaixo do qual são desencadeados os calafrios, é determinado principalmente pelo grau de atividade dos receptores de calor na área hipotalâmica anterior pré-óptica. Entretanto, os sinais de temperatura das áreas periféricas do corpo, especialmente da pele e de certos tecidos corporais profundos (medula espinal e vísceras abdominais), também contribuem de modo discreto para a regulação da temperatura corporal. Mas como eles contribuem? A resposta é que eles alteram o ponto de ajuste do centro de controle da temperatura no hipotálamo. Esse efeito é demonstrado nas **Figuras** 74-8 e 74-9.

A Figura 74-8 demonstra o efeito de diferentes temperaturas da pele sobre o ponto de ajuste para a sudorese, demonstrando que esse ponto crítico aumenta conforme a temperatura diminui. Assim, para a pessoa representada nessa figura, o ponto de ajuste hipotalâmico se elevou de 36,7°C, quando a temperatura da pele era superior a 33°C, para o ponto de ajuste de 37,4°C, quando a temperatura da pele caiu para 29°C. Portanto, assim que a temperatura da pele estava alta, a sudorese começou em temperatura hipotalâmica mais baixa do que no momento em que a temperatura da pele estava baixa. Pode-se compreender prontamente o valor desse sistema, pois é importante que a sudorese seja inibida quando a temperatura da pele é baixa; caso contrário, o efeito combinado da baixa temperatura da pele e da sudorese pode causar perda ainda maior de calor.

Efeito similar ocorre com os calafrios, como mostrado na Figura 74-9. Ou seja, quando a pele fica fria, ela estimula os centros hipotalâmicos para o limiar dos calafrios, mesmo que a temperatura hipotalâmica permaneça no lado quente da normalidade. Aqui novamente se pode compreender o valor do sistema de controle, pois a temperatura fria da pele logo levaria à depressão profunda da temperatura, a menos que a produção de calor se elevasse. Assim, a temperatura fria da pele na verdade “antecipa” a queda na temperatura interna e impede a queda real da temperatura.

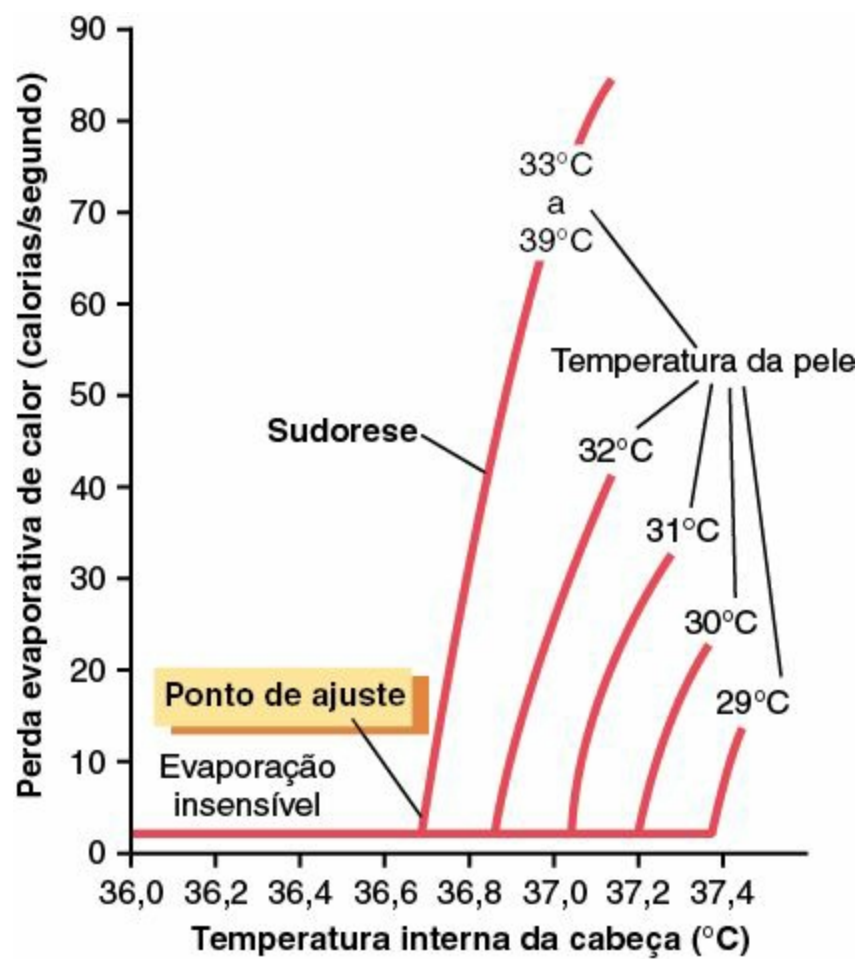



Figura 74-8. Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de perda de calor evaporativa pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível do ponto de ajuste que desencadeia a sudorese. *(Cortesia do Dr. T. H. Benzinger.)*

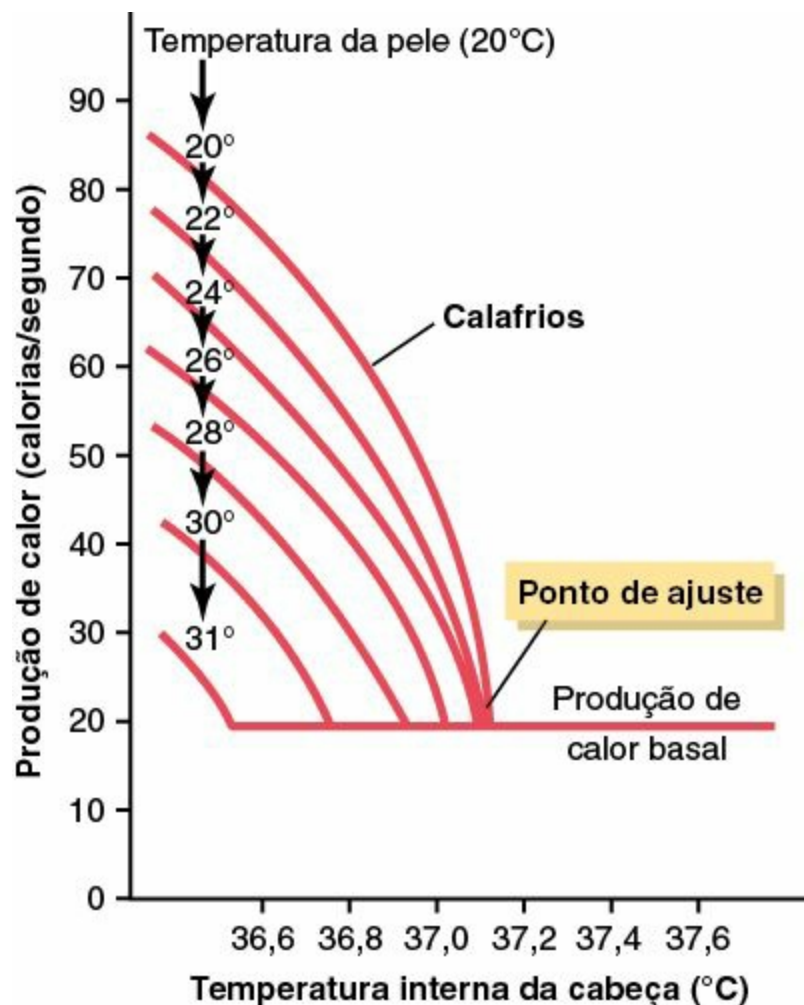



Figura 74-9. Efeito das alterações na temperatura interna da cabeça sobre o índice de produção de calor pelo corpo. Observe que a temperatura da pele determina o nível de ponto de ajuste que desencadeia os calafrios. *(Cortesia do Dr. T.H. Benzinger.)*

CONTROLE COMPORTAMENTAL DA TEMPERATURA CORPORAL

Além dos mecanismos subconscientes para o controle da temperatura corporal, o corpo tem outro mecanismo de controle da temperatura ainda mais potente: o *controle comportamental da temperatura*. Quando a temperatura corporal interna se eleva em excesso, sinais oriundos das áreas de controle da temperatura no cérebro dão à pessoa sensação física de hiperaquecimento. Inversamente, sempre que o corpo se esfria, sinais da pele e, provavelmente, também de receptores corporais profundos desencadeiam a sensação de desconforto pelo frio. Portanto, a pessoa faz os ajustes ambientais apropriados para restabelecer o conforto, como sair de ambiente quente ou o uso de roupas bem isoladas em tempos frios. O controle comportamental da temperatura é um sistema muito mais poderoso para o controle da temperatura corporal do que qualquer outro sistema conhecido pelos fisiologistas no passado. Na verdade, esse é o único mecanismo realmente eficaz para manter o calor corporal em ambientes extremamente frios.

Reflexos Cutâneos Locais Causados pela Temperatura

Quando a pessoa coloca seu pé sob uma lâmpada quente, deixando-o lá por algum tempo, ocorrem *vasodilatação local* e *sudorese local* leve. Inversamente, a colocação do pé na água fria causa vasoconstrição

local e cessação local da sudorese. Essas reações são causadas pelos efeitos locais da temperatura diretamente sobre os vasos sanguíneos, assim como por reflexos medulares conduzidos pelos receptores cutâneos para a medula espinal e de volta para a mesma área da pele e suas glândulas sudoríparas. A *intensidade* desses efeitos locais é, além disso, controlada pelos centros hipotalâmicos controladores da temperatura, de modo que o efeito total seja proporcional ao sinal hipotalâmico de controle de calor, *multiplicado* pelo sinal local. Tais reflexos podem ajudar na prevenção de troca excessiva de calor quando locais específicos do corpo são resfriados ou aquecidos.

A Regulação da Temperatura Interna do Corpo É Prejudicada pela Secção da Medula Espinal. Após a lesão da medula espinal nas regiões cervicais, ou seja, acima da emergência dos neurônios pré-ganglionares simpáticos na medula espinal, a regulação da temperatura corporal fica extremamente deficiente, porque o hipotálamo não mais consegue controlar o fluxo sanguíneo para a pele ou o grau de sudorese, em qualquer local do corpo. Esse fato é verdadeiro mesmo com a permanência dos reflexos locais da temperatura na pele, medula espinal e nos receptores intra-abdominais. Esses reflexos são extremamente fracos, em comparação ao controle hipotalâmico da temperatura corporal.

Nas pessoas com essa condição, a temperatura corporal deve ser regulada, principalmente pela resposta psíquica do paciente às sensações de frio e calor na região da cabeça — ou seja, pelo controle comportamental sinalizado pelo tipo de roupas e pela procura por ambiente apropriadamente quente ou frio.

ANORMALIDADES DA REGULAÇÃO DA TEMPERATURA CORPORAL

FEBRE

Febre, que significa temperatura corporal acima da faixa normal de variação, pode ser provocada por anormalidades no cérebro ou por substâncias tóxicas que afetam os centros reguladores da temperatura. Algumas causas de febre (e também das temperaturas subnormais) são apresentadas na Figura 74-10. Elas incluem doenças bacterianas ou víricas, tumores cerebrais e condições ambientais que podem resultar em uma intermação.

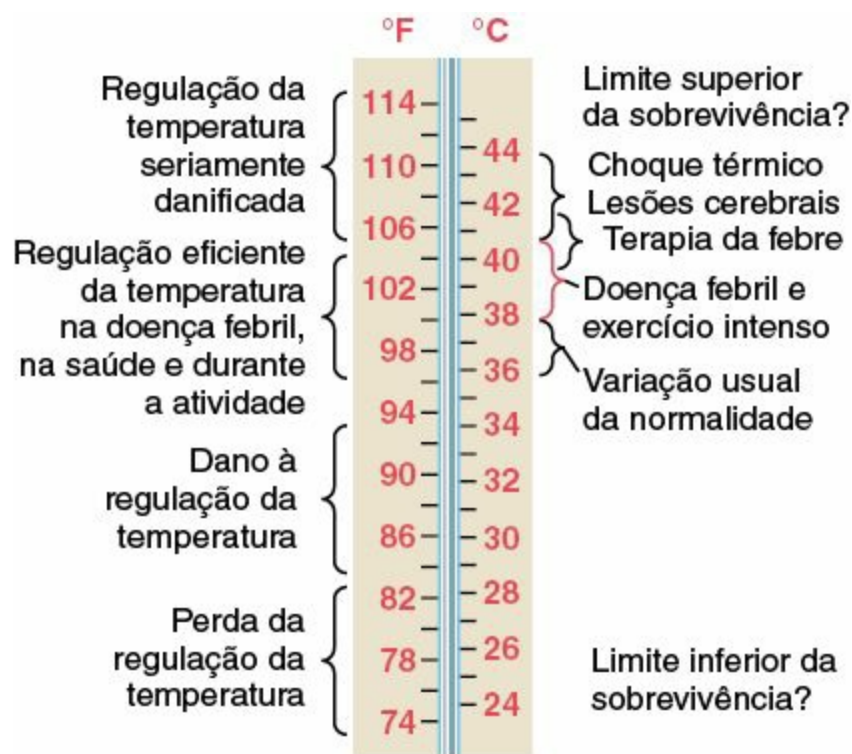



Figura 74-10. Temperaturas corporais sob diferentes condições. *(Modificada de DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.)*

Reajuste do Centro de Regulação Hipotalâmico da Temperatura nas Doenças Febris — Efeito dos Pirogênios

Muitas proteínas, produtos da degradação das proteínas e algumas outras substâncias, especialmente toxinas de lipossacarídeos oriundas das membranas celulares de bactérias, podem fazer com que o ponto de ajuste do termostato hipotalâmico se eleve. As substâncias que causam esse efeito são chamadas *pirogênios*.

Os pirogênios liberados por bactérias tóxicas ou os liberados por tecidos corporais em degeneração, causam febre durante condições patológicas. Quando o ponto de ajuste do centro de regulação hipotalâmico da temperatura se eleva acima do normal, todos os mecanismos para a elevação da temperatura corporal começam a atuar, incluindo a conservação de calor e o aumento da produção de calor. Em algumas horas, após a elevação do ponto de ajuste, a temperatura corporal se aproxima desse nível, como mostrado na Figura 74-11.

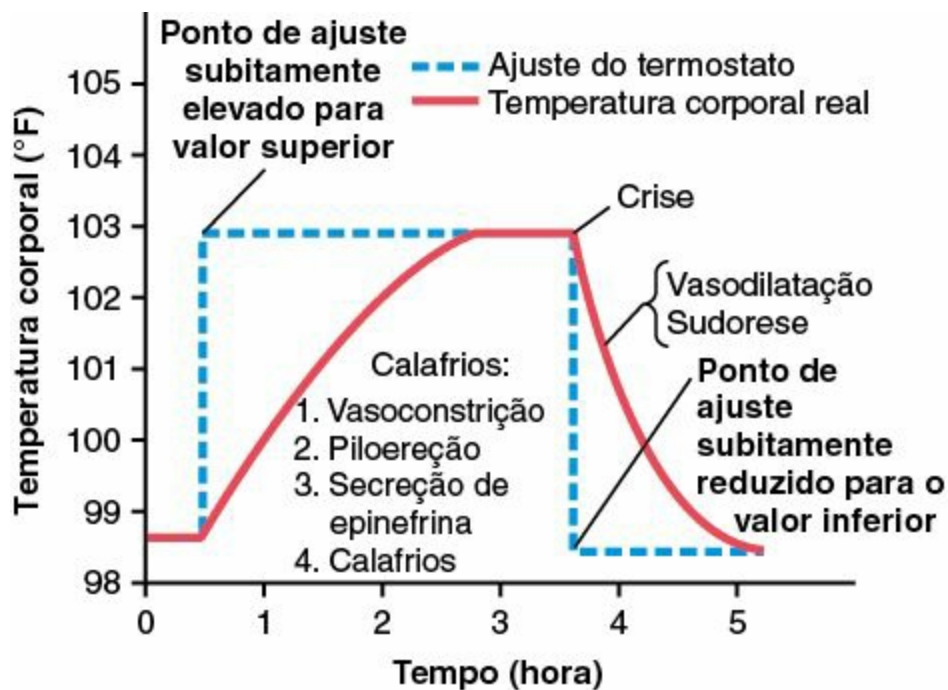



Figura 74-11. Efeitos da alteração do ponto de ajuste do controlador de temperatura hipotalâmico.

Mecanismo de Ação dos Pirogênios na Causa da Febre — O Papel das Citocinas. Experimentos em animais demonstraram que alguns pirogênios, quando injetados no hipotálamo, podem atuar direta e imediatamente sobre o centro de regulação da temperatura no hipotálamo e -aumentar seu ponto de ajuste. Outros pirogênios atuam indiretamente e podem necessitar de várias horas de latência antes de causar seus efeitos. Esse fato é válido para vários pirogênios bacterianos, especialmente as *endotoxinas* das bactérias gram-negativas.

Quando as bactérias ou os produtos da degradação das bactérias estão nos tecidos ou no sangue, eles são *fagocitados pelos leucócitos do sangue, pelos macrófagos teciduais* e *pelos grandes linfócitos* "killers" *granulares*. Todas essas células digerem os produtos bacterianos e, em seguida, liberam citocinas, grupo diferenciado de moléculas peptídicas de sinalização, participantes das respostas imunes e adaptativas. Uma das mais importantes dessas citocinas para causar febre é a *interleucina 1 (IL-1)*, também chamada *pirogênio leucocitário* ou *pirogênio endógeno*. A IL-1 é liberada pelos macrófagos para os líquidos corporais e, ao chegar ao hipotálamo, quase imediatamente ativa os processos produtores de febre aumentando, por vezes, a temperatura corporal, por valor significativo em apenas 8 a 10 minutos. *Aproximadamente um décimo de milionésimo de grama do lipossacarídeo endotoxina* de bactéria, atuando em conjunto com os leucócitos do sangue, macrófagos dos tecidos e linfócitos exterminadores, pode causar febre. A quantidade de IL-1 que é formada em resposta ao lipossacarídeo suficiente para causar febre é de apenas alguns nanogramas.

Vários experimentos sugeriram que a IL-1 inicialmente cause febre pela indução da formação de prostaglandinas, principalmente a prostaglandina E_2 ou substância similar, que atua no hipotálamo para desencadear a reação da febre. Quando a formação de prostaglandinas é bloqueada por fárma-

cos, a febre pode ser abortada ou diminuída. De fato, esta pode ser a explicação para o mecanismo de atuação da aspirina na redução da febre, pois a aspirina impede a formação de prostaglandinas, a partir do ácido araquidônico. Fármacos como a aspirina, que reduzem a febre, são chamados *antipiréticos*.

Febre Causada por Lesões Cerebrais. Quando o neurocirurgião opera na região do hipotálamo, quase sempre é desencadeada febre grave; raramente, o efeito oposto, hipotermia, ocorre, demonstrando tanto a potência dos mecanismos hipotalâmicos para o controle da temperatura corporal quanto a facilidade com as quais as anormalidades do hipotálamo podem alterar o ponto de ajuste do controle da temperatura. Outra condição que frequentemente causa temperatura alta prolongada é a compressão do hipotálamo por tumor cerebral.

Características das Condições Febris

Calafrios. Quando o ponto de ajuste do centro de controle de temperatura no hipotálamo é subitamente alterado do nível normal para um nível mais alto do que o normal (como resultado da destruição tecidual, substâncias pirogênicas ou desidratação), a temperatura corporal geralmente leva várias horas para atingir o novo ponto de ajuste da temperatura.

A Figura 74-11 demonstra o efeito da elevação súbita do ponto de ajuste da temperatura para o nível de 39,4°C. Como a temperatura do sangue agora é menor do que o ponto de ajuste do controlador hipotalâmico da temperatura, ocorrem as respostas usuais que causam a elevação da temperatura. Durante esse período, a pessoa experimenta calafrios e sente frio intenso, mesmo que sua temperatura já esteja acima do normal. Além disso, a pele fica fria devido à vasoconstrição e a pessoa treme. Os calafrios continuam até que a temperatura corporal chegue ao ponto de ajuste hipotalâmico de 39,4°C. A partir desse ponto, a pessoa não apresenta mais calafrios e não sente frio ou calor. Enquanto o fator que causa elevação do ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico estiver presente, a temperatura do corpo é regulada quase da mesma forma, mas em nível de ponto de ajuste mais alto.

Crise ou "Rubor". Se o fator que está causando a alta da temperatura for removido, o ponto de ajuste do controlador da temperatura hipotalâmico será reduzido para valor mais baixo — talvez volte mesmo ao normal, como mostrado na Figura 74-11. Nesse caso, a temperatura do corpo se mantém em 39,4°C, mas o hipotálamo tenta regular a temperatura para 37°C. Essa situação é análoga ao aquecimento excessivo da área hipotalâmica anterior pré-óptica, que causa sudorese intensa e o desenvolvimento súbito de aquecimento da pele por causa da vasodilatação generalizada. Essa mudança súbita de eventos no estado febril é conhecida como "crise" ou, mais apropriadamente, "rubor". Antes do advento dos antibióticos, a crise era ansiosamente esperada, pois quando ela ocorria o médico considerava que a temperatura do paciente logo estaria diminuindo.

Choque Térmico

O limite superior da temperatura do ar que a pessoa pode suportar depende em grande parte de se o ar é seco ou úmido. Se o ar está seco e correntes de ar de convecção suficientes estão fluindo para promover a rápida evaporação do corpo, a pessoa pode resistir durante várias horas na temperatura do ar de 54,4°C. Inversamente, se o ar está com 100% de umidade ou se o corpo está imerso na água, a temperatura corporal começa a se elevar sempre que a temperatura ambiental estiver acima de 34,4°C. Se a pessoa está realizando trabalho braçal, a *temperatura ambiental* crítica acima da qual provavelmente ocorrerá intermação pode ser de 29,4 a 32,2°C.

Quando a temperatura corporal se eleva além de temperatura crítica, na variação entre 40,5 e 42,2°C, a pessoa provavelmente desenvolverá uma *intermação*. Os sintomas incluem desorientação, desconforto abdominal,

algumas vezes acompanhado por vômitos, às vezes, delírios, com eventual perda da consciência se a temperatura corporal não for rapidamente diminuída. Esses sintomas em geral são exacerbados por grau de *choque circulatório* ou pela excessiva perda de líquidos e eletrólitos pelo suor.

A hiperpirexia também é extremamente prejudicial para os tecidos corporais, especialmente para o cérebro, sendo responsável por muitos desses efeitos. De fato, mesmo poucos minutos em temperatura corporal muito alta algumas vezes podem ser fatais. Por esse motivo, muitas autoridades recomendam o tratamento imediato da intermação pelo resfriamento do indivíduo com banho gelado. Como esse procedimento causa calafrios incontroláveis, com aumento considerável da produção de calor, outros autores sugeriram que o uso de esponja ou o resfriamento da pele com borrifos de água gelada provavelmente seriam mais eficientes para a diminuição rápida da temperatura central do corpo.

Efeitos Prejudiciais das Altas Temperaturas. Os achados patológicos em uma pessoa que morra por hiperpirexia são hemorragias locais e degeneração parenquimatosa das células de todo o corpo, mas especialmente no cérebro. Após a destruição das células neuronais, elas não podem ser substituídas. Além disso, as lesões no fígado, rins e outros órgãos, em geral, podem ser graves o suficiente para levar à falência de um ou mais desses órgãos, eventualmente levando ao óbito, que algumas vezes pode ocorrer vários dias após a intermação.

Aclimatação ao Calor. Pode ser extremamente importante a aclimatação ao calor extremo. Exemplos de pessoas que necessitam de aclimatação são soldados a serviço nos trópicos ou mineradores que trabalham a 3 quilômetros de profundidade nas minas de ouro da África do Sul, onde a temperatura ambiente é próxima da temperatura corporal e a umidade do ar se aproxima de 100%. Pessoa exposta ao calor por várias horas durante o dia, realizando trabalho relativamente pesado, desenvolverá maior tolerância às condições quentes e úmidas em período de 1 a 3 semanas.

Entre as alterações fisiológicas mais importantes que ocorrem durante esse processo de aclimatação, encontra-se a elevação de aproximadamente duas vezes nos índices máximos da sudorese, aumento do volume plasmático e diminuição da perda de sais no suor e na urina; esses dois últimos efeitos resultam do aumento da secreção de aldosterona pelas glândulas adrenais.

Exposição do Corpo ao Frio Extremo

A menos que seja tratada imediatamente, a pessoa exposta à água gelada durante 20 a 30 minutos, em geral, morre por parada cardíaca ou fibrilação cardíaca. Nesse momento, a temperatura interna do corpo cai para aproximadamente 25°C. Se for aquecido rapidamente, pela aplicação de calor externo, a vida da pessoa pode ser salva.

Perda da Regulação da Temperatura nas Baixas Temperaturas. Como é destacado na Figura 74-10, quando a temperatura corporal cai abaixo de 29,4°C (85°F), o hipotálamo perde sua capacidade de regular a temperatura; essa capacidade fica seriamente deteriorada quando a temperatura cai abaixo de 34,4°C (94°F). Em parte, o motivo dessa diminuição da regulação da temperatura se dá pela diminuição dos índices da produção química de calor em cada célula; para cada diminuição de 5,5°C na temperatura corporal a capacidade de produção de calor da célula cai por duas vezes. Além disso, o estado de sonolência (seguido de coma) deprime a atividade dos mecanismos de controle de calor que ocorrem no sistema nervoso central, impedindo os calafrios.

Enregelamento. Quando o corpo é exposto a temperaturas extremamente baixas, as áreas superficiais podem congelar; um fenômeno conhecido como *enregelamento*. Esse problema ocorre especialmente nos lobos das orelhas e nos dedos das mãos e dos pés. Se o congelamento for suficiente para formar cristais de gelo nas células, há lesão permanente, tal como dano circulatório permanente e destruição tecidual local. Em geral, o descongelamento é acompanhado por gangrena e as áreas enregeladas devem ser removidas cirurgicamente.

A Vasodilatação Induzida pelo Frio É Mecanismo de Proteção Final Contra o Enregelamento nas Temperaturas Próximas ao Congelamento. Quando a temperatura dos tecidos cai a valores próximos ao ponto

de congelamento, a musculatura lisa nas paredes vasculares fica paralisada pelo frio, ocorrendo a vasodilatação súbita, geralmente manifestada por rubor da pele. Isto ajuda a prevenir contra o enregelamento, levando sangue quente para a pele. Esse mecanismo é menos desenvolvido em humanos do que em animais que vivem no frio.

Hipotermia Artificial. É fácil diminuir a temperatura da pessoa, inicialmente, pela administração de forte sedativo para deprimir a reatividade do controlador de temperatura hipotalâmico, seguida do resfriamento da pessoa com gelo ou cobertores de resfriamento até que a temperatura caia. A temperatura pode ser mantida abaixo dos 32,2°C durante vários dias ou semanas pela aspersão contínua de água fria ou álcool sobre o corpo. Esse resfriamento artificial pode ser utilizado durante cirurgias cardíacas, para que o coração seja parado artificialmente, durante vários minutos. O resfriamento a esse nível não causa dano tecidual, mas diminui a frequência cardíaca e diminui, enormemente, o metabolismo celular, de modo que as células corporais possam sobreviver 30 minutos a mais de 1 hora, sem que haja fluxo sanguíneo durante o procedimento cirúrgico.

Bibliografia

Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. Trends Endocrinol Metab 24:408, 2013.

Clapham JC: Central control of thermogenesis. Neuropharmacology 63:111, 2012.

Crandall CG, González-Alonso J: Cardiovascular function in the heat-stressed human. Acta Physiol (Oxf) 199:407, 2010.

González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat. J Physiol 586:45, 2008.

Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. News Physiol Sci 18:215, 2003.

Katschinski DM: On heat and cells and proteins. News Physiol Sci 19:11, 2004.

Leon LR, Helwig BG: Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. J Appl Physiol 109:1980, 2010.

Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. Cell Metab 19:741, 2014.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 301:R1207, 2011.

Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. Nat Rev Neurosci 4:529, 2003.

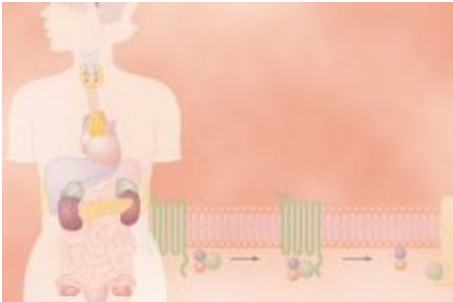
Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 292:R37, 2007.

Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T: Human thermoregulatory behavior during rest and exercise—a prospective review. Physiol Behav 99:269, 2010.

Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. Physiol Rev 86:435, 2006.

Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305:R669, 2013.

Tupone D, Madden CJ, Morrison SF: Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. Front Neurosci 8:14, 2014.

UNIDADE XIV

Endocrinologia e Reprodução

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 75

Introdução à Endocrinologia

COORDENAÇÃO DAS FUNÇÕES CORPORAIS POR MENSAGEIROS QUÍMICOS

As múltiplas atividades de células, tecidos e órgãos do corpo são coordenadas pelo inter-relacionamento de vários tipos de sistemas de mensageiros químicos:

1. *Neurotransmissores* são liberados por terminais de axônios de neurônios nas junções sinápticas e atuam localmente para controlar as funções das células nervosas.
2. *Hormônios endócrinos* são liberados por glândulas ou células especializadas no sangue circulante e influenciam a função das células-alvo em outro local do corpo.
3. *Hormônios neuroendócrinos* são secretados por neurônios no sangue circulante e influenciam a função de células-alvo, em outro local do corpo.
4. *Parácrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam células-alvo vizinhas de tipo diferente.
5. *Autócrinos* são secretados por células no líquido extracelular e afetam a função das mesmas células que os produziram, ligando-se a receptores na superfície celular.
6. *Citocinas* são peptídeos secretados por células no líquido extracelular e podem funcionar como hormônios autócrinos, parácrinos ou endócrinos. Exemplos de citocinas incluem as *interleucinas* e outras *linfocinas* secretadas por células auxiliadoras e atuam sobre outras células do sistema imune (Capítulo 35). Hormônios citocinas (p. ex., *leptina*) produzidos por adipócitos são, algumas vezes, chamados *adipocinas*.

Nos próximos Capítulos, discutiremos principalmente os sistemas hormonais endócrino e

neuroendócrino, tendo em mente que muitos dos sistemas de mensageiros químicos do corpo interagem entre si, para manter a homeostasia. Por exemplo, a medula adrenal e a hipófise secretam em sua maior parte seus hormônios em resposta a estímulos neurais. As células neuroendócrinas, localizadas no hipotálamo, têm axônios que terminam na hipófise posterior e eminência mediana e secretam vários neuro-hormônios, incluindo o *hormônio antidiurético*, a *ocitocina* e os *hormônios hipofisiotrópicos*, que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior.

Os *hormônios endócrinos* são transportados pelo sistema circulatório para células em todo o corpo, incluindo o sistema nervoso em alguns casos, onde se ligam a receptores e iniciam muitas reações celulares. Alguns hormônios endócrinos afetam muitos tipos diferentes de células do corpo; por exemplo, o *hormônio do crescimento* (da hipófise anterior) causa crescimento da maioria das partes do corpo e a *tiroxina* (da tireoide) aumenta a velocidade de muitas reações químicas em quase todas as células do corpo.

Outros hormônios afetam principalmente os *tecidos-alvo* específicos, porque somente esses tecidos têm abundantes receptores para o hormônio. Por exemplo, o *hormônio adrenocorticotrópico* da hipófise anterior, estimula especificamente o córtex adrenal, fazendo com que ele secrete hormônios adrenocorticais e os *hormônios ovarianos* têm seus principais efeitos sobre os órgãos sexuais femininos e sobre características sexuais secundárias do corpo feminino.

A Figura 75-1 mostra os locais anatômicos das principais glândulas endócrinas e os tecidos endócrinos do corpo, exceto pela placenta, que é fonte adicional de hormônios sexuais. A Tabela 75-1 apresenta panorama dos diferentes sistemas hormonais e de suas ações mais importantes.

Os múltiplos sistemas hormonais desempenham papel-chave na regulação de quase todas as funções corporais, incluindo o metabolismo, crescimento e desenvolvimento, equilíbrio hidroeletrolítico, reprodução e comportamento. Por exemplo, sem o hormônio do crescimento, a pessoa seria anã. Sem a tiroxina e o tri-iodotironina da tireoide, quase todas as reações químicas do corpo ficariam lentas e a pessoa também seria lenta. Sem a insulina do pâncreas, as células do corpo poderiam usar pouco dos carboidratos dos alimentos para produzir energia. Sem os hormônios sexuais, o desenvolvimento sexual e as funções sexuais estariam ausentes.

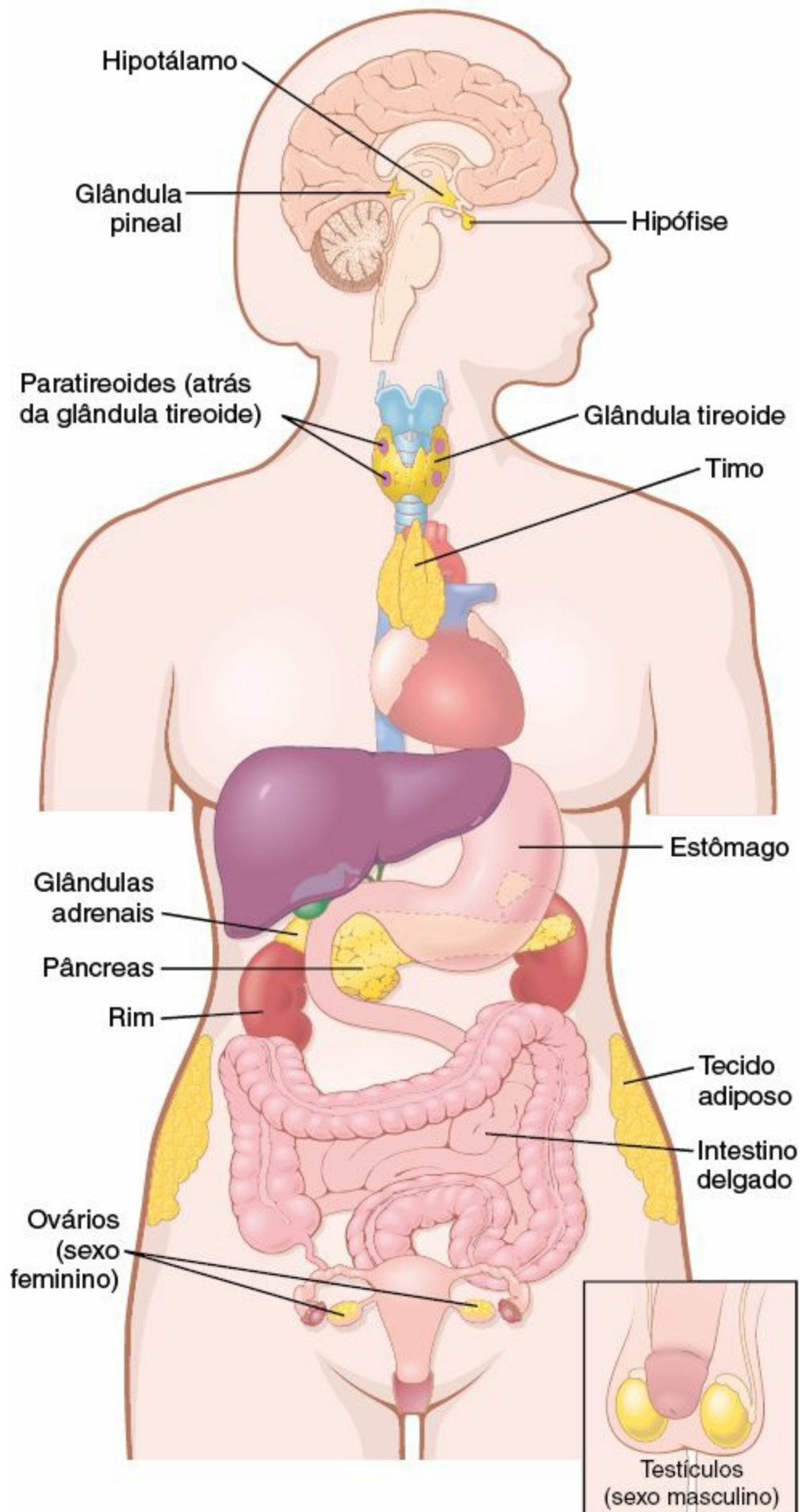



Figura 75-1. Locais anatômicos das principais glândulas endócrinas e tecidos do corpo.

Tabela 75-1 Glândulas Endócrinas, Hormônios e suas Funções e Estrutura

Glândula/Tecido	Hormônios	Principais Funções	Estrutura Química
Hipotálamo (Capítulo 76)	Hormônio liberador de tireotropina	Estimula a secreção de hormônio liberador de tireotropina e prolactina	Peptídeo
	Hormônio liberador de corticotropina	Causa liberação de hormônio adrenocorticotrópico	Peptídeo
	Hormônio liberador do hormônio do crescimento	Causa liberação do hormônio do crescimento	Peptídeo
	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)	Inibe a liberação do hormônio do crescimento	Peptídeo
	Hormônio liberador de gonadotropinas	Causa liberação de hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante	
	Dopamina ou fator inibidor da prolactina	Inibe a liberação de prolactina	Amina
Hipófise anterior (Capítulo 76)	Hormônio do crescimento	Estimula a síntese proteica e o crescimento global da maioria das células e tecidos	Peptídeo
	Hormônio liberador de tireotropina	Estimula a síntese e a secreção dos hormônios da tireoide (tiroxina e tri-iodotironina)	Peptídeo
	Hormônio adrenocorticotrópico	Estimula a síntese e a secreção de hormônios adrenocorticais (cortisol, androgênios e aldosterona)	Peptídeo
	Prolactina	Promove o desenvolvimento das mamas femininas e a secreção de leite	Peptídeo
	Hormônio folículo-estimulante	Causa crescimento de folículos nos ovários e maturação de espermatozoides nas células de Sertoli dos testículos	Peptídeo
	Hormônio luteinizante	Estimula a síntese de testosterona nas células de Leydig dos testículos; estimula a ovulação, a formação de corpo lúteo e a síntese de estrogênio e progesterona nos ovários	Peptídeo
Hipófise posterior (Capítulo 76)	Hormônio antidiurético (também chamado *vasopressina*)	Aumenta a reabsorção de água pelos rins e causa vasoconstrição e aumento da pressão arterial	Peptídeo
	Ocitocina	Estimula a ejeção de leite das mamas e contrações uterinas	Peptídeo
Tireoide (Capítulo 77)	Tiroxina (T_4) e tri-iodotironina (T_3)	Aumentam as taxas de reações químicas na maioria das células, elevando, assim, a taxa metabólica corporal	Amina
	Calcitonina	Promove a deposição de cálcio nos ossos e diminui a concentração do íon cálcio do líquido extracelular	Peptídeo
Córtex adrenal (Capítulo 78)	Cortisol	Tem múltiplas funções metabólicas para o controle do metabolismo de proteínas, carboidratos e gorduras; também tem efeitos anti-inflamatórios	Esteroide
	Aldosterona	Aumenta a reabsorção de sódio renal, a secreção de potássio e a secreção do íon hidrogênio	Esteroide
Medula adrenal (Capítulo 61)	Norepinefrina, epinefrina	Mesmos efeitos que a estimulação simpática	Amina
Pâncreas (Capítulo 79)	Insulina (células b)	Promove a entrada de glicose em muitas células e, desse modo, controla o metabolismo dos carboidratos	Peptídeo
	Glucagon (células a)	Aumenta a síntese e a liberação de glicose do fígado para os líquidos corporais	Peptídeo
Paratireoide (Capítulo 80)	Paratormônio	Controla a concentração do íon cálcio no soro por aumento da absorção de cálcio pelo intestino e pelos rins e liberação de cálcio dos ossos	Peptídeo

Testículos (Capítulo 81)	Testosterona	Promovem o desenvolvimento do sistema reprodutor masculino e as características sexuais secundárias masculinas	Esteroide
Ovários (Capítulo 82)	Estrogênios	Promovem o crescimento e o desenvolvimento do sistema reprodutor feminino, das mamas femininas e das características sexuais secundárias femininas	Esteroide
	Progesterona	Estimula a secreção de "leite uterino" pelas glândulas endometriais uterinas e promove desenvolvimento do aparelho secretor das mamas	Esteroide

Continua

Tabela 75-1 Glândulas Endócrinas, Hormônios e suas Funções e Estrutura (Continuação)

Glândula/Tecido	Hormônios	Principais Funções	Estrutura Química
Placenta (Capítulo 83)	Gonadotropina coriônica humana (HCG)	Promove o crescimento do corpo lúteo e a secreção de estrogênios e progesterona pelo corpo lúteo	Peptídeo
	Somatomamotropina humana	Provavelmente ajuda a promover o desenvolvimento de alguns tecidos fetais, bem como as mamas da mãe	Peptídeo
	Estrogênios	Ver ações dos estrogênios nos ovários	Esteroide
	Progesterona	Ver ações da progesterona nos ovários	Esteroide
Rim (Capítulo 26)	Renina	Catalisa a conversão do angiotensinogênio em angiotensina I (atua como enzima)	Peptídeo
	1,25-Di-hidroxicolecalciferol	Aumenta a absorção intestinal de cálcio e a mineralização óssea	Esteroide
	Eritropoetina	Aumenta a produção de hemácias	Peptídeo
Coração (Capítulo 22)	Peptídeo natriurético atrial (ANP)	Eleva excreção de sódio pelos rins, reduz a pressão arterial	Peptídeo
Estômago (Capítulo 65)	Gastrina	Estimula a secreção de ácido clorídrico pelas células parietais	Peptídeo
Intestino delgado (Capítulo 65)	Secretina	Estimula as células acinares pancreáticas a liberar bicarbonato e água	Peptídeo
	Colecistocinina	Estimula a contração da vesícula biliar e liberação de enzimas pancreáticas	Peptídeo
Adipócitos (Capítulo 72)	Leptina	Inibe o apetite, estimula a termogênese	Peptídeo

ESTRUTURA QUÍMICA E SÍNTESE DE HORMÔNIOS

Existem três classes gerais de hormônios:

1. *Proteínas e polipeptídeos*, incluindo hormônios secretados pela hipófise anterior e posterior, pelo pâncreas (insulina e glucagon), pela paratireoide (paratormônio) e por muitos outros (Tabela 75-1).
2. *Esteroides* secretados pelo córtex adrenal (cortisol e aldosterona), pelos ovários (estrogênio e progesterona), testículos (testosterona) e pela placenta (estrogênio e progesterona).
3. *Derivados do aminoácido tirosina*, secretados pela tireoide (tiroxina e tri-iodotironina) e medula adrenal (epinefrina e norepinefrina). Não existe hormônio conhecido com polissacarídeos ou ácidos nucleicos.

Hormônios Polipeptídicos e Proteicos São Armazenados em Vesículas Secretoras Até Que Sejam Necessários. A maioria dos hormônios no corpo é de polipeptídeos e de proteínas. Esses hormônios variam em tamanho, desde pequenos peptídeos, com não mais que três aminoácidos (hormônio liberador de tireotropina), até proteínas com quase 200 aminoácidos (hormônio do crescimento e prolactina). Em geral, os polipeptídeos com 100 ou mais aminoácidos são chamados *proteínas*, e os com menos de 100 aminoácidos são denominados *peptídeos*.

Os hormônios proteicos e peptídicos são sintetizados na extremidade rugosa do retículo endoplasmático das diferentes células endócrinas, da mesma maneira que a maioria das outras proteínas (Figura 75-2). Geralmente, são sintetizados primeiro como proteínas maiores, que não são biologicamente ativas (*pré-pró-hormônios),* e clivados para formar *pró-hormônios* menores no retículo endoplasmático. Estes são então transferidos para o aparelho de Golgi, para acondicionamento em vesículas secretoras. Nesse processo, as enzimas nas vesículas clivam os pró-hormônios, a fim de produzir os hormônios menores biologicamente ativos e fragmentos inativos. As vesículas são armazenadas no citoplasma e muitas ficam ligadas à membrana celular até que o produto da sua secreção seja necessário. A secreção dos hormônios (bem como os fragmentos inativos) ocorre quando as vesículas secretoras se fundem com a membrana celular e o conteúdo granular é expelido para o líquido intersticial ou diretamente na corrente sanguínea por *exocitose*.

Em muitos casos, o estímulo para a exocitose é o aumento da concentração citosólica de cálcio, ocasionado por despolarização da membrana plasmática. Em outros casos, a estimulação de receptor endócrino na superfície celular causa aumento do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) e, subsequentemente, ativação de proteinocinases que iniciam a secreção do hormônio. Os hormônios peptídicos são hidrossolúveis, o que permite que entrem facilmente no sistema circulatório para serem transportados para seus tecidos-alvo.

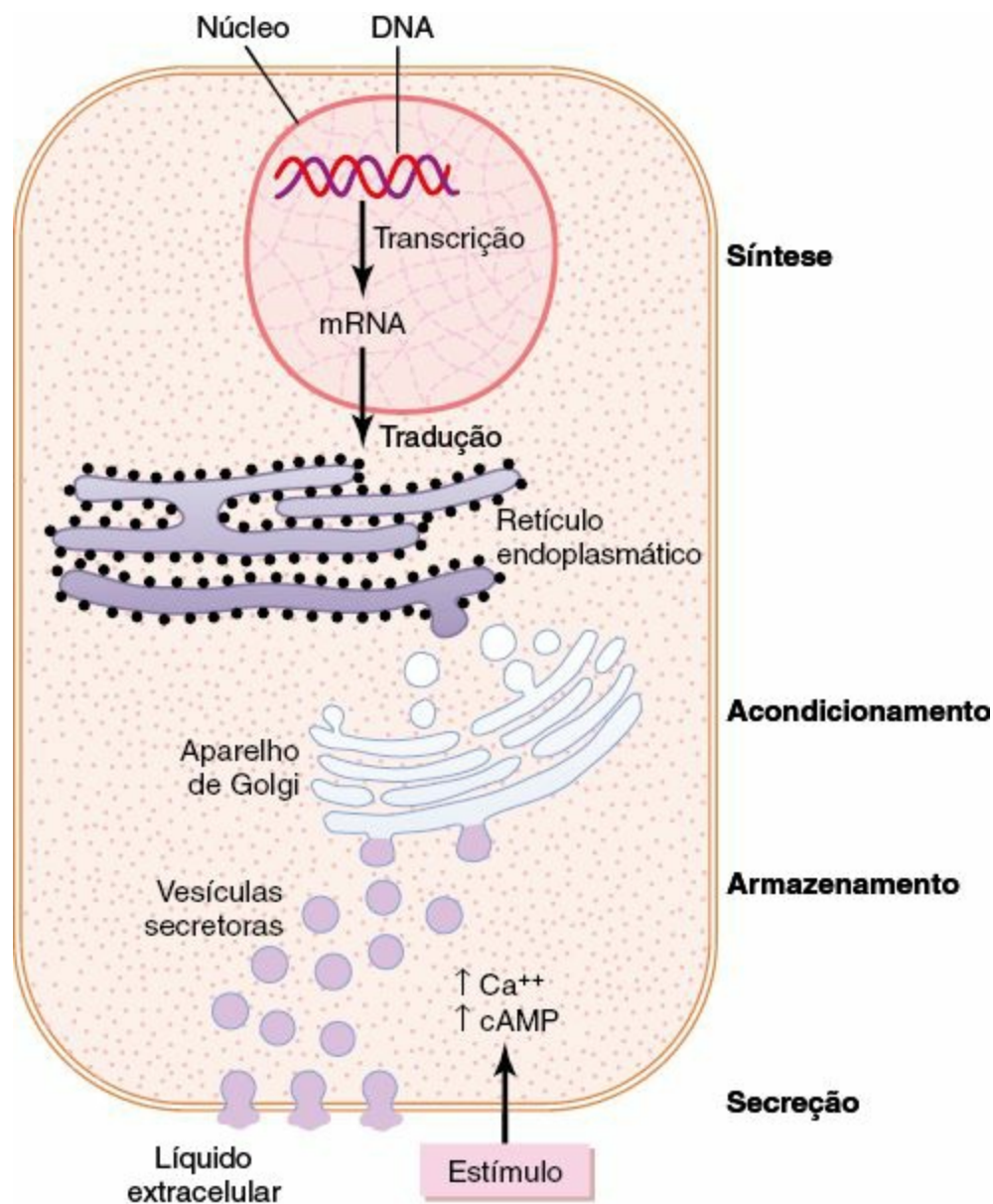



Figura 75-2. Síntese e secreção de hormônios peptídicos. O estímulo para secreção hormonal costuma envolver alterações do cálcio intracelular ou alterações do monofosfato de adenosina cíclico (*AMPc*) na célula.

Hormônios Esteroides em Geral São Sintetizados a Partir do Colesterol e não São Armazenados. A estrutura química dos hormônios esteroides é semelhante à do colesterol e, na maioria dos casos, eles são sintetizados a partir do próprio colesterol. São lipossolúveis e consistem em três anéis ciclo-hexila e um anel ciclopentila, combinados em única estrutura (Figura 75-3).

Embora na maioria das vezes exista muito pouco armazenamento de hormônio em células endócrinas produtoras de esteroides, grandes depósitos de ésteres de colesterol em vacúolos do citoplasma podem ser rapidamente mobilizados para a síntese de esteroides após o estímulo. Grande parte do colesterol nas células produtoras de esteroides vem do plasma, mas também ocorre síntese *de novo* colesterol nas células produtoras de esteroides. Como os esteroides são muito lipossolúveis, uma vez sintetizados, eles simplesmente podem se difundir através da membrana celular e entram no líquido intersticial e, depois, no sangue.

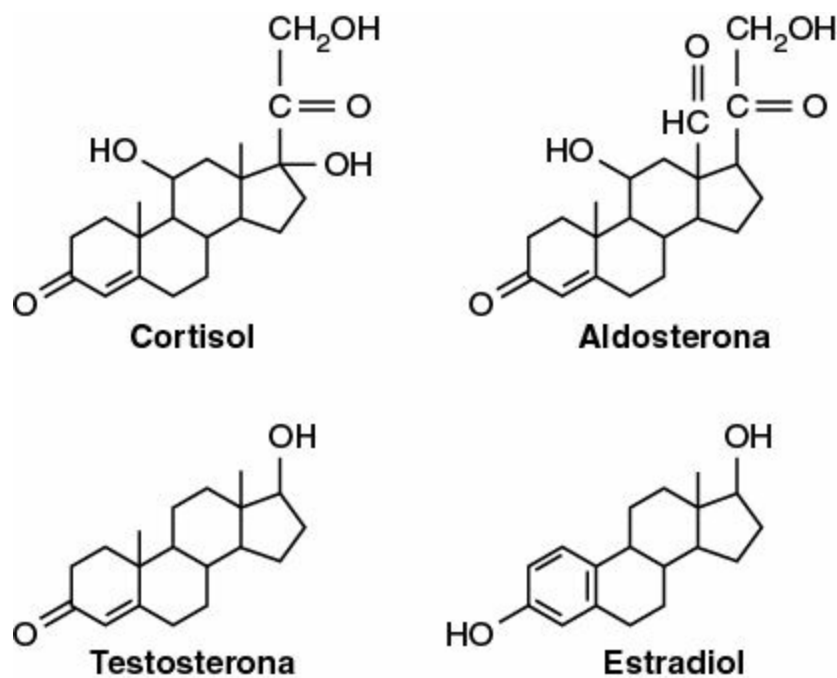



Figura 75-3. Estruturas químicas de vários hormônios esteroides.

Hormônios Aminados São Derivados da Tirosina. Os dois grupos de hormônios derivados da tirosina, os hormônios da tireoide e da medula adrenal, são formados pela ação de enzimas nos compartimentos citoplasmáticos das células glandulares. Os hormônios da tiroide são sintetizados e armazenados na glândula tireoide e incorporados a macromoléculas da proteína *tireoglobulina*, que é armazenada em grandes folículos na tireoide. A secreção hormonal ocorre quando as aminas são clivadas da tireoglobulina e os hormônios livres são então liberados na corrente sanguínea. Depois de entrar no sangue, a maior parte dos hormônios da tireoide se combina com proteínas plasmáticas, em especial a *globulina de ligação à tiroxina*, que lentamente libera os hormônios para os tecidos-alvo.

A epinefrina e a norepinefrina são formadas na medula adrenal, que normalmente secreta cerca de quatro vezes mais epinefrina do que norepinefrina. As catecolaminas ocupam as vesículas pré-formadas que são armazenadas até serem secretadas. De modo semelhante aos hormônios proteicos, armazenados em grânulos secretores, as catecolaminas também são liberadas das células da medula adrenal por exocitose. Uma vez que as catecolaminas entram na circulação, elas podem existir no plasma, na forma livre ou em conjugação com outras substâncias.

SECREÇÃO HORMONAL, TRANSPORTE E DEPURAÇÃO DE HORMÔNIOS DO SANGUE

Secreção de Hormônios após um Estímulo e Duração de Ação de Diferentes Hormônios. Alguns hormônios, como a norepinefrina e a epinefrina, são secretados em segundos, após a glândula ser estimulada, e podem desenvolver ação completa dentro de alguns segundos a

minutos; as ações de outros hormônios, como a tiroxina ou o hormônio do crescimento, podem exigir meses para ter seu efeito completo. Desse modo, cada um dos diferentes hormônios tem suas próprias características para início e duração da ação — cada um é moldado para realizar sua função de controle específica.

Concentrações de Hormônios no Sangue Circulante e Taxas de Secreção Hormonal. As concentrações de hormônios necessárias para controlar a maioria das funções metabólicas e endócrinas são incrivelmente pequenas. Suas concentrações no sangue variam de não mais que 1 picograma (que é o milionésimo de um milionésimo de grama), em cada mililitro de sangue até, no máximo, alguns microgramas (alguns milionésimos de grama) por mililitro de sangue. De modo semelhante, as intensidades de secreção dos vários hormônios são extremamente pequenas, em geral, medidas em microgramas ou miligramas por dia. Veremos, ainda neste Capítulo, que existem mecanismos muito especializados nos tecidos-alvo, permitindo que até quantidades diminutas de hormônios exerçam potente controle sobre os sistemas fisiológicos.

CONTROLE POR FEEDBACK DA SECREÇÃO HORMONAL

O Feedback Negativo Impede a Hiperatividade dos Sistemas Hormonais. Embora as concentrações plasmáticas de muitos hormônios flutuem em resposta a vários estímulos que ocorrem durante todo o dia, todos os hormônios estudados até aqui parecem ser estritamente controlados. Na maioria dos casos, esse controle é exercido por *mecanismos de feedback negativo* (descritos no Capítulo 1) que asseguram o nível apropriado de atividade hormonal no tecido-alvo. Depois que o estímulo causa liberação do hormônio, condições ou produtos decorrentes da ação do hormônio tendem a suprimir sua liberação adicional. Em outras palavras, o hormônio (ou um de seus produtos) exerce efeito de *feedback* negativo para impedir a hipersecreção do hormônio ou a hiperatividade no tecido-alvo.

A variável controlada não costuma ser a secreção do hormônio, mas o grau de atividade no tecido-alvo. Portanto, somente quando a atividade no tecido-alvo se eleva até nível apropriado, os sinais de *feedback* para a glândula endócrina serão suficientemente potentes para lentificar a secreção do hormônio. A regulação dos hormônios por *feedback* pode ocorrer em todos os níveis, incluindo a transcrição gênica e as etapas de tradução envolvidas na síntese de hormônios e etapas envolvidas no processamento de hormônios ou na liberação dos hormônios armazenados.

Surtos de Secreção Hormonal Podem Ocorrer com Feedback Positivo. Em alguns casos, ocorre feedback *positivo* quando a ação biológica do hormônio causa sua secreção adicional. Exemplo desse *feedback positivo* é o surto de secreção de *hormônio luteinizante* (LH) que ocorre

em decorrência do efeito estimulatório do estrogênio sobre a hipófise anterior, antes da ovulação. O LH secretado atua então sobre os ovários, estimulando a secreção adicional de estrogênio o que, por sua vez, causa mais secreção de LH. Finalmente, o LH atinge a concentração apropriada e é, assim, exercido controle típico por *feedback* negativo da secreção do hormônio.

Ocorrem Variações Cíclicas na Liberação do Hormônio. Existem variações periódicas da liberação do hormônio sobrepostas ao controle por *feedback* negativo e positivo da secreção hormonal, e elas são influenciadas por alterações sazonais, várias etapas do desenvolvimento e do envelhecimento, ciclo circadiano (diário) e sono. Por exemplo, a secreção do hormônio do crescimento aumenta acentuadamente durante o período inicial do sono, mas se reduz durante os estágios posteriores. Em muitos casos, essas variações cíclicas da secreção hormonal se devem às alterações da atividade das vias neurais, envolvidas no controle da liberação dos hormônios.

TRANSPORTE DE HORMÔNIOS NO SANGUE

Os *hormônios hidrossolúveis* (peptídeos e catecolaminas) são dissolvidos no plasma e transportados de seus locais de síntese para tecidos-alvo, onde se difundem dos capilares, entram no líquido intersticial e, finalmente, chegam às células-alvo.

Hormônios esteroides e da tireoide diferentemente circulam no sangue, em grande parte, ligados às proteínas plasmáticas. Em geral, menos de 10% dos hormônios esteroides ou tireoidianos existem livres em solução no plasma. Por exemplo, mais de 99% da tiroxina no sangue está ligada a proteínas plasmáticas. No entanto, os hormônios ligados a proteínas não conseguem se difundir facilmente pelos capilares e ganhar acesso às suas células-alvo, sendo, portanto, biologicamente inativos até que se dissociem das proteínas plasmáticas.

As quantidades relativamente grandes de hormônios ligados a proteínas servem como reservatórios, reabastecendo a concentração de hormônios livres quando eles estão ligados a receptores-alvo ou eliminados da circulação. A ligação de hormônios a proteínas plasmáticas torna sua remoção do plasma muito mais lenta.

"Depuração" de Hormônios do Sangue. Dois fatores podem aumentar ou diminuir a concentração de um hormônio no sangue. Um desses é sua intensidade de secreção no sangue. O segundo é a intensidade da remoção do hormônio do sangue, chamada *depuração metabólica* e, em geral, é expressa em termos do número de mililitros de plasma depurado do hormônio por minuto. Para calcular essa depuração, medem-se: (1) a intensidade/velocidade de desaparecimento do hormônio do plasma (p. ex., nanogramas por minuto); e (2) a concentração plasmática do hormônio (p. ex., nanogramas por mililitro de plasma). Depois, calcula-se a depuração metabólica pela seguinte fórmula:

Taxa de Depuração metabólica

= Velocidade do desaparecimento do hormônio do plasma/Concentração de hormônio

O procedimento usual para fazer essa medida é o seguinte: solução purificada do hormônio a ser medido é marcada com substância radioativa. Depois, o hormônio radioativo é infundido, com intensidade constante na corrente sanguínea, até que a concentração radioativa no plasma fique constante. Nesse momento, o desaparecimento do hormônio radioativo do plasma é igual à intensidade com que é infundido, o que fornece a intensidade do desaparecimento. Ao mesmo tempo, a concentração plasmática do hormônio radioativo é medida, usando-se procedimento padrão de contagem de radioatividade. Depois, usando a fórmula citada, calcula-se a depuração metabólica.

Os hormônios são "depurados" do plasma por vários modos, incluindo: (1) destruição metabólica pelos tecidos; (2) ligação com os tecidos; (3) excreção na bile pelo fígado; e (4) excreção na urina pelos rins. Para certos hormônios, a diminuição da depuração metabólica pode causar concentração excessivamente alta do hormônio nos líquidos corporais circulantes. Por exemplo, esse fenômeno ocorre com vários dos hormônios esteroides, quando o fígado fica doente, porque esses hormônios são conjugados principalmente no fígado e depois "depurados" na bile.

Os hormônios são algumas vezes degradados em suas células-alvo por processos enzimáticos que causam endocitose do complexo hormônio-receptor na membrana; o hormônio é então metabolizado na célula, e os receptores em geral são reciclados de volta à membrana celular.

A maioria dos hormônios peptídicos e das catecolaminas é hidrossolúvel e circula livremente no sangue. Em geral, são degradados por enzimas no sangue e nos tecidos e rapidamente excretados pelos rins e fígado, permanecendo assim no sangue por apenas curto período. Por exemplo, a meia-vida da angiotensina II circulante no sangue é inferior a 1 minuto.

Hormônios que se ligam a proteínas plasmáticas são removidos do sangue com intensidade muito menor (mais lenta) e podem continuar na circulação por várias horas ou mesmo dias. A meia-vida dos esteroides adrenais na circulação, por exemplo, varia entre 20 e 100 minutos, enquanto a meia-vida dos hormônios da tireoide, ligados a proteínas, pode ser de 1 a 6 dias.

MECANISMOS DE AÇÃO DOS HORMÔNIOS

RECEPTORES HORMONAIS E SUA ATIVAÇÃO

A primeira etapa da ação do hormônio é a de se ligar a *receptores* específicos, na célula-alvo. As células que não têm receptores para hormônios não respondem. Os receptores, para alguns hormônios, estão localizados na membrana da célula-alvo, enquanto outros receptores hormonais localizam-se no citoplasma ou no núcleo. Quando o hormônio se combina com seu receptor, essa ação em geral inicia uma cascata de reações na célula, com cada etapa ficando mais potencialmente

ativada, de modo que até pequenas concentrações do hormônio podem ter grande efeito.

Os receptores hormonais são grandes proteínas e cada célula estimulada tem em geral uns 2.000 a 100.000 receptores. Igualmente, cada receptor costuma ser muito específico para um só hormônio; isso determina o tipo de hormônio que atuará sobre um tecido em particular. Os tecidos-alvo, afetados por um hormônio, são os que contêm seus receptores específicos.

As localizações para os diferentes tipos de receptores de hormônios, em geral, são as seguintes:

1. *Na membrana celular ou em sua superfície.* Os receptores de membrana são específicos, principalmente para os hormônios proteicos, peptídicos e catecolamínicos.
2. *No citoplasma celular*. Os receptores primários para os diferentes hormônios esteroides são encontrados principalmente no citoplasma.
3. *No núcleo da célula.* Os receptores para os hormônios da tireoide são encontrados no núcleo e acredita-se que sua localização está em associação direta com um ou mais dos cromossomos.

O Número e a Sensibilidade dos Receptores Hormonais São Regulados. O número de receptores na célula-alvo, em geral, não permanece constante dia após dia ou, até mesmo, de minuto em minuto. As proteínas do receptor costumam ser inativadas ou destruídas durante o curso de sua função e, em outras vezes, são reativadas ou fabricadas novas proteínas. Por exemplo, o aumento da concentração de hormônio e o aumento da ligação aos receptores de sua célula-alvo, algumas vezes, fazem com que o número de receptores ativos diminua. Essa *regulação para baixo* (*down-regulation*) dos receptores pode ocorrer em decorrência de: (1) inativação de algumas das moléculas de receptores; (2) inativação de parte das moléculas de sinalização das proteínas intracelulares; (3) sequestro temporário do receptor para o interior da célula, longe do local de ação dos hormônios que interagem com os receptores de membrana; (4) destruição dos receptores por lisossomos depois de serem interiorizados; ou (5) diminuição da produção dos receptores. Em cada caso, a regulação para baixo diminui a responsividade do tecido-alvo ao hormônio.

Alguns hormônios causam *regulação para cima* (*up-regulation*) dos receptores e das proteínas de sinalização intracelular; isto é, estimular o hormônio induz a formação de receptores ou moléculas de sinalização intracelular, maior que a normal, pela célula-alvo ou maior disponibilidade do receptor para interação com o hormônio. Quando isso ocorre, o tecido-alvo se torna cada vez mais sensível aos efeitos de estimulação do hormônio.

SINALIZAÇÃO INTRACELULAR APÓS A ATIVAÇÃO DO RECEPTOR HORMONAL

Quase sem exceção, o hormônio afeta seus tecidos-alvo formando, primeiro, um complexo hormônio-receptor. A formação desse complexo altera a função do próprio receptor e o receptor ativado inicia

os efeitos hormonais. Para explicar isto, vamos citar alguns exemplos dos diferentes tipos de interações.

Receptores Ligados a Canais Iônicos. Praticamente todas as substâncias neurotransmissoras, como a acetilcolina e a norepinefrina, combinam-se com receptores na membrana pós-sináptica. Essa combinação causa, quase sempre, alteração da estrutura do receptor, geralmente abrindo ou fechando o canal para um ou mais íons. Alguns desses *receptores ligados a canais iônicos* abrem (ou fecham) canais para íons sódio, outros para íons potássio, outros para íons cálcio, e assim por diante. A alteração do movimento desses íons pelos canais causa os efeitos subsequentes nas células pós-sinápticas. Embora alguns hormônios possam exercer algumas de suas ações através de ativação de receptores de canais iônicos, a maioria dos hormônios que abre ou fecha canais iônicos o faz, indiretamente, por acoplamento com receptores ligados às proteínas G ou ligados a enzimas, como discutido a seguir.

Receptores Hormonais Ligados à Proteína G. Muitos hormônios ativam receptores que regulam indiretamente a atividade de proteínas-alvo (p. ex., enzimas ou canais iônicos) por acoplamento com grupos de proteínas da membrana celular, chamadas *proteínas heterotriméricas de ligação a guanosina trifosfato (GTP) (proteínas G)* (Figura 75-4). Existem mais de 1.000 receptores conhecidos acoplados às proteínas G, e todos eles têm sete segmentos transmembrana que formam alça para o interior da célula e para o exterior da membrana celular. Algumas partes do receptor que fazem protrusão para o citoplasma celular (especialmente a cauda citoplasmática do receptor) são acopladas às proteínas G que incluem três partes (*i. e.*, triméricas) — as subunidades a, b e g. Quando o ligante (hormônio) se une à parte extracelular do receptor, ocorre alteração da conformação no receptor, ativando as proteínas G e induzindo sinais intracelulares que (1) abrem ou fecham os canais iônicos da membrana celular, (2) mudam a atividade de uma enzima no citoplasma da célula, ou (3) ativam a transcrição gênica.

As proteínas G triméricas são assim denominadas por sua capacidade de ligar-se a *nucleotídeos de guanosina*. Em seu estado inativo, as subunidades a, b e g das proteínas G formam complexo que se liga ao *guanosina difosfato* (GDP) na subunidade a. Quando o receptor é ativado, ele passa por alteração de conformação que faz com que a proteína G trimérica, ligada ao GDP, associe-se à parte citoplasmática do receptor e troque GDP por GTP. O deslocamento do GDP por GTP faz com que a subunidade a se dissocie do complexo trimérico e se associe a outras proteínas de sinalização intracelular; essas proteínas, por sua vez, alteram a atividade dos canais iônicos ou de enzimas intracelulares como a *adenilil ciclase* ou a *fosfolipase C*, o que altera a função da célula.

O evento de sinalização é rapidamente terminado, quando o hormônio é removido e a subunidade a se inativa por conversão de seu GTP ligado em GDP; depois, a subunidade a, mais uma vez,

combina-se às subunidades b e g para formar proteína G triméria ligada à membrana e inativa. No Capítulo 46 são discutidos detalhes adicionais da sinalização da proteína G, que igualmente são apresentados na **Figura 46-7**.

Alguns hormônios se acoplam a *proteínas G inibitórias* (denotadas como proteínas G_i), enquanto outros se unem a *proteínas G estimuladoras* (denotadas como proteínas G_e). Dessa forma, dependendo do acoplamento do receptor hormonal à proteína G inibitória ou estimuladora, o hormônio pode aumentar ou diminuir a atividade das enzimas intracelulares. Esse sistema complexo de proteínas G da membrana celular permite conjunto variado de respostas celulares em potencial a diferentes hormônios, nos vários tecidos-alvo do corpo.

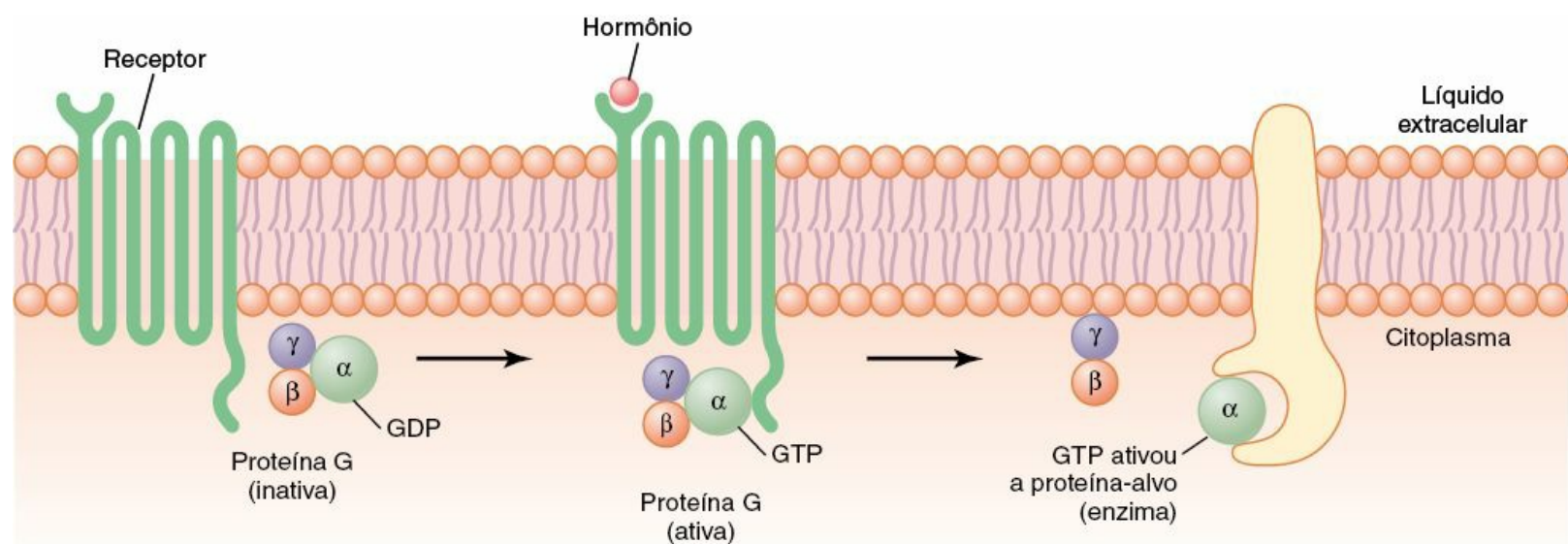



Figura 75-4. Mecanismo de ativação de um receptor acoplado a proteína G. Quando o hormônio ativa o receptor, o complexo de proteínas G a, b e g inativas, associa-se ao receptor e é ativado, com uma troca de guanotrifosfato (*GTP*) por guanosina difosfato (*GDP*). Isso faz com que a subunidade a (à qual está ligado o GTP) se dissocie das subunidades b e g da proteína G e interaja com as proteínas-alvo ligadas à membrana (enzimas) que iniciam sinais intracelulares.

Receptores Hormonais Ligados a Enzimas. Alguns receptores, quando ativados, funcionam diretamente como enzimas ou se associam estreitamente às enzimas que ativam. Esses *receptores ligados a enzimas* são proteínas que atravessam a membrana por apenas uma vez, diferentemente das sete alças transmembranas dos receptores acoplados às proteínas G. Os receptores ligados a enzimas têm seu local de ligação ao hormônio no exterior da membrana celular e seu local catalítico ou de ligação a enzima, no interior. Quando o hormônio se liga à parte extracelular do receptor, é ativada (ou por vezes inativada) uma enzima, imediatamente dentro da membrana celular. Embora muitos receptores ligados a enzimas tenham atividade enzimática intrínseca, outros dependem de enzimas que se associam estreitamente ao receptor para produzir alterações na função celular.

A Tabela 75-2 lista alguns dos muitos fatores de crescimento peptídicos, citocinas, e hormônios que utilizam as *tirosinas cinases* de receptores hormonais para a sinalização celular. Um exemplo de receptor ligado à enzima é o *receptor de leptina* (Figura 75-5). A leptina é o hormônio secretado por

células adiposas e tem muitos efeitos fisiológicos, mas é especialmente importante na regulação do apetite e do balanço energético, como discutido no Capítulo 72. O receptor da leptina é membro de grande família de *receptores de citocinas* que não contêm, eles mesmos, atividade enzimática, mas sinalizam por meio de enzimas associadas. No caso do receptor de leptina, uma das vias de sinalização ocorre por meio de *tirosinocinase* da família *janus cinase* (JACK), a *JAK2*. O receptor de leptina existe como dímero (*i. e.*, em duas partes) e a ligação da leptina à parte extracelular do receptor altera sua conformação, possibilitando fosforilação e a ativação das moléculas JAK2 associadas ao intracelular. As moléculas JAK2 ativadas, então, fosforilam outros resíduos de tirosina do complexo receptor-JAK2 da leptina, para mediar a sinalização intracelular. Os sinais intracelulares incluem fosforilação de proteínas de *transdutor de sinal e de ativador de transcrição* (STAT), o que ativa a transcrição pelos genes-alvo da leptina a iniciar a síntese proteica. A fosforilação de JAK2 também leva à ativação de outras vias enzimáticas intracelulares como as *cinases de proteínas ativadas por mitógenos* (MAPK) e *fosfatidilinositol 3-cinase* (PI3K). Alguns dos efeitos da leptina ocorrem rapidamente em decorrência de ativação dessas enzimas intracelulares, enquanto outras ações ocorrem de forma mais lenta e exigem síntese de novas proteínas.

Outro exemplo, amplamente usado no controle hormonal da função celular, é o do hormônio que se liga a receptor transmembrana especial, que então se torna a enzima ativada *adenilil ciclase* ao final, que faz protrusão para o interior da célula. Essa ciclase catalisa a formação de AMPc, o qual tem múltiplos efeitos na célula para controlar a atividade celular, como ainda será descrito com mais detalhes. O AMPc é chamado *segundo mensageiro,* porque não é o próprio hormônio que institui diretamente as alterações intracelulares; em lugar disso, o AMPc serve como segundo mensageiro para causar esses efeitos.

Para alguns hormônios peptídicos, como o peptídeo natriurético atrial, o *monofosfato guanosina cíclico*, que é apenas pouco diferente do AMPc, serve de modo semelhante, como segundo mensageiro.

Tabela 75-2 Hormônios Utilizados na Sinalização do Receptor Tirosina Cinase

Fator de crescimento fibroblástico
Hormônio do crescimento
Fator de crescimento do hepatócito
Insulina
Fator de crescimento semelhante à insulina 1
Leptina
Prolactina
Fator de crescimento endotelial vascular

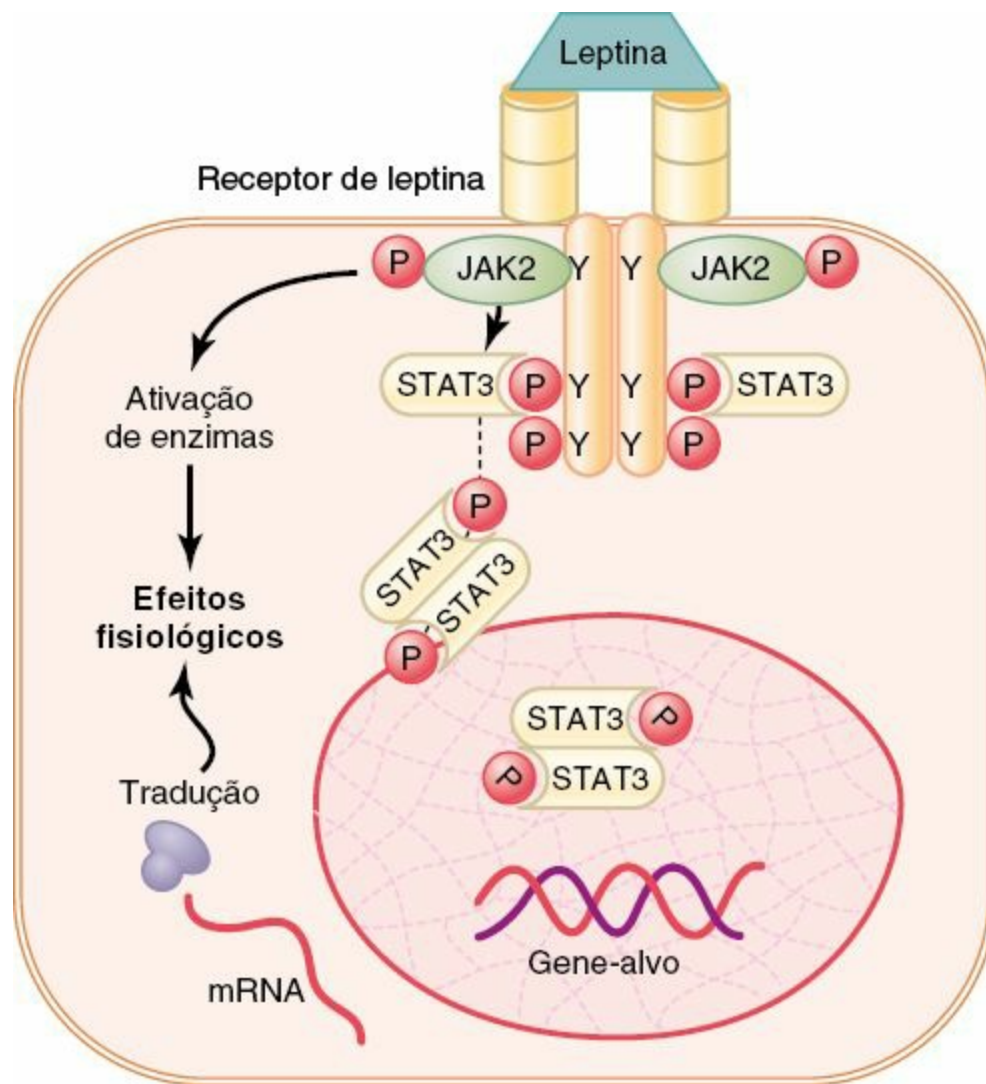



Figura 75-5. Um receptor ligado a enzimas — o receptor de leptina. O receptor existe como homodímero (duas partes idênticas), e a leptina se liga à parte extracelular do receptor, causando fosforilação e ativação da janus quinase 2 (*JAK2*) intracelular associada. Esse mecanismo causa fosforilação das proteínas transdutoras de sinal e ativadoras da transcrição (*STAT*), que então ativam a transcrição de genes-alvo e a síntese de proteínas. A fosforilação de JAK2 também ativa vários outros sistemas de enzimas que medeiam alguns dos efeitos mais rápidos da leptina. Y, locais de fosforilação específicos da tirosina.

Receptores Hormonais Intracelulares e Ativação de Genes. Vários hormônios, incluindo os hormônios esteroides adrenais e os gonádicos, os hormônios da tireoide, os hormônios retinoides e a vitamina D, ligam-se a receptores proteicos dentro da célula, e não na membrana celular. Como esses hormônios são lipossolúveis, eles prontamente atravessam a membrana celular e interagem com receptores no citoplasma ou no núcleo. O complexo hormônio-receptor ativado então se liga à sequência do DNA regulador (promotor) específico chamado *elemento de resposta hormonal* e, dessa maneira, ativa ou reprime a transcrição de genes específicos e a formação de RNA mensageiro (mRNA) (Figura 75-6). Portanto, minutos, horas ou até dias, depois do hormônio entrar na célula, aparecem proteínas recém-formadas na célula, que passam a ser as controladoras das funções celulares novas ou alteradas.

Muitos tecidos diferentes têm receptores hormonais intracelulares idênticos, mas os genes que os receptores regulam são diferentes nos vários tecidos. Um receptor intracelular só pode ativar a

resposta do gene se estiver presente a combinação apropriada das proteínas reguladoras dos genes, e muitas dessas proteínas reguladoras são tecido-específicas. Desse modo, as respostas de diferentes tecidos ao hormônio são determinadas não apenas pela especificidade dos receptores, mas também pela expressão dos genes que o receptor regula.

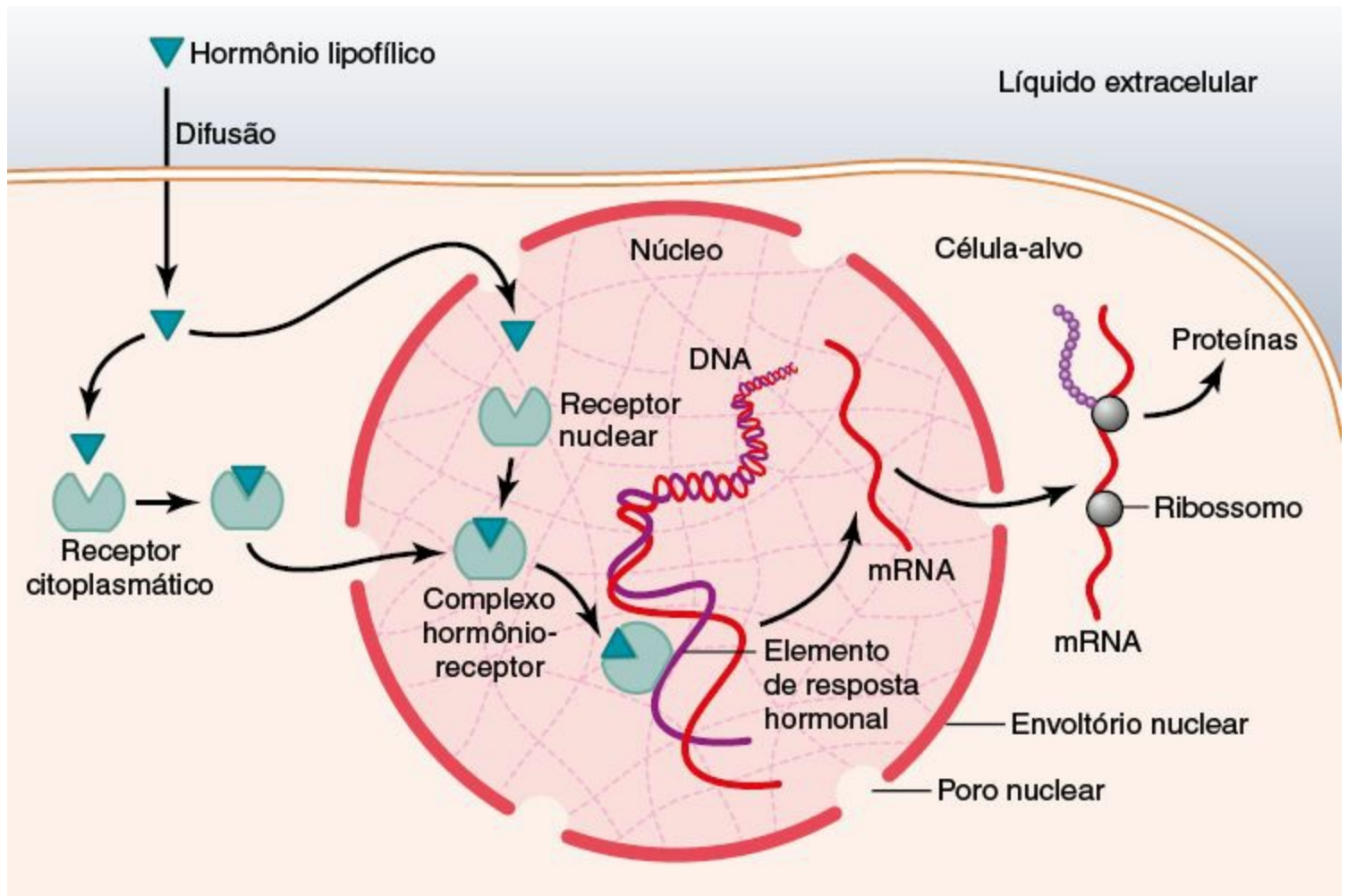



Figura 75-6. Mecanismos de interação de hormônios lipofílicos, como os esteroides, com receptores intracelulares nas células-alvo. Depois que o hormônio se liga ao receptor no citoplasma ou no núcleo, o complexo hormônio-receptor se liga ao elemento de resposta hormonal (promotor) no DNA. Isso ativa ou inibe a transcrição genética, a formação do RNA mensageiro (*mRNA*) e a síntese proteica.

MECANISMOS DE SEGUNDO MENSAGEIRO PARA MEDIAR FUNÇÕES HORMONAIS INTRACELULARES

Já notamos antes que um dos meios pelos quais os hormônios exercem ações intracelulares é pelo estímulo da formação de segundo mensageiro, AMPc, na face interna da membrana celular. O AMPc então causa efeitos intracelulares subsequentes do hormônio. Desse modo, o único efeito direto que o hormônio tem sobre a célula é ativar um só tipo de receptor de membrana. O segundo mensageiro faz o restante.

O AMPc não é apenas o segundo mensageiro usado pelos diferentes hormônios. Dois outros especialmente importantes são: (1) os íons cálcio e a *calmodulina* associada; e (2) produtos da

degradação de fosfolipídios da membrana.

Sistema de Segundo Mensageiro da Adenilil Ciclase-AMPc

A Tabela 75-3 mostra alguns dos muitos hormônios que usam o mecanismo adenilil ciclase-AMPc para estimular seus tecidos-alvo, e aFigura 75-7 mostra o próprio sistema do segundo mensageiro adenilil ciclase-AMPc. A ligação dos hormônios ao receptor permite o acoplamento do receptor à *proteína G*. Se a proteína G estimular o sistema adenilil ciclase-AMPc, ela será chamada *proteína* G_e, denotando proteína G estimuladora. A estimulação da adenilil ciclase, uma enzima ligada à membrana pela proteína G_e catalisa então a conversão de pequena quantidade de *trifosfato de adenosina* citoplasmático em AMPc, dentro da célula. Isso ativa a *proteínocinase dependente de AMPc*, que fosforila proteínas específicas na célula, desencadeando reações bioquímicas que, finalmente, produzem a resposta da célula ao hormônio.

Uma vez que o AMPc seja formado dentro da célula ele, em geral, ativa *cascata de enzimas*. Isso significa que a primeira enzima é ativada, o que ativa uma segunda enzima, que ativa uma terceira e assim por diante. A importância desse mecanismo é que somente algumas moléculas de adenilil ciclase ativadas na face interna da membrana celular podem fazer com que muito mais moléculas da enzima seguinte sejam ativadas, fazendo com que ainda mais moléculas da terceira enzima sejam ativadas e assim por diante. Desse modo, até a quantidade mais discreta de hormônio atuando sobre a superfície celular pode iniciar cascata poderosa que ativa toda a célula.

Se a ligação do hormônio a seus receptores for acoplada à proteína G inibitória (denotada como proteína G_i), a adenilil ciclase será inibida, reduzindo a formação de AMPc e, finalmente, levando à ação inibitória da célula. Desse modo, dependendo do acoplamento do receptor hormonal à proteína G inibitória ou estimuladora, o hormônio pode aumentar ou diminuir a concentração de AMPc e a fosforilação das proteínas-chave no interior da célula.

A ação específica que ocorre em resposta a aumentos ou diminuições de AMPc, em cada tipo de célula-alvo, depende da natureza da maquinaria intracelular — algumas células têm conjunto de enzimas e outras células têm outras enzimas. Portanto, diferentes funções são desencadeadas em diferentes células-alvo, tais como iniciar a síntese de substâncias químicas intracelulares específicas, causar contração ou relaxamento muscular, iniciar a secreção pelas células e alterar a permeabilidade celular.

Desse modo, a célula da tireoide estimulada por AMPc forma os hormônios metabólicos tiroxina e tri-iodotironina, enquanto o mesmo AMPc na célula adrenocortical causa secreção dos hormônios esteroides adrenocorticais. Em algumas células epiteliais dos túbulos renais distais e coletores, o AMPc aumenta a permeabilidade à água.

Tabela 75-3 Alguns Hormônios que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Adenilil Ciclase-AMPc

Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH)
Angiotensina II (células epiteliais)
Calcitonina
Catecolaminas (receptores b)
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)
Hormônio folículo-estimulante (FSH)
Glucagon
Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)
Gonadotropina coriônica humana (HCG)
Hormônio luteinizante (LH)
Paratormônio (PTH)
Secretina
Somatostatina
Hormônio tireoestimulante (TSH)
Vasopressina (receptor V_2, células epiteliais)

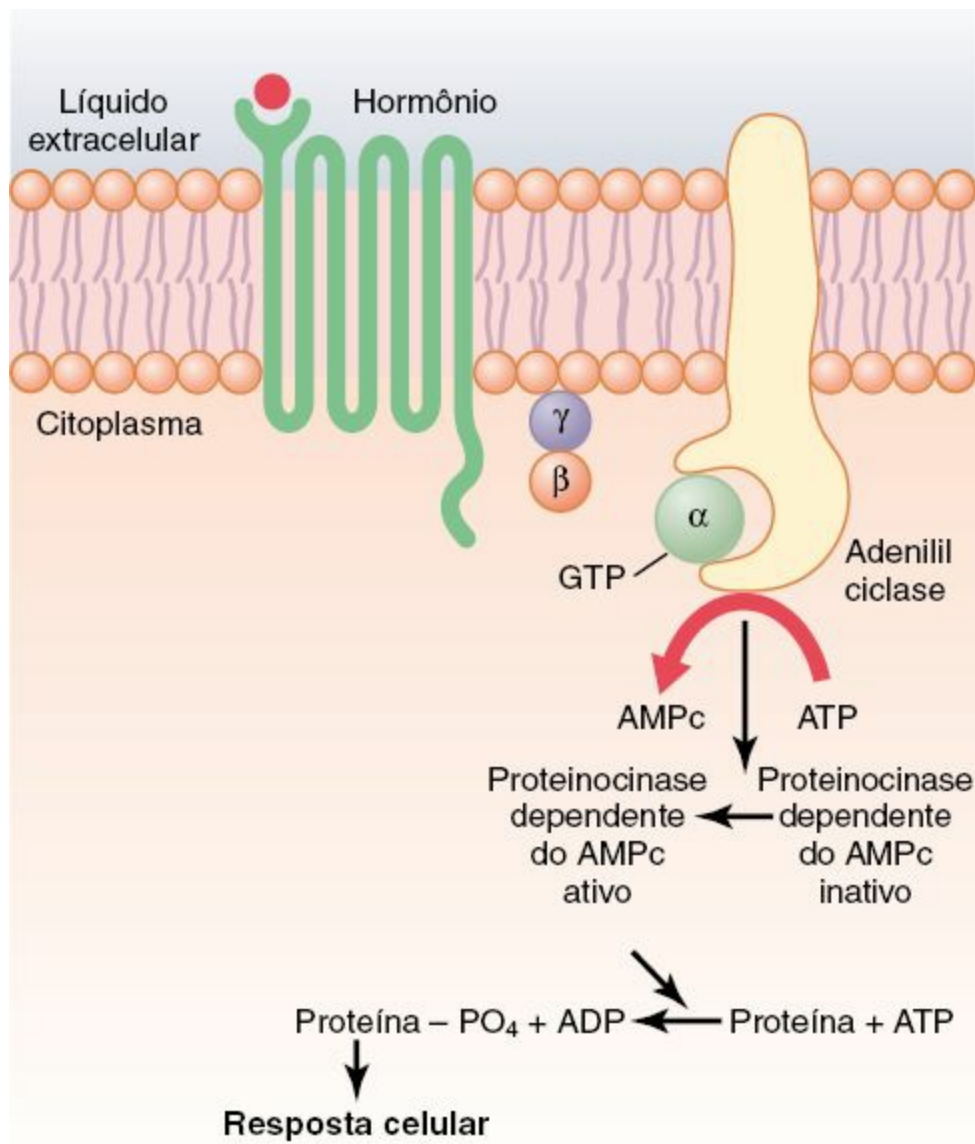



Figura 75-7. Mecanismo do monofosfato adenosina cíclico (*AMPc*), pelo qual muitos hormônios exercem seu controle da função celular. ADP, adenosina difosfato; ATP, adenosina trifosfato.

O Sistema de Segundo Mensageiro dos Fosfolipídios da Membrana Celular

Alguns hormônios ativam receptores transmembranas que ativam a enzima *fosfolipase C* fixada às projeções internas dos receptores (Tabela 75-4). Essa enzima catalisa a degradação de alguns fosfolipídios na membrana celular, especialmente o *bifosfato de fosfatidilinositol* (PIP_2), em dois produtos diferentes de segundos mensageiros: *trifosfato de inositol* (IP_3) e *diacilglicerol* (DAG). O IP_3 mobiliza os íons cálcio das mitocôndrias e do retículo endoplasmático, e os íons cálcio então têm seus próprios efeitos de segundo mensageiro, tais como a contração da musculatura lisa e as alterações da secreção celular.

O DAG, o outro segundo mensageiro lipídico, ativa a enzima *proteinocinase C*, que então fosforila grande número de proteínas, levando à resposta celular (Figura 75-8). Além desses efeitos, a parte lipídica do DAG é o *ácido araquidônico*, o precursor para as *prostaglandinas* e outros hormônios locais, causadores de múltiplos efeitos nos tecidos de todo o corpo.

Tabela 75-4 Alguns Hormônios Que Usam o Sistema de Segundo Mensageiro de Adenilil Ciclase-AMPc

Angiotensina II (músculo liso vascular)
Catecolaminas (receptores a)
Hormônio de liberação das gonadotropinas (GnRH)
Hormônio de liberação do hormônio de crescimento (GHRH)
Paratormônio (PTH)
Ocitocina
Hormônio de liberação do hormônio tireóideo (TRH)
Vasopressina (receptor V_1, músculo liso vascular)

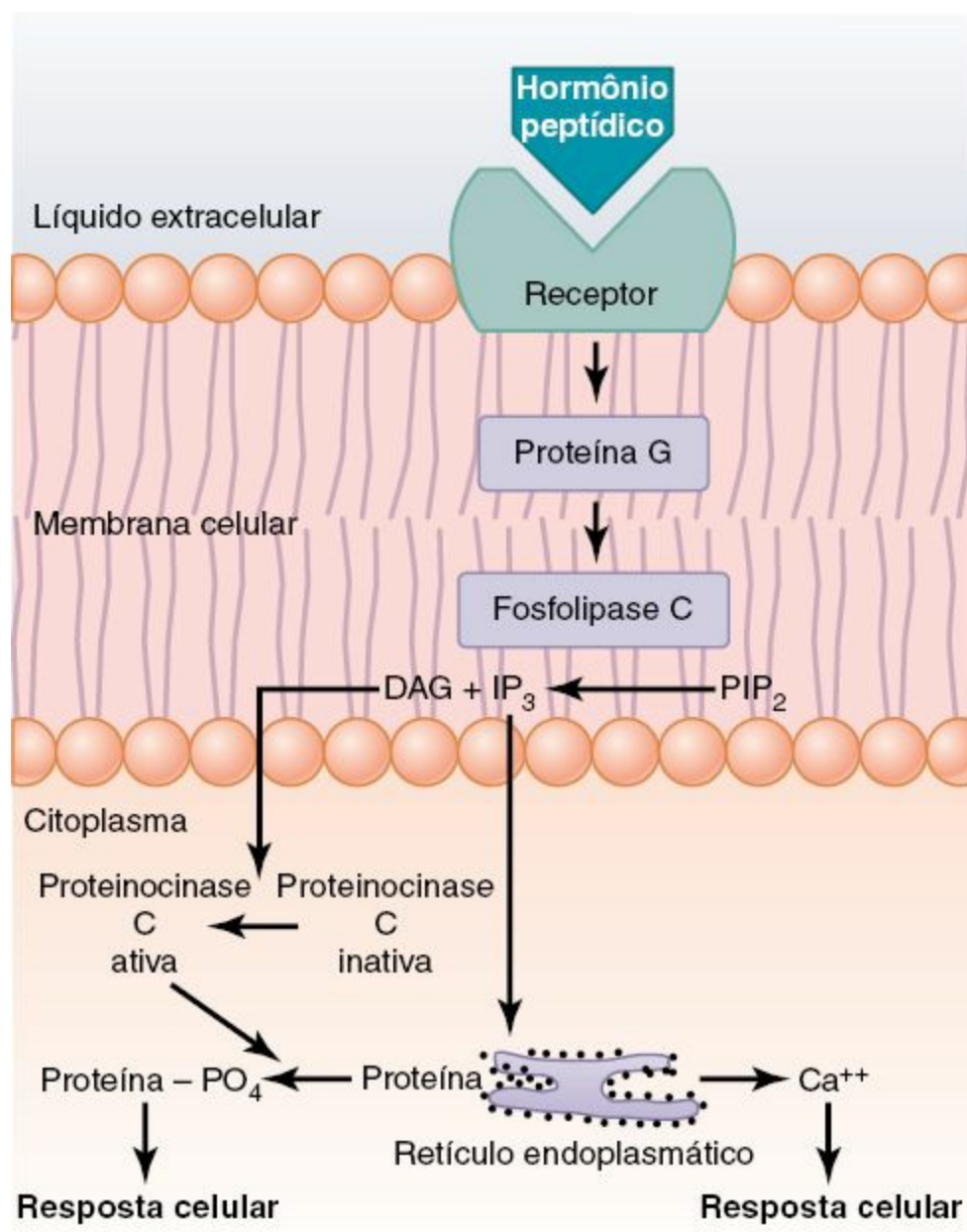



Figura 75-8. O sistema de segundo mensageiro de fosfolipídios da membrana celular pelo qual alguns hormônios exercem seu controle da função celular. DAG, diacilglicerol; IP_3, trifosfato de inositol; PIP_2, bifosfato de fosfatidilinositol.

Sistema de Segundo Mensageiro do Cálcio-Calmodulina

Outro sistema de segundo mensageiro opera em resposta à entrada de cálcio nas células. A entrada de cálcio pode ser iniciada por: (1) alterações do potencial de membrana, que abrem os canais de cálcio; ou (2) hormônio interagindo com receptores de membrana, que abrem os canais de cálcio.

Ao entrar na célula, os íons cálcio se ligam à proteína *calmodulina*. Essa proteína tem quatro sítios para a ligação do cálcio, e quando três ou quatro desses locais se ligarem ao cálcio, a calmodulina altera sua forma e inicia múltiplos efeitos dentro da célula, incluindo ativação ou inibição de proteinocinases. A ativação das proteinocinases dependentes da calmodulina causa pela fosforilação a ativação ou inibição de proteínas envolvidas na resposta da célula ao hormônio. Por exemplo, a função específica da calmodulina é a de ativar a *cadeia leve* da *miosinocinase*, que atua diretamente sobre a miosina do músculo liso, causando contração do músculo liso (**Figura 8-3**).

A concentração normal de íons cálcio na maioria das células do corpo é de 10^{-8} a 10^{-7} mol/L, o que não é suficiente para ativar o sistema da calmodulina. Mas quando a concentração do íon cálcio se eleva para 10^{-6} a 10^{-5} mol/L, ocorre ligação suficiente para causar todas as ações intracelulares da calmodulina. Essa é quase exatamente a mesma quantidade de alteração do íon cálcio exigida no músculo esquelético para ativar a troponina C, o que causa contração do músculo esquelético, como explicado no Capítulo 7. É interessante que a troponina C é semelhante à calmodulina em função e estrutura proteica.

HORMÔNIOS QUE ATUAM PRINCIPALMENTE SOBRE A MAQUINARIA GENÉTICA DA CÉLULA

Hormônios Esteroides Aumentam a Síntese Proteica

Outro meio pelo qual os hormônios atuam, especificamente os hormônios esteroides, é ocasionando a síntese de proteínas nas células-alvo. Essas proteínas então funcionam como enzimas, proteínas de transporte ou proteínas estruturais, que, por sua vez, exercem outras funções nas células.

A sequência de eventos na função dos esteroides é essencialmente a seguinte (Figura 75-6):

1. O hormônio esteroide se difunde pela membrana celular e entra no citoplasma da célula, onde se liga à *proteína receptora* específica.
2. A proteína receptora-hormônio combinados, então, se difunde ou é transmitida para o núcleo.
3. A combinação se liga a pontos específicos nos filamentos de DNA nos cromossomos, o que ativa o processo de transcrição de genes específicos para formar mRNA.
4. O mRNA se difunde para o citoplasma, onde promove o processo de tradução nos ribossomos, para formar novas proteínas.

Para dar um exemplo, a *aldosterona*, um dos hormônios secretados pelo córtex adrenal, entra no citoplasma das células tubulares renais, que contêm proteína específica, frequentemente chamada *receptor mineralocorticoide*. Portanto, nessas células, segue-se a sequência dos eventos citados antes. Depois de cerca de 45 minutos, a proteína começa a aparecer nas células tubulares renais e a promover reabsorção de sódio dos túbulos e secreção de potássio para os túbulos. Desse modo, a ação completa do hormônio esteroide demora caracteristicamente pelo menos 45 minutos — até várias horas ou mesmo dias. Isso se contrasta de modo acentuado com a rápida ação de alguns dos peptídeos e hormônios derivados de aminoácidos, como a vasopressina e a norepinefrina.

Hormônios da Tireoide Aumentam a Transcrição de Genes no Núcleo das Células

Os hormônios da tireoide, *tiroxina* e *tri-iodotironina*, causam aumento da transcrição por genes

específicos no núcleo. Para conseguir esse aumento da transcrição, esses hormônios primeiro se ligam diretamente às proteínas do receptor no núcleo, como discutido em maior detalhe no Capítulo 77 (Figura 77-5); esses receptores são *fatores de transcrição ativados*, localizados no complexo cromossômico e, talvez, controlem a função dos promotores genéticos, como explicado no Capítulo 3.

Duas características importantes da função dos hormônios da tireoide no núcleo são as seguintes:

1. Eles ativam os mecanismos genéticos para a formação de muitos tipos de proteínas intracelulares — provavelmente 100 ou mais. Muitas dessas proteínas intracelulares são enzimas que promovem aumento da atividade metabólica intracelular, praticamente em todas as células do corpo.
2. Uma vez ligados aos receptores intranucleares, os hormônios da tireoide podem continuar a expressar suas funções de controle por dias ou até semanas.

Medida das Concentrações de Hormônios no Sangue

A maioria dos hormônios está no sangue em quantidades extremamente pequenas; algumas concentrações não passam de um bilionésimo de miligrama (1 picograma) por mililitro. Portanto, foi muito difícil medir essas concentrações pelos meios químicos habituais. Método extremamente sensível, contudo, foi desenvolvido há cerca de 50 anos e revolucionou a medida dos hormônios, de seus precursores e de seus produtos finais metabólicos. Esse método é chamado *radioimunoensaio*. Mais recentemente, desenvolveram-se outros métodos, como *ensaios de imunoadsorção* ligados a *enzimas*, para uma medição precisa e de alto rendimento dos hormônios.

Radioimunoensaio

O método de realizar o radioimunoensaio é o seguinte. Em primeiro lugar, produz-se um anticorpo altamente específico para o hormônio a ser medido.

Em segundo lugar, pequena quantidade desse anticorpo é (1) misturada à quantidade de líquido do animal contendo o hormônio a ser medido; e (2) misturada simultaneamente com quantidade apropriada de hormônio padrão purificado, marcado com isótopo radioativo. No entanto, condição específica precisa ser cumprida: é necessário haver pouquíssimo anticorpo para se ligar completamente, tanto ao hormônio radiomarcado quanto ao hormônio no líquido a ser testado. Portanto, o hormônio natural no líquido de ensaio e o hormônio padrão radioativo *competem pelos locais de ligação* do anticorpo. No processo de competição, a quantidade de cada um dos dois hormônios, o natural e o radioativo, que se liga, é proporcional à sua concentração no líquido teste.

Em terceiro lugar, depois da ligação ter alcançado equilíbrio, o complexo anticorpo-hormônio é separado do restante da solução, e a quantidade de hormônio radioativo ligada a esse complexo é medida por técnicas de contagem radioativa. Se grande quantidade de hormônio radioativo estiver ligada ao anticorpo, ficará claro que houve somente pequena quantidade de hormônio natural para competir com o hormônio radioativo e, portanto, a concentração do hormônio natural no líquido testado foi pequena. Inversamente, se apenas pequena quantidade de hormônio radioativo se ligou, ficará claro que houve grande quantidade de hormônio natural para competir pelos locais de ligação.

Em quarto lugar, para tornar a prova extremamente quantitativa, o procedimento de radioimunoensaio também é realizado para soluções “padrão” de hormônio não marcado, em vários níveis de concentração. Depois, faz-se uma “curva padrão”, como mostrado naFigura 75-9. Comparando as contagens radioativas registradas dos procedimentos de prova “desconhecidos” com a curva padrão, pode-se determinar, dentro de margem de erro de 10% a 15%, a concentração do hormônio no líquido testado “desconhecido”. Não mais que bilionésimos ou

trilionésimos de 1 grama de hormônio podem ser testados desse modo.

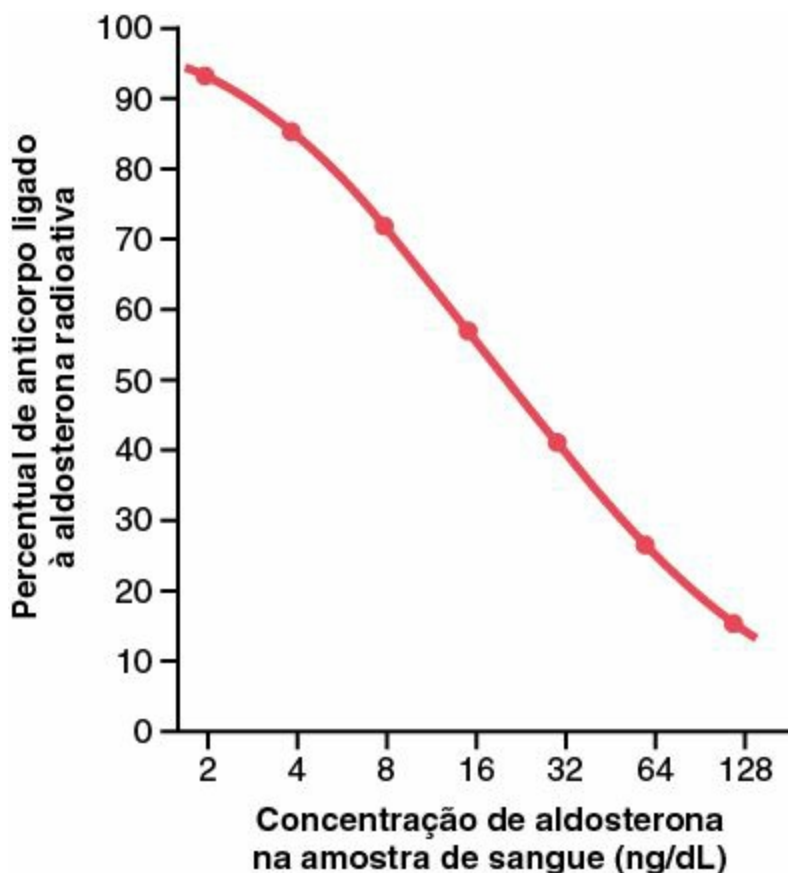



Figura 75-9. "Curva padrão" para radioimunoensaio de aldosterona. *(Cortesia do Dr. Manis Smith.)*

Ensaio Imunossorvente Ligado à Enzima

Os ensaios imunossorventes ligados à enzima (ELISAs) podem ser usados para dosar quase qualquer proteína, inclusive hormônios. Esse teste combina a especificidade dos anticorpos com a sensibilidade de provas enzimáticas simples. A Figura 75-10 mostra os elementos básicos deste método, que costuma ser realizado em placas de plástico que têm 96 pequenos reservatórios. Cada reservatório é revestido com um anticorpo (AB_1) específico para o hormônio ensaiado. São acrescentados amostras ou padrões a cada um dos reservatórios, seguindo-se pela colocação de um segundo anticorpo (AB_2), também específico para o hormônio, mas que se liga a local diferente da molécula de hormônio. Terceiro anticorpo (AB_3) é acrescentado, e ele reconhece AB_2 e é acoplado à enzima que converte o substrato adequado em um produto que pode ser facilmente detectado por métodos ópticos colorimétricos ou fluorescentes.

Como cada molécula de enzima catalisa a formação de muitos milhares de moléculas de produtos, mesmo quantidades muito pequenas de moléculas de hormônio podem ser detectadas. Diferentemente dos métodos competitivos de radioimunoensaio, os métodos ELISA usam excesso de anticorpos, de modo que todas as moléculas de hormônio são capturadas nos complexos anticorpo-hormônio. Portanto, a quantidade de hormônio presente na amostra ou no padrão é proporcional à quantidade do produto formado.

O método ELISA tornou-se amplamente usado em laboratórios clínicos porque (1) não emprega isótopos radioativos; (2) grande parte da prova pode ser automatizada usando-se placas com 96 reservatórios; e (3) ele comprovou ser um método com bom custo-eficácia e preciso para avaliar níveis hormonais.

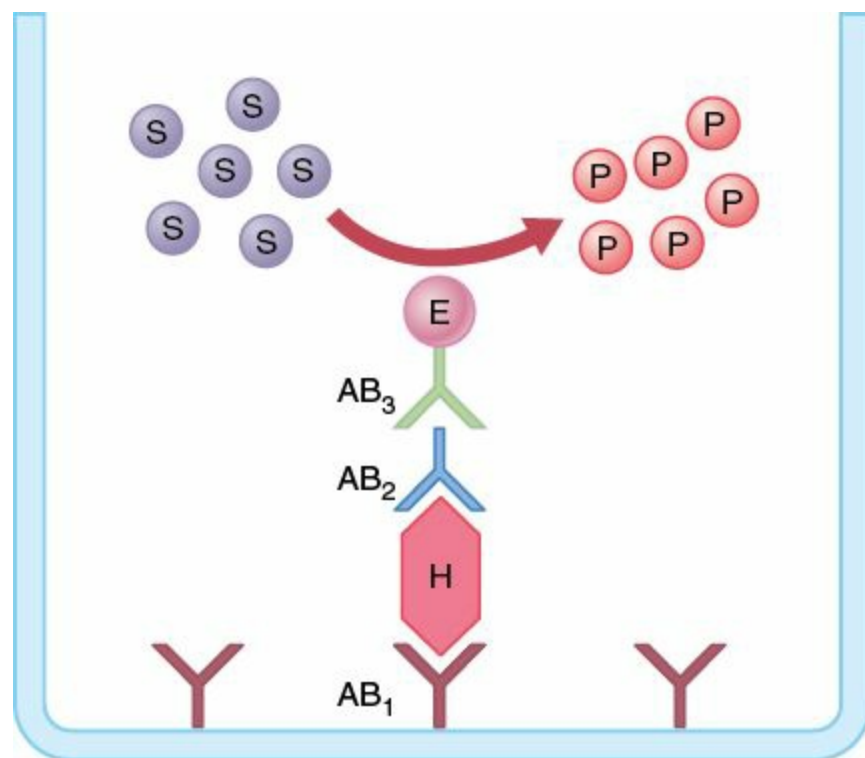



Figura 75-10. Princípios básicos do ensaio imunossorvente ligado à enzima para dosar a concentração de um hormônio (*H*). AB_1 e AB_2 são anticorpos que reconhecem o hormônio em diferentes locais de ligação e AB_3 é um anticorpo que reconhece AB_2. É uma enzima ligada a AB_3 que catalisa a formação de um produto fluorescente colorido (*P*) a partir de um substrato (*S*). A quantidade de produto é medida usando-se métodos ópticos e é proporcional à quantidade de hormônio no reservatório se houver excesso de anticorpos neste.

Bibliografia

Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. Physiol Rev 81:1269, 2001.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Chapman K, Holmes M, Seckl J: 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. Cell 157:255, 2014.

Funder JW: Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. Endocrinology 151:5098, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.

Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. Physiol Rev 79:1373, 1999.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pascual A, Aranda A: Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. Biochim Biophys Acta 1830:3908, 2013.

Rieg T, Kohan DE: Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. Am J Physiol Renal Physiol 306:F701, 2014.

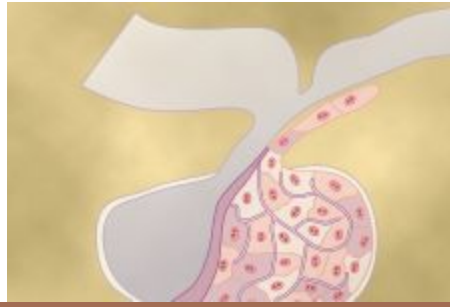
Sarfstein R, Werner H: Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. Endocrinology 154:1672, 2013.

Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. Physiol Rev 84:137, 2004.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular

specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.
Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions. Physiol Rev 85:1159, 2005.
Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.

CAPÍTULO 76

Hormônios Hipofisários e seu Controle pelo Hipotálamo

A GLÂNDULA HIPÓFISE E SUA RELAÇÃO COM O HIPOTÁLAMO

OS LOBOS ANTERIOR E POSTERIOR DA GLÂNDULA HIPÓFISE

A *hipófise* (Figura 76-1), também chamada *pituitária*, é uma glândula pequena — em torno de 1 centímetro de diâmetro e peso de 0,5 até 1 grama — situada na *sela túrcica*, cavidade óssea localizada na base do cérebro e que se liga ao hipotálamo pelo pedúnculo *hipofisário*. Fisiologicamente, a hipófise é divisível em duas porções distintas: a *hipófise anterior*, conhecida como *adeno-hipófise*, e a *hipófise posterior*, também conhecida como *neuro-hipófise*. Entre essas duas partes, há uma pequena zona, relativamente avascular, chamada *parte intermediária*, que é pouco desenvolvida em humanos, mas muito maior e mais funcional em alguns animais.

Embriologicamente, as duas porções da hipófise são oriundas de fontes distintas — a hipófise anterior origina-se da *bolsa de Rathke*, uma invaginação embrionária do epitélio faríngeo, e a hipófise posterior deriva do crescimento de tecido neural do hipotálamo. A origem da hipófise anterior do epitélio faríngeo explica a natureza epitelioide de suas células, e a origem da porção posterior da hipófise do tecido neural explica a presença de grande número de células de tipo glial nessa glândula.

Seis hormônios peptídeos importantes e diversos outros hormônios, de menor importância, são secretados pela hipófise *anterior*, e dois hormônios peptídeos importantes são secretados pela

hipófise *posterior*. Os hormônios da região anterior da hipófise desempenham papéis importantes no controle das funções metabólicas do organismo, como mostrado na Figura 76-2.

- O *hormônio do crescimento* promove o crescimento de todo o organismo, afetando a formação de proteínas, a multiplicação e a diferenciação celular.
- A *adrenocorticotropina (corticotropina)* controla a secreção de alguns dos hormônios adrenocorticais que afetam o metabolismo da glicose, das proteínas e das gorduras.
- O *hormônio estimulante da tireoide (tireotropina)* controla a secreção da tiroxina e da tri-iodotironina pela glândula tireoide, e esses hormônios controlam a velocidade da maioria das reações químicas intracelulares no organismo.
- A *prolactina* promove o desenvolvimento da glândula mamária e a produção do leite.
- Dois hormônios gonadotrópicos distintos, o *hormônio foliculoestimulante* e o *hormônio luteinizante,* controlam o crescimento dos ovários e dos testículos, bem como suas atividades hormonais e reprodutivas. Os dois hormônios secretados pela hipófise posterior desempenham outros papéis.
- O *hormônio antidiurético* (também chamado *vasopressina)* controla a excreção da água na urina, ajudando, assim, a controlar a quantidade da água nos líquidos do organismo.
- A *ocitocina* auxilia na ejeção de leite pelas glândulas mamárias para o mamilo, durante a sucção, e, possivelmente, desempenha papel de auxílio durante o parto e no final da gestação.

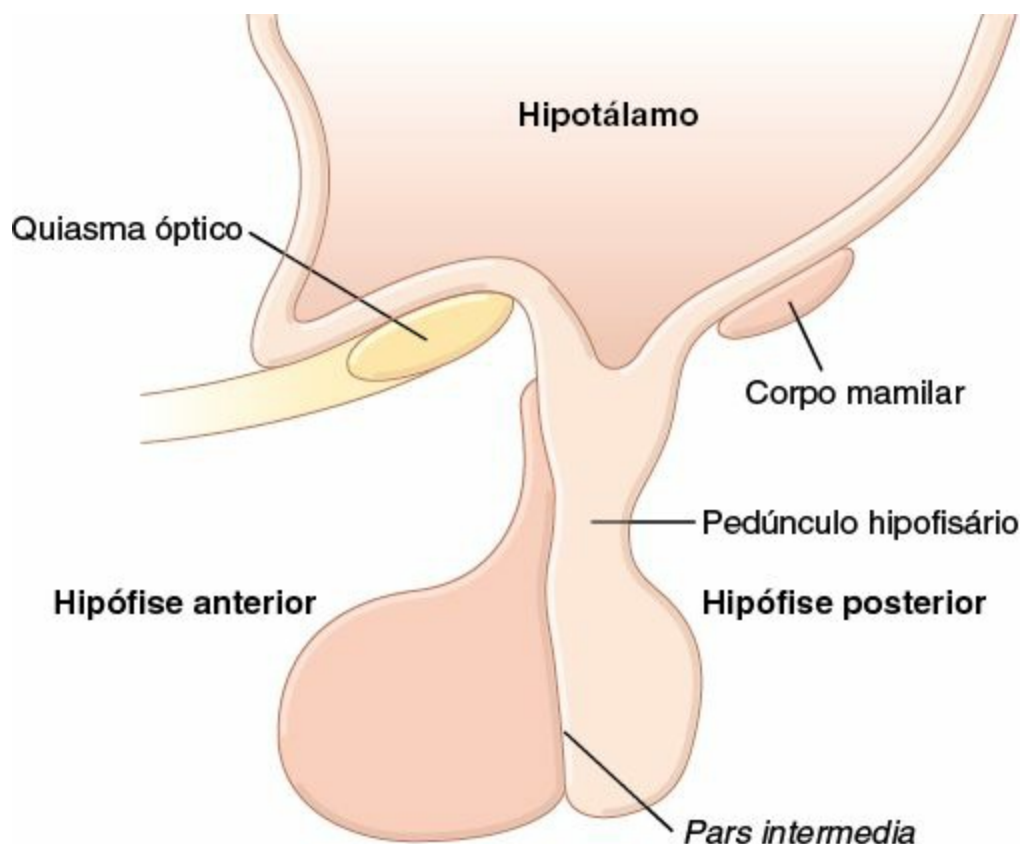



Figura 76-1. Hipófise.

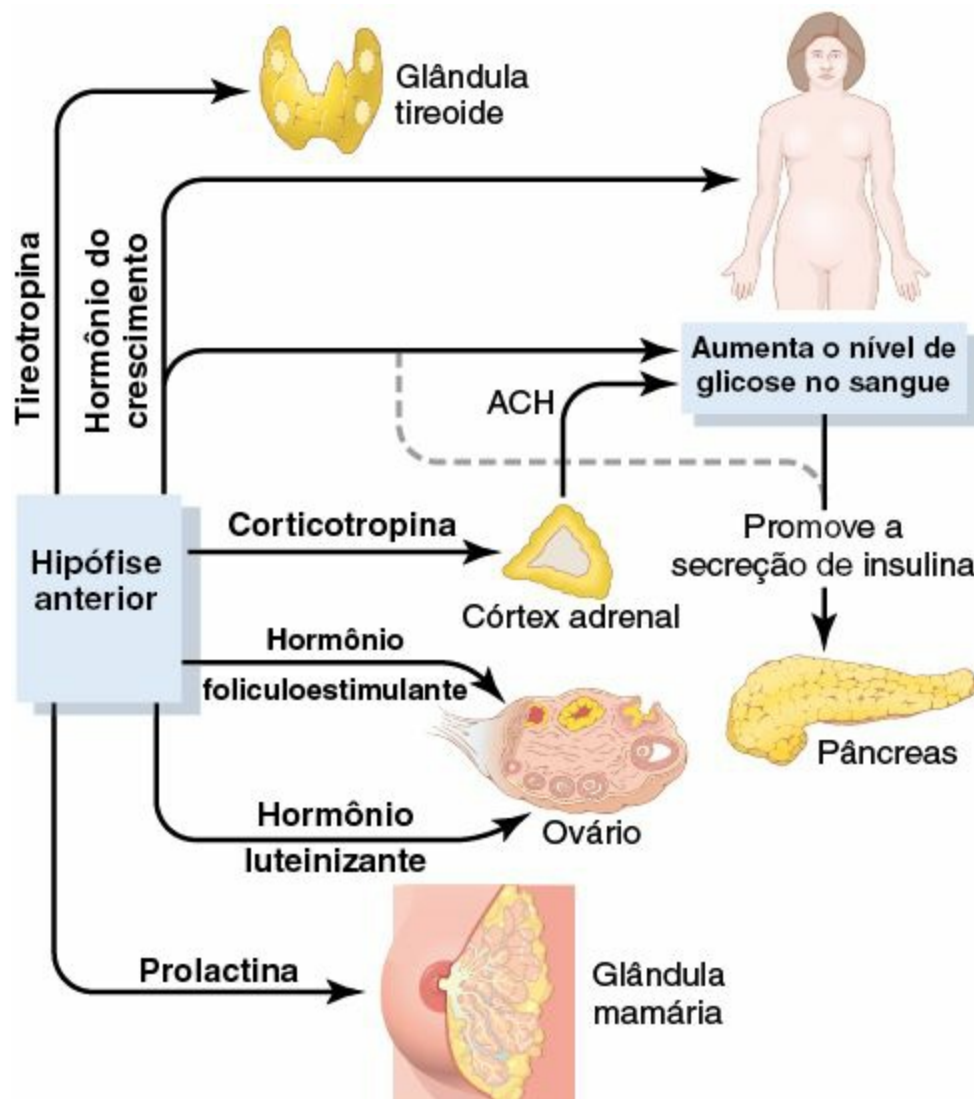



Figura 76-2. Funções metabólicas dos hormônios da hipófise anterior. ACH, hormônios corticosteroides da adrenal.

A Hipófise Anterior Contém Vários Tipos Diferentes de Célula Que Sintetizam e Secretam Hormônios. Em geral, existe apenas um tipo celular para cada hormônio principal formado na hipófise anterior. Com corantes especiais, ligados a anticorpos de alta afinidade, pelo menos cinco tipos celulares podem ser diferenciados (Figura 76-3). A Tabela 76-1 apresenta resumo desses tipos celulares, dos hormônios que produzem e de suas ações fisiológicas. São eles:

1. *Somatotropos* — hormônio do crescimento humano (hGH).
2. *Corticotropos* — *hormônio adrenocorticotrópico* (ACTH).
3. *Tireotropos* — hormônio tireoestimulante (TSH).
4. *Gonadotropos* — hormônios gonadotrópicos, que compreendem o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculoestimulante (FSH).
5. *Lactotropos* — prolactina (PRL).

Cerca de 30% a 40% das células da hipófise são somatotrópicos, que secretam hormônio do crescimento, e aproximadamente 20% são corticotrópicos, que secretam ACTH. Cada um dos outros tipos celulares corresponde a apenas 3% a 5% do total; no entanto, eles secretam hormônios potentes para o controle da função tireoidiana, das funções sexuais e da secreção de leite pelas glândulas

mamárias.

As células somatotrópicas coram-se intensamente com corantes ácidos e são, portanto, chamadas *acidofílicas*. Por isso, os tumores hipofisários que secretam grande quantidade de hormônio do crescimento humano são chamados *tumores acidofílicos*.

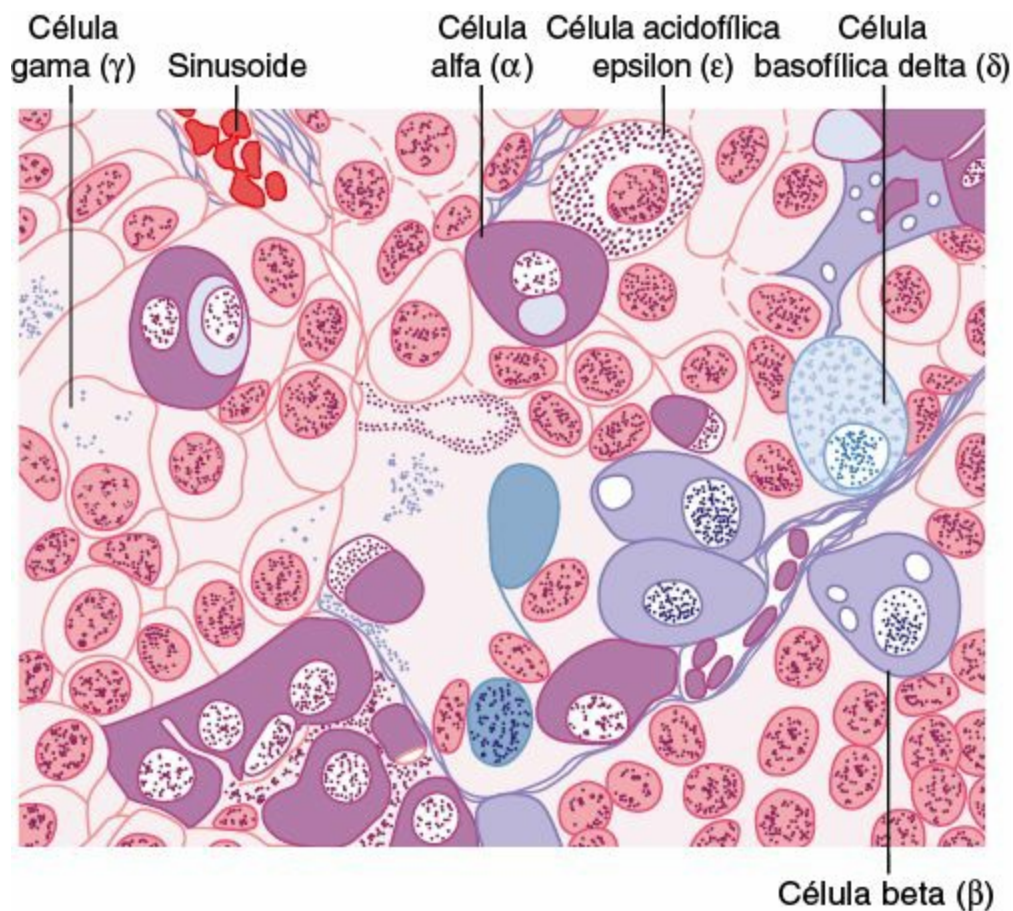



Figura 76-3. Estrutura celular da hipófise anterior. *(Modificada de Guyton AC: Physiology of the Human Body, 6th ed. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)*

Tabela 76-1 Células e Hormônios da Hipófise Anterior e suas Funções Fisiológicas

Células	Hormônios	Química	Ações Fisiológicas
Somatotropos	Hormônio do crescimento (GH; somatotropina)	Cadeia única com 191 aminoácidos	Estimula o crescimento do corpo; estimula a secreção de IGF-1; estimula a lipólise; inibe as ações da insulina no metabolismo dos carboidratos e dos lipídios
Corticotropos	Hormônio adrenocorticotrópico (ACTH; corticotropina)	Cadeia única com 39 aminoácidos	Estimula a produção de glicocorticoides e de androgênios pelo córtex adrenal; mantém o tamanho da zona fasciculada e da zona reticular do córtex
Tireotropos	hormônio tireoestimulante (TSH; tireotropina)	Glicoproteína com duas subunidades, a (89 aminoácidos) e b (112 aminoácidos)	Estimula a produção dos hormônios tireoidianos pelas células foliculares da tireoide; mantém o tamanho das células foliculares
Gonadotropos	Hormônio foliculoestimulante (FSH) Hormônio luteinizante (LH)	Glicoproteína com duas subunidades, a (89 aminoácidos) e b (112 aminoácidos) Glicoproteína com duas	Estimula o desenvolvimento dos folículos ovarianos; regula a espermatogênese nos testículos Dá origem à ovulação e à formação do corpo lúteo no ovário; estimula a produção de estrogênio e progesterona pelos ovários; estimula a produção de testosterona pelos testículos

		subunidades, a (89 aminoácidos) e b (115 aminoácidos)	
Lactotropos-Mamotropos	Prolactina (PRL)	Cadeia única com 198 aminoácidos	Estimula a produção e a secreção de leite

IGF, fator de crescimento semelhante à insulina.

Os Hormônios da Hipófise Posterior São Sintetizados por Corpos Celulares no Hipotálamo. Os corpos das células que secretam os hormônios da hipófise *posterior* não estão localizados na hipófise propriamente dita, mas em neurônios grandes, chamados *neurônios magnocelulares*, localizados nos núcleos *supraópticos* e *paraventriculares* do hipotálamo. Os hormônios são então transportados no axoplasma das fibras nervosas dos neurônios que seguem do hipotálamo para a hipófise posterior. Esse mecanismo é discutido mais detalhadamente, adiante, neste Capítulo.

O HIPOTÁLAMO CONTROLA A SECREÇÃO HIPOFISÁRIA

Quase toda a secreção hipofisária é controlada por sinais hormonais e nervosos, vindos do hipotálamo. De fato, quando a hipófise é removida de sua posição normal sob o hipotálamo e transplantada em alguma outra região do corpo, suas taxas de secreção dos diferentes hormônios (com exceção da prolactina) caem para níveis muito baixos.

A secreção efetuada pela região posterior da hipófise é controlada por sinais neurais que têm origem no hipotálamo e terminam na região hipofisária posterior. Por outro lado, a secreção da região anterior da hipófise é controlada por hormônios, chamados *hormônios liberadores* e *hormônios* (ou *fatores*) *hipotalâmicos inibidores*, secretados pelo próprio hipotálamo e então levados, como mostrado na Figura 76-4, para a região anterior da hipófise por minúsculos vasos sanguíneos chamados *vasos portais hipotalâmico-hipofisários*. Na hipófise anterior, esses hormônios liberadores e inibidores agem nas células glandulares, de modo a controlar sua secreção. Esse sistema de controle é discutido na próxima seção deste Capítulo.

O hipotálamo recebe sinais vindos de diversas fontes do sistema nervoso. Assim, quando a pessoa é exposta à dor, parte da sinalização da dor é transmitida para o hipotálamo. Do mesmo modo, quando a pessoa experimenta potente pensamento depressivo ou excitante, parte do sinal é transmitida para o hipotálamo. Os estímulos olfativos que denotam cheiros agradáveis ou desagradáveis transmitem fortes componentes de sinais de modo direto e por meio do núcleo amigdaloide para o hipotálamo. Até mesmo as concentrações de nutrientes, eletrólitos, água e diversos hormônios no sangue excitam ou inibem diversas regiões do hipotálamo. Sendo assim, ele é um centro coletor de informações relativas ao bem-estar interno do organismo, e grande parte dessa informação é utilizada para controlar as secreções dos vários hormônios hipofisários globalmente

importantes.

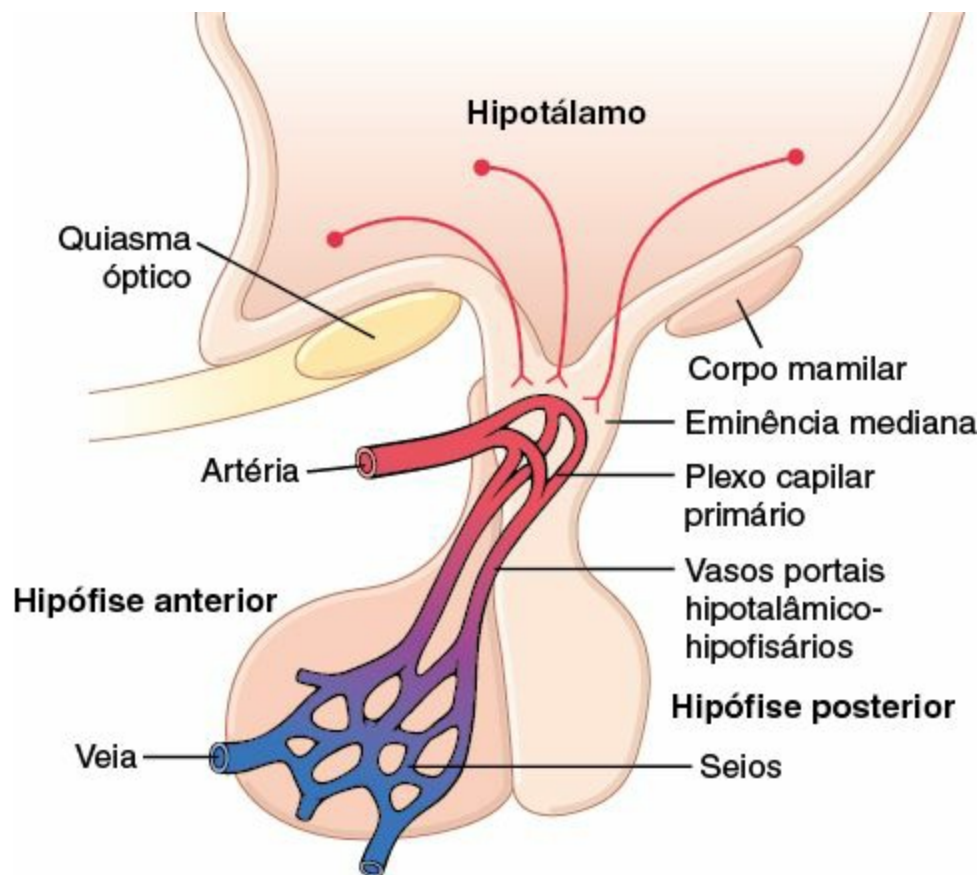



Figura 76-4. Sistema portal hipotalâmico-hipofisário.

VASOS SANGUÍNEOS PORTAIS HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIOS DA HIPÓFISE ANTERIOR

A hipófise anterior é uma glândula muito vascularizada, com capilares sinusoides em grande número, entre as células glandulares. Quase todo o sangue que entra nesses sinusoides passa, primeiro, por outro leito capilar, na porção inferior do hipotálamo. O sangue então flui pelos pequenos *vasos sanguíneos portais hipotalâmico-hipofisários* para os sinusoides da região anterior da hipófise. A Figura 76-4 mostra a porção mais inferior do hipotálamo, chamada *eminência mediana,* que se liga, inferiormente, ao pedúnculo hipofisário. Pequenas artérias penetram a eminência mediana, e, então, pequenos vasos adicionais retornam para sua superfície, unindo-se para formar os vasos sanguíneos portais hipotalâmico-hipofisários. Esses vasos seguem para baixo, ao longo do pedúnculo hipofisário, para acabar desembocando nos sinusoides da hipófise anterior.

Os Hormônios Hipotalâmicos Liberadores e Inibidores São Secretados na Eminência Mediana. Neurônios especiais no hipotálamo sintetizam e secretam os *hormônios liberadores* e os *hormônios inibidores* que controlam a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Esses neurônios têm origem em diversas áreas do hipotálamo e enviam suas fibras nervosas para a eminência

mediana e para o *tuber cinereum*, a extensão do tecido hipotalâmico no pedúnculo hipofisário.

As terminações dessas fibras são diferentes da maioria das terminações no sistema nervoso central porque sua função não consiste, apenas, na transmissão de sinais de um neurônio para outro, mas, principalmente, na secreção de hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos, nos líquidos teciduais. Esses hormônios são, imediatamente, captados pelo sistema portal hipotalâmico-hipofisário e levados, diretamente, para os sinusoides da hipófise anterior.

Os Hormônios Liberadores e Inibidores do Hipotálamo Controlam a Secreção da Hipófise Anterior. A função dos hormônios de liberação e inibição é controlar a secreção dos hormônios da hipófise anterior. Para a maioria dos hormônios da hipófise anterior, os hormônios liberadores são importantes, exceto no caso da prolactina, em que um hormônio inibidor hipotalâmico exerce o maior controle. Os principais hormônios liberadores e inibidores hipotalâmicos, que estão resumidos na Tabela 76-2, são os seguintes:

1. *Hormônio liberador de tireotropina* (TRH), que provoca a liberação do hormônio estimulante da tireoide.
2. *Hormônio liberador de corticotropina* (CRH), que provoca a liberação do hormônio adrenocorticotrópico.
3. *Hormônio liberador do hormônio do crescimento* (GHRH), que provoca a liberação do hormônio do crescimento e do *hormônio inibidor do hormônio do crescimento* (GHIH), também chamado *somatostatina*, que inibe a liberação do hormônio do crescimento.
4. *Hormônio liberador da gonadotropina* (GnRH), que leva à liberação de dois hormônios gonadotrópicos, o hormônio luteinizante (LH) e o hormônio foliculoestimulante (FSH).
5. *Hormônio inibidor da prolactina* (PIH), que causa a inibição da secreção da prolactina.

Existem outros hormônios hipotalâmicos adicionais, incluindo o hormônio que estimula a secreção da prolactina, e talvez haja outros que inibam a liberação dos hormônios da região hipofisária anterior. Cada um dos hormônios hipotalâmicos mais importantes é discutido, detalhadamente, à medida que os sistemas hormonais específicos que o controlam são apresentados, neste e nos Capítulos subsequentes.

Tabela 76-2 Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos que Controlam a Secreção da Hipófise Anterior

Hormônio	Estrutura	Ação Primária na Hipófise Anterior
Hormônio liberador da tireotropina (TRH)	Peptídeo com três aminoácidos	Estimula a secreção de TSH pelos tireotropos
Hormônio liberador de gonadotropina (GnRH)	Cadeia única com 10 aminoácidos	Estimula a secreção de FSH e LH pelos gonadotropos
Hormônio liberador de corticotropina (CRH)	Cadeia única com 41 aminoácidos	Estimula a secreção de ACTH pelos corticotropos

Hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)	Cadeia única com 44 aminoácidos	Estimula a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos
Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)	Cadeia única com 14 aminoácidos	Inibe a secreção do hormônio do crescimento pelos somatotropos
Hormônio inibidor da prolactina (PIH)	Dopamina (uma catecolamina)	Inibe a secreção e a síntese de prolactina pelos lactotropos

ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante; TSH, hormônio tireoestimulante.

Áreas Específicas no Hipotálamo Controlam a Secreção de Hormônios Liberadores e Inibidores Hipotalâmicos Específicos. Todos ou a maioria dos hormônios hipotalâmicos são secretados pelas terminações nervosas da eminência mediana, antes de serem transportados para a hipófise anterior. A estimulação elétrica dessa região excita essas terminações nervosas e, consequentemente, causa a liberação, essencialmente, de todos os hormônios hipotalâmicos. No entanto, os corpos celulares neuronais, que dão origem a essas terminações nervosas na eminência mediana, estão localizados em áreas discretas do hipotálamo ou em áreas intimamente relacionadas da região prosencefálica basal. Os locais específicos dos corpos celulares neuronais, que formam os diversos hormônios liberadores ou inibidores hipotalâmicos, ainda não são bem conhecidos, de modo que tentar delinear essas áreas, neste Capítulo, poderia dar origem a equívocos.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Todos os principais hormônios da hipófise anterior, com exceção do hormônio do crescimento, exercem seus efeitos, principalmente, por meio do estímulo de glândulas-alvo, incluindo a glândula tireoide, o córtex adrenal, os ovários, os testículos e as glândulas mamárias. As funções de cada um desses hormônios hipofisários estão tão intimamente relacionadas com as das respectivas glândulas-alvo que, com exceção do hormônio do crescimento, suas funções são discutidas nos Capítulos subsequentes, juntamente com as glândulas-alvo. Entretanto, o hormônio do crescimento não age por meio de glândula-alvo específica, mas exerce seus efeitos, diretamente, sobre todos ou quase todos os tecidos do organismo.

O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO PROMOVE O CRESCIMENTO DE DIVERSOS TECIDOS DO CORPO

O hormônio do crescimento, também chamado *hormônio somatotrópico* ou *somatotropina*, é uma molécula pequena de proteína, contendo 191 aminoácidos em cadeia única, com peso molecular de 22.005. Ele provoca o crescimento de quase todos os tecidos do corpo que são capazes de crescer. Promove o aumento de tamanho das células e elevação do número de mitoses, causando a multiplicação e diferenciação específica de alguns tipos celulares, tais como as células de

crescimento ósseo e células musculares iniciais.

A Figura 76-5 mostra gráficos típicos do peso de dois ratos da mesma ninhada em fase de crescimento, em que um recebeu injeções diárias de hormônio do crescimento, e o outro não. Essa figura mostra aumento acentuado do crescimento do rato que recebeu o hormônio, nos primeiros dias de vida, como também quando os dois ratos atingiram a idade adulta. Nos estágios iniciais do desenvolvimento, todos os órgãos do rato tratado aumentaram, proporcionalmente, em tamanho; depois de atingir a idade adulta, a maioria dos ossos interrompeu seu crescimento, enquanto muitos dos tecidos moles continuaram a crescer. Esse resultado é explicado porque, depois que as epífises dos ossos longos se unem, não é possível ocorrer crescimento adicional dos ossos, mesmo que a maioria dos outros tecidos do corpo seja capaz de continuar a crescer durante a vida.

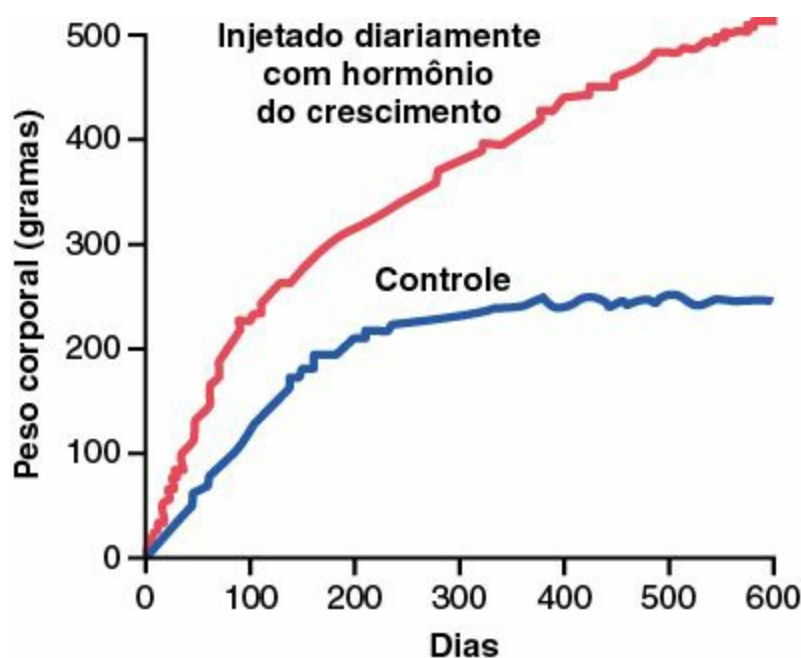



Figura 76-5. Comparação entre o ganho de peso de um rato injetado diariamente com hormônio do crescimento com outro de mesma ninhada.

O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO TEM DIVERSOS EFEITOS METABÓLICOS

Além de seu efeito geral de provocar o crescimento propriamente dito, o hormônio do crescimento apresenta diversos efeitos metabólicos específicos, incluindo (1) aumento da síntese de proteínas, na maioria das células do corpo; (2) aumento da mobilização dos ácidos graxos do tecido adiposo, aumento do nível de ácidos graxos no sangue e aumento da utilização dos ácidos graxos, como fonte de energia; e (3) redução da utilização da glicose pelo organismo. Assim, de fato, o hormônio do crescimento aumenta a quantidade de proteína do corpo, utiliza as reservas de gorduras e conserva os carboidratos.

O Hormônio do Crescimento Promove a Deposição de Proteínas nos Tecidos

Apesar de ignorarmos os mecanismos exatos pelos quais o hormônio do crescimento amplia a deposição de proteínas, uma série de efeitos diferentes é conhecida, e todos estes poderiam levar ao aumento da deposição de proteínas.

Aumento do Transporte de Aminoácidos através das Membranas Celulares. O hormônio do crescimento aumenta diretamente o transporte da maioria dos aminoácidos, através das membranas celulares, para o interior das células. Isso eleva as concentrações de aminoácidos nas células e presume-se ser responsável, no mínimo em parte, pelo aumento da síntese das proteínas. Esse controle do transporte dos aminoácidos é similar ao efeito da insulina no controle do transporte da glicose através das membranas, como discutido nos Capítulos 68 e 79.

Aumento da Tradução do RNA para Provocar a Síntese de Proteínas pelos Ribossomos. Mesmo quando as concentrações de aminoácidos não estão elevadas nas células, o hormônio do crescimento continua a aumentar a tradução do RNA, fazendo com que a síntese proteica pelos ribossomos, no citoplasma, ocorra em quantidades mais elevadas.

Aumento da Transcrição Nuclear do DNA para Formar RNA. Em intervalos de tempo mais prolongados (24 a 48 horas), o hormônio do crescimento também estimula a transcrição do DNA no núcleo, levando à formação de quantidades aumentadas de RNA. Isso promove maior síntese proteica e crescimento se houver energia, aminoácidos, vitaminas e outros requisitos para o crescimento estão disponíveis. No final das contas, essa pode ser a função mais importante do hormônio do crescimento.

Redução do Catabolismo das Proteínas e dos Aminoácidos. Além do aumento da síntese de proteínas, ocorre redução na quebra das proteínas celulares. O motivo provável para isso é que o hormônio do crescimento também mobiliza grandes quantidades de ácidos graxos livres do tecido adiposo, e estes são utilizados para fornecer a maior parte da energia para as células do organismo, agindo, assim, como um potente “poupador de proteínas”.

Resumo. O hormônio do crescimento aumenta quase todos os aspectos da captação de aminoácidos e da síntese proteica pelas células e, ao mesmo tempo, reduz a destruição das proteínas.

O Hormônio do Crescimento Amplia a Utilização das Gorduras como Fonte de Energia

O hormônio do crescimento apresenta um efeito específico, ao liberar os ácidos graxos do tecido

adiposo, aumentando, assim, a sua concentração nos líquidos orgânicos. Além disso, nos tecidos do organismo, ele aumenta a conversão de ácidos graxos em acetilcoenzima A (acetil-CoA) e sua utilização como fonte de energia. Consequentemente, sob a influência do hormônio do crescimento, a gordura é utilizada como fonte de energia, preferencialmente ao uso de carboidratos e de proteínas.

A capacidade do hormônio do crescimento de promover a utilização de gordura, junto com seu efeito anabólico proteico, leva ao aumento da massa corporal magra. No entanto, para a mobilização de gordura pelo hormônio do crescimento, há necessidade do decurso de diversas horas, enquanto o aumento da síntese das proteínas pode se iniciar em período de minutos, sob a influência do hormônio do crescimento.

Efeito "Cetogênico" do Hormônio do Crescimento em Excesso. Sob a influência de quantidade excessiva de hormônio do crescimento, a mobilização de gordura do tecido adiposo fica, eventualmente, tão acentuada, que grande quantidade de ácido acetoacético é formada pelo fígado e liberada nos líquidos orgânicos, dando origem, assim, a quadro de *cetose*. Essa mobilização excessiva de gordura do tecido adiposo também provoca, muitas vezes, a deposição de gordura no fígado.

O Hormônio do Crescimento Reduz a Utilização dos Carboidratos

O hormônio do crescimento provoca diversos efeitos que influenciam o metabolismo dos carboidratos, incluindo (1) diminuição da captação de glicose pelos tecidos, como o musculoesquelético e adiposo; (2) aumento da produção de glicose pelo fígado; e (3) aumento da secreção de insulina.

Cada uma dessas alterações resulta da "resistência à insulina", induzida pelo hormônio do crescimento, que atenua as ações da insulina para estimular a captação e a utilização da glicose pelos musculoesqueléticos e pelo tecido adiposo e para inibir a gliconeogênese (produção de glicose) pelo fígado; isso leva a um aumento da concentração da glicose no sangue e um aumento compensatório da secreção de insulina. Por esses motivos, os efeitos do hormônio do crescimento são chamados *diabetogênicos*, e o excesso do hormônio do crescimento pode produzir alterações metabólicas muito semelhantes às encontradas nos pacientes portadores de diabetes tipo II (não dependente de insulina), que são também muito resistentes aos efeitos metabólicos da insulina.

Os mecanismos exatos pelos quais o hormônio do crescimento provoca resistência à insulina e diminuição da utilização da glicose pelas células não são conhecidos. Contudo, os aumentos induzidos pelo hormônio do crescimento nas concentrações séricas dos ácidos graxos, provavelmente, contribuem para a deficiência das ações da insulina na utilização da glicose pelos tecidos. Estudos experimentais indicam que níveis crescentes de ácidos graxos, acima dos valores

normais, reduzem, rapidamente, a sensibilidade do fígado e do musculoesquelético aos efeitos da insulina no metabolismo dos carboidratos.

Necessidade de Insulina e de Carboidratos para a Ação Promotora do Crescimento do Hormônio do Crescimento

O hormônio do crescimento não é capaz de causar crescimento em animais desprovidos de pâncreas; também não provoca o crescimento se carboidratos forem excluídos da dieta. Esses fenômenos demonstram que a atividade apropriada da insulina e a disponibilidade adequada de carboidratos são necessárias para a eficácia do hormônio do crescimento. A exigência parcial de carboidratos e de insulina é para fornecer a energia necessária ao metabolismo do crescimento, mas parece que existem também outros efeitos. A capacidade da insulina de aumentar o transporte de alguns aminoácidos para as células é especialmente importante, do mesmo modo como estimula o transporte da glicose.

O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO ESTIMULA O CRESCIMENTO DAS CARTILAGENS E DOS OSSOS

Apesar de o hormônio do crescimento estimular o aumento da deposição de proteína e o aumento do crescimento em quase todos os tecidos do organismo, seu efeito mais óbvio é o de elevar o crescimento esquelético. Isso resulta de efeitos múltiplos do hormônio do crescimento nos ossos, incluindo (1) aumento da deposição de proteínas pelas células osteogênicas e condrocíticas, que causam o crescimento ósseo; (2) aumento da reprodução dessas células; e (3) efeito específico de conversão de condrócitos em células osteogênicas, ocasionando, assim, a deposição de osso novo.

Existem dois mecanismos principais do crescimento ósseo. Primeiro, em resposta ao estímulo do hormônio do crescimento, os ossos longos crescem, em comprimento, nas cartilagens epifisárias, onde as epífises nas extremidades dos ossos estão separadas das partes longas. Esse crescimento, primeiro, provoca a deposição de nova cartilagem, seguida por sua conversão em osso novo, aumentando, assim, a parte longa e empurrando as epífises cada vez para mais longe. Ao mesmo tempo, a cartilagem epifisária passa por um consumo progressivo, de modo que, ao final da adolescência, quase não resta qualquer cartilagem epifisária para permitir o crescimento adicional do osso. Nesse momento, ocorre a fusão das epífises em cada uma de suas extremidades, de forma que não é mais possível aumentar o comprimento do osso.

Em segundo lugar, os *osteoblastos*, no periósteo ósseo e em algumas cavidades ósseas, depositam osso novo nas superfícies do osso mais antigo. Ao mesmo tempo, os *osteoclastos*, presentes no osso (discutido, detalhadamente, no Capítulo 80), removem o osso antigo. Quando a taxa de deposição é maior do que a de reabsorção, a espessura do osso aumenta. O *hormônio do crescimento age como*

forte estimulador dos osteoblastos. Consequentemente, os ossos podem continuar a aumentar de espessura durante toda a vida, sob a influência do hormônio do crescimento; isso é especialmente verdadeiro no caso dos ossos membranosos. Por exemplo, os ossos da mandíbula podem ser estimulados a crescer mesmo após a adolescência, causando protrusão anterior do queixo e dos dentes inferiores. Do mesmo modo, os ossos do crânio podem aumentar de espessura e dar origem a protrusões ósseas sobre os olhos.

O HORMÔNIO DO CRESCIMENTO EXERCE GRANDE PARTE DE SEUS EFEITOS por meio DE SUBSTÂNCIAS INTERMEDIÁRIAS CHAMADAS "SOMATOMEDINAS"

Quando o hormônio do crescimento é aplicado diretamente nos condrócitos cartilaginosos cultivados fora do organismo, em geral, não ocorre proliferação ou aumento dos condrócitos. Contudo, o hormônio do crescimento, injetado no animal intacto, provoca a proliferação e o crescimento dessas mesmas células.

Em resumo, o hormônio do crescimento leva o fígado (e, em muito menor extensão, outros tecidos) a formar diversas proteínas pequenas, chamadas *somatomedinas*, que apresentam o potente efeito de aumentar todos os aspectos do crescimento ósseo. Muitos dos efeitos das somatomedinas no crescimento são similares aos efeitos da insulina no crescimento. Por isso, as somatomedinas também são chamadas fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs).

Pelo menos, quatro somatomedinas foram isoladas, porém a mais importante dentre elas é, de longe, a *somatomedina C* (também chamada fator de crescimento semelhante à insulina I ou IGF-I). O peso molecular da somatomedina C está em torno de 7.500, e sua concentração no plasma acompanha, de perto, a secreção do hormônio do crescimento.

Os pigmeus da África apresentam incapacidade congênita de sintetizar quantidades significativas de somatomedina C. Portanto, embora sua concentração plasmática de hormônio do crescimento possa estar normal ou elevada, eles apresentam quantidades diminuídas de somatomedina C no plasma; aparentemente, isso explicaria a baixa estatura dessa população. Alguns outros tipos de nanismo (p. ex., nanismo de Lévi-Lorain) também apresentam esse problema.

Tem sido postulado que a maioria, se não todos, dos efeitos do hormônio do crescimento resulta da somatomedina C e das outras somatomedinas, em vez dos efeitos diretos do hormônio do crescimento nos ossos e outros tecidos periféricos. Ainda assim, as experiências têm demonstrado que a injeção de hormônio do crescimento, diretamente nas cartilagens epifisárias dos ossos de animais vivos, leva a crescimento dessas áreas de cartilagem e que a quantidade de hormônio necessária para tanto é minúscula. Alguns aspectos da hipótese da somatomedina ainda são questionáveis. Uma possibilidade é que o hormônio do crescimento pode provocar a formação de quantidade suficiente

de somatomedina C no tecido local, de modo a induzir o crescimento localizado. É também possível que o hormônio do crescimento seja diretamente responsável pelo aumento do crescimento em alguns tecidos e que o mecanismo da somatomedina seja um meio alternativo para aumentar o crescimento, mas nem sempre como fator necessário.

Curta Duração da Ação do Hormônio do Crescimento, mas Ação Prolongada da Somatomedina C. O hormônio do crescimento tem apenas ligação fraca com as proteínas plasmáticas no sangue. Por isso, ele é rapidamente liberado do sangue para os tecidos, apresentando meia-vida no sangue inferior a 20 minutos. Em oposição, a somatomedina C tem ligação forte com uma proteína transportadora no sangue que, à semelhança da somatomedina C, é produzida em resposta ao hormônio do crescimento. Como resultado, a somatomedina C é apenas liberada lentamente do sangue para os tecidos, com uma meia-vida em torno de 20 horas. Essa liberação lenta prolonga, enormemente, os efeitos promotores do crescimento dos surtos de secreção do hormônio do crescimento, mostrados na Figura 76-6.

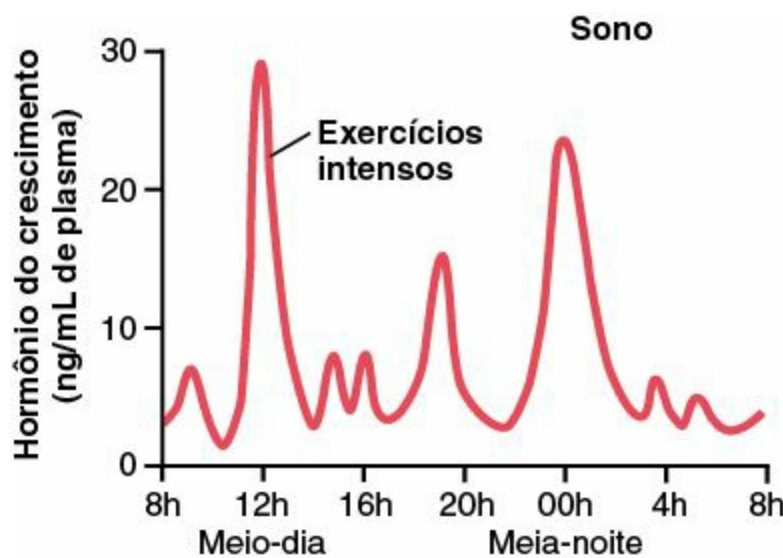



Figura 76-6. Variações típicas na secreção do hormônio do crescimento durante o dia, demonstrando o efeito especialmente potente de exercícios intensos e também a elevada taxa de secreção do hormônio do crescimento que ocorre durante as primeiras poucas horas de sono profundo.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO HORMÔNIO DO CRESCIMENTO

Após a adolescência, a secreção do hormônio diminui lentamente com o passar dos anos, atingindo, por fim, cerca de 25% do nível encontrado na adolescência, em pessoas muito idosas.

O padrão da secreção do hormônio do crescimento é pulsátil, aumentando e diminuindo. Os mecanismos exatos que controlam tal secreção não são completamente compreendidos, mas sabe-se que diversos fatores relacionados ao estado nutricional da pessoa ou ao estresse estimulam a sua secreção: (1) *jejum*, especialmente com *deficiência grave de proteínas*; (2) *hipoglicemia* ou *baixa*

concentração de ácidos graxos no sangue; (3) *exercício; (4) excitação;* (5) *trauma;* e *(6) grelina, hormônio secretado pelo estômago antes das refeições*. O hormônio do crescimento também aumenta, caracteristicamente, durante as duas primeiras horas de *sono profundo*, como mostrado na Figura 76-6. A Tabela 76-3 apresenta o resumo de alguns dos fatores conhecidos que influenciam a secreção do hormônio do crescimento.

A concentração normal do hormônio do crescimento no plasma do adulto é entre 1,6 e 3 ng/mL; na criança ou no adolescente, é cerca de 6 ng/mL. Esses valores podem aumentar no jejum prolongado, atingindo até 50 ng/mL, após as reservas orgânicas de proteínas e de carboidratos terem sido depletadas.

Sob condições agudas, a hipoglicemia é um estimulante muito mais potente da secreção do hormônio do crescimento do que é uma redução aguda da ingestão de proteínas. Por outro lado, em condições crônicas, a secreção do hormônio do crescimento parece apresentar maior correlação com o grau de depleção de proteínas celulares do que com o grau de insuficiência de glicose. Por exemplo, os níveis extremamente elevados de hormônio do crescimento, que ocorrem durante o jejum, estão intimamente relacionados à intensidade de depleção de proteínas.

A Figura 76-7 demonstra o efeito da deficiência de proteínas na concentração plasmática do hormônio do crescimento e também o efeito da adição de proteínas à dieta. A primeira coluna mostra níveis muito elevados de hormônio do crescimento em crianças portadoras de deficiência extrema de proteínas, durante situação de desnutrição proteica chamada *kwashiorkor*; na segunda coluna, temos os níveis, nas mesmas crianças, após três dias de tratamento com quantidades mais do que adequadas de carboidratos nas suas dietas, demonstrando que os carboidratos não reduziram a concentração plasmática do hormônio do crescimento. A terceira e a quarta colunas mostram os níveis após o tratamento com suplementos proteicos durante 3 e 25 dias, respectivamente, com redução concomitante do hormônio.

Esses resultados demonstram que, em condições graves de desnutrição proteica, a ingestão isoladamente de quantidades adequadas de caloria não é capaz de corrigir o excesso de produção do hormônio do crescimento. A deficiência proteica também deve ser corrigida para que a concentração do hormônio retorne ao normal.

Tabela 76-3 Fatores que Estimulam ou Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento

Estimulam a Secreção do Hormônio do Crescimento	**Inibem a Secreção do Hormônio do Crescimento**
Diminuição da glicose no sangue	Glicose sérica aumentada
Diminuição dos ácidos graxos livres no sangue	Aumento dos ácidos graxos livres no sangue
Aumento dos aminoácidos no sangue (arginina)	Envelhecimento
Privação ou jejum, deficiência de proteínas	Obesidade
Traumatismo, estresse, excitação	Hormônio inibidor do hormônio do crescimento (somatostatina)
Exercícios	Hormônio do crescimento (exógeno)
Testosterona, estrogênio	Somatomedinas (fatores de crescimento semelhantes à insulina)
Sono profundo (estágios II e IV)	

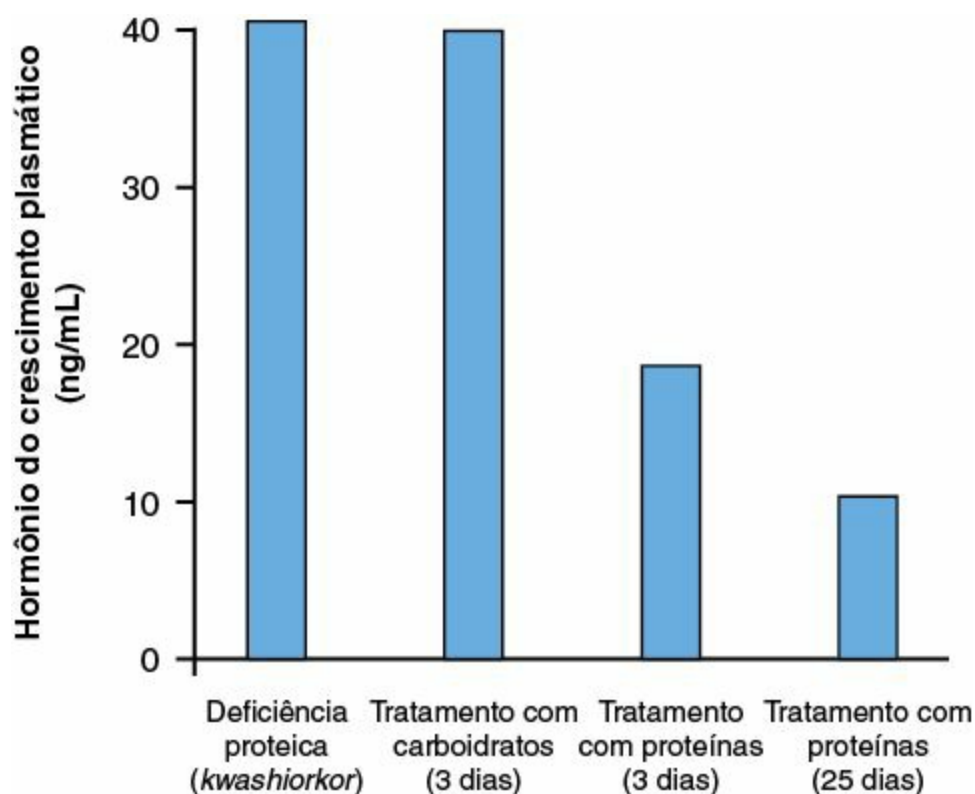



Figura 76-7. Efeito da deficiência proteica extrema na concentração plasmática do hormônio do crescimento no *kwashiorkor*. Também foi demonstrado o fracasso do tratamento com carboidratos, mas a eficácia do tratamento com proteínas na redução da concentração do hormônio do crescimento. *(Dados de Pimstone BL, Barbezat G, Hansen JD, et al: Studies on growth hormone secretion in protein-calorie malnutrition. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.)*

O Papel do Hipotálamo, do Hormônio Liberador do Hormônio do Crescimento e da Somatostatina no Controle da Secreção do Hormônio do Crescimento

Partindo da descrição anterior dos diversos fatores capazes de afetar a secreção do hormônio do crescimento, é possível compreender, prontamente, a perplexidade dos fisiologistas ao tentar desvendar os mistérios da regulação da secreção do hormônio do crescimento. Sabe-se que tal secreção é controlada por dois fatores secretados no hipotálamo e, em seguida, transportados para a hipófise anterior pelos vasos portais hipotalâmico-hipofisários. Trata-se do *hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH)* e do *hormônio inibidor do hormônio do crescimento* (também chamado *somatostatina*). Ambos são polipeptídeos; o GHRH é composto por 44 aminoácidos, e a somatostatina é composta por 14 aminoácidos.

A região do hipotálamo onde ocorre a origem da secreção do GHRH é o núcleo ventromedial; essa é a mesma área do hipotálamo sensível à concentração de glicose no sangue, levando à saciedade, nos estados hiperglicêmicos, e à sensação de fome, nos estados hipoglicêmicos. A secreção da somatostatina é controlada por outras áreas próximas do hipotálamo. Consequentemente, é razoável

acreditar que alguns dos mesmos sinais que modificam os impulsos alimentares comportamentais de um indivíduo também alteram a secreção do hormônio do crescimento.

De modo semelhante, os sinais hipotalâmicos que representam emoções, estresses e traumas são capazes de afetar o controle hipotalâmico da secreção do hormônio do crescimento. De fato, experimentos mostraram que as catecolaminas, a dopamina e a serotonina, cada uma liberada por sistema neuronal diferente no hipotálamo, são capazes de aumentar a secreção do hormônio do crescimento.

A maior parte do controle da secreção do hormônio do crescimento é, provavelmente, mediada pelo GHRH, em vez de por meio do hormônio inibidor somatostatina. O GHRH estimula a secreção do hormônio do crescimento ao ligar-se a receptores específicos de membrana celular, nas superfícies externas das células do hormônio de crescimento, na hipófise. Os receptores ativam o sistema da adenilil ciclase na membrana celular, aumentando o nível intracelular de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Esse aumento apresenta efeitos tanto em curto quanto em longo prazo. O efeito em curto prazo é o aumento do transporte do íon cálcio para a célula; em intervalo de minutos, isso leva à fusão das vesículas secretoras do hormônio do crescimento com a membrana celular e à liberação do hormônio para o sangue. O efeito em longo prazo é o aumento da transcrição no núcleo dos genes responsáveis pela estimulação da síntese do hormônio do crescimento.

Quando o hormônio do crescimento é administrado diretamente no sangue de um animal, pelo período de horas, a secreção endógena do hormônio diminui. Isso demonstra que a secreção do hormônio do crescimento está sujeita ao controle de *feedback* negativo típico, como ocorre, essencialmente, com todos os hormônios. Ainda não se sabe ao certo a natureza desse mecanismo de *feedback,* nem se é mediado pela inibição do GHRH ou pelo aumento da somatostatina, que inibe a secreção do hormônio do crescimento.

Resumindo, nosso conhecimento sobre a regulação da secreção do hormônio do crescimento não é suficiente para descrever o quadro completo. Ainda assim, devido à secreção extrema do hormônio do crescimento durante o jejum e ao seu efeito importante em longo prazo para promover a síntese de proteínas e crescimento tecidual, é possível propor o que se segue: o maior controlador da secreção do hormônio do crescimento é o estado de nutrição tecidual em longo prazo, especialmente seu nível de nutrição proteica. Ou seja, deficiência nutricional ou excesso de necessidade de proteínas nos tecidos — por exemplo, depois de um período de exercícios intensos, quando o estado nutricional dos músculos foi exigido de forma excessiva — de alguma maneira aumenta a secreção do hormônio do crescimento. O hormônio do crescimento, por sua vez, promove a síntese de novas proteínas, ao mesmo tempo em que conserva as proteínas já existentes nas células.

Anormalidades da Secreção do Hormônio do Crescimento

Pan-hipopituitarismo. O termo pan-hipopituitarismo significa a secreção reduzida de todos os hormônios da hipófise anterior. Essa baixa secreção pode ser congênita (presente desde o nascimento) ou pode ocorrer,

repentina ou lentamente, em qualquer momento da vida, resultando, na maioria das vezes, de tumor hipofisário que destrói a hipófise.

Pan-hipopituitarismo no Adulto. O pan-hipopituitarismo, que ocorre no início da vida adulta, resulta, frequentemente, de uma entre três anormalidades comuns. Duas condições tumorais, os craniofaringiomas ou tumores cromófobos, podem comprimir a hipófise até que as células funcionantes na região anterior da hipófise sejam completas ou quase totalmente destruídas. A terceira condição é a trombose dos vasos sanguíneos hipofisários. Essa anormalidade, ocasionalmente, ocorre no pós-parto, quando a mãe desenvolve choque circulatório depois do nascimento de seu bebê.

Os efeitos gerais do pan-hipopituitarismo no adulto são (1) hipotireoidismo; (2) diminuição da produção de glicocorticoides pelas glândulas adrenais; e (3) secreção suprimida dos hormônios gonadotrópicos, de modo que as funções sexuais são perdidas. Assim, o quadro clínico é o de pessoa letárgica (pela ausência de hormônios tireoidianos), que está ganhando peso (devido à ausência de mobilização das gorduras pelos hormônios do crescimento, adrenocorticotrópico, adrenocorticais e tireoidianos) e que perdeu todas as funções sexuais. Com exceção da anormalidade das funções sexuais, o paciente pode ser tratado, satisfatoriamente, com a administração de hormônios adrenocorticais e tireoidianos.

Nanismo. A maioria das circunstâncias de nanismo resulta de deficiência generalizada da secreção da hipófise anterior (pan-hipopituitarismo) durante a infância. Em geral, todas as partes físicas do corpo se desenvolvem em proporção adequada entre si, mas o desenvolvimento está muito reduzido. Uma criança com 10 anos de idade pode apresentar o desenvolvimento corporal de uma criança com idade de 4 a 5 anos, e essa mesma pessoa, aos 20 anos de idade, pode apresentar o desenvolvimento corporal de criança entre 7 e 10 anos.

Uma pessoa portadora de nanismo por pan-hipopituitarismo não entra na puberdade e nunca secreta quantidades suficientes de hormônios gonadotrópicos para desenvolver as funções sexuais adultas. Em um terço desses casos, no entanto, apenas o hormônio do crescimento está deficiente; essas pessoas apresentam maturidade sexual e ocasionalmente se reproduzem. Em um tipo de nanismo (o pigmeu africano e o anão de Lévi-Lorain), a secreção do hormônio do crescimento está normal ou elevada, mas existe incapacidade hereditária de produzir somatomedina C, que é a etapa-chave para a promoção do crescimento pelo hormônio do crescimento.

Tratamento com Hormônio do Crescimento Humano. Os hormônios do crescimento de diferentes espécies de animais são bastante diferentes entre si, de modo que só vão dar origem ao crescimento apenas em uma espécie ou, na maioria das vezes, em espécies muito próximas. Por esse motivo, o hormônio do crescimento preparado a partir de animais inferiores (exceto, até certo ponto, dos primatas) não é eficaz nos seres humanos. Consequentemente, o hormônio do crescimento do ser humano é chamado *hormônio do crescimento humano* para distingui-lo dos outros.

No passado, como o hormônio do crescimento precisava ser preparado a partir de hipófises humanas, era difícil obter quantidades suficientes desse hormônio para o tratamento de pacientes portadores de deficiência de hormônio do crescimento, exceto em base experimental. No entanto, o hormônio do crescimento humano pode agora ser sintetizado pela bactéria *Escherichia coli*, como resultado da aplicação bem-sucedida da tecnologia do DNA recombinante. Por isso, esse hormônio agora está disponível em quantidades suficientes para fins terapêuticos. Os anões portadores apenas de deficiência de hormônio do crescimento podem ser completamente curados se forem tratados precocemente em suas vidas. O hormônio do crescimento humano também pode revelar-se benéfico em outros distúrbios metabólicos, devido às suas amplas funções metabólicas.

Gigantismo. Ocasionalmente, as células acidofílicas produtoras do hormônio do crescimento da hipófise ficam excessivamente ativas e, às vezes, até mesmo tumores acidofílicos ocorrem na glândula. Como consequência, são produzidas grandes quantidades de hormônio do crescimento. Todos os tecidos do corpo crescem rapidamente, inclusive os ossos. Se a condição ocorrer antes da adolescência, antes que a fusão das epífises dos ossos longos ocorra, o tamanho aumenta, de modo que a pessoa se torna um gigante — com até 2,43 metros de altura.

O gigante, em geral, apresenta *hiperglicemia,* e as células beta das ilhotas de Langerhans no pâncreas costumam degenerar porque se tornam hiperativas devido à hiperglicemia. Consequentemente, em cerca de 10% dos gigantes, eventualmente, desenvolve-se *diabetes melito* franco.

Na maioria dos gigantes, na ausência de tratamento, é possível que se desenvolva pan-hipopituitarismo porque o gigantismo é, geralmente, causado por tumor da hipófise que cresce até que a glândula, propriamente dita, seja destruída. Essa eventual deficiência global dos hormônios hipofisários, em geral, leva à morte no começo da idade adulta. No entanto, depois que o gigantismo é diagnosticado, outros efeitos podem, frequentemente, ser bloqueados pela remoção do tumor por microcirurgia ou pela radioterapia da hipófise.

Acromegalia. Se um tumor acidofílico ocorrer depois da adolescência — ou seja, depois da fusão das epífises dos ossos longos —, o paciente não pode crescer mais, mas os ossos ficam mais espessos e os tecidos moles continuam a crescer. Essa condição, mostrada naFigura 76-8, é conhecida como *acromegalia*. O aumento é, especialmente, acentuado nos ossos das mãos e dos pés e nos *ossos membranosos,* incluindo o crânio, o nariz, as bossas na testa, os sulcos supraorbitários, a maxila inferior e as porções das vértebras, porque seu crescimento não cessa na adolescência. Consequentemente, ocorre protrusão da mandíbula inferior, às vezes chegando até mais de 10 mm, a testa se inclina para a frente devido ao desenvolvimento excessivo dos sulcos supraorbitários, o nariz chega a dobrar de tamanho, os pés aumentam, e os sapatos chegam ao tamanho 45 ou mais, os dedos apresentam espessamento extremo, de modo que as mãos atingem quase duas vezes o tamanho normal. Além desses efeitos, as mudanças nas vértebras, em geral, levam à curvatura das costas, que é conhecida clinicamente como *cifose*. Finalmente, muitos órgãos de tecidos moles, como a língua, o fígado e especialmente os rins, apresentam-se muito aumentados.

Figura 76-8. Paciente com acromegalia.

O Possível Papel da Diminuição da Secreção do Hormônio do Crescimento como Causa de Mudanças Associadas ao Envelhecimento

Nas pessoas que perderam a capacidade de secretar o hormônio do crescimento, algumas características do processo de envelhecimento são aceleradas. Por exemplo, uma pessoa de 50 anos de idade que está há muitos

anos sem hormônio do crescimento pode ter o aspecto de uma pessoa com 65 anos de idade. O aspecto envelhecido parece resultar, principalmente, da diminuição da deposição de proteínas na maioria dos tecidos do corpo e do aumento da deposição de gordura em seu lugar. Os efeitos físicos e fisiológicos consistem no aumento do enrugamento da pele, diminuição do funcionamento de alguns dos órgãos e redução da massa e da força muscular.

Com o envelhecimento, a concentração plasmática média do hormônio do crescimento em uma pessoa de outra forma normal muda, aproximadamente, da seguinte maneira:

Idade (anos)	ng/mL
5 a 20 anos	6
20 a 40 anos	3
40 a 70 anos	1,6

Dessa maneira, é muito possível que alguns dos efeitos normais do envelhecimento resultem da diminuição da secreção do hormônio do crescimento. De fato, testes múltiplos do tratamento com hormônio do crescimento em pessoas mais idosas demonstraram três efeitos benéficos importantes de ação antienvelhecimento: (1) aumento da deposição de proteínas no corpo, especialmente nos músculos; (2) redução dos depósitos de gordura; e (3) sensação de aumento de energia. Outros estudos, no entanto, mostraram que o tratamento de pacientes idosos com hormônio do crescimento recombinante pode produzir vários efeitos adversos indesejáveis, incluindo resistência à insulina e diabetes, edema, síndrome do túnel do carpo e artralgias (dores nas articulações). Portanto, o tratamento com hormônio do crescimento recombinante, geralmente, não é recomendado em pacientes idosos saudáveis, com função endócrina normal.

HIPÓFISE POSTERIOR E SUA RELAÇÃO COM O HIPOTÁLAMO

A *hipófise posterior*, também chamada *neuro-hipófise*, é composta, principalmente, por células semelhantes às células gliais, chamadas *pituícitos*. Os pituícitos não secretam hormônios; eles agem, simplesmente, como estrutura de suporte para grande número de *fibras nervosas terminais* e *terminações nervosas* de tratos nervosos que se originam nos *núcleos supraóptico* e *paraventricular* do hipotálamo, como mostrado na Figura 76-9. Esses tratos chegam à neuro-hipófise pelo *pedúnculo hipofisário*. As terminações nervosas são botões bulbosos que contêm diversos grânulos secretores. Tais terminações localizam-se na superfície dos capilares, onde secretam dois hormônios hipofisários posteriores: (1) *hormônio antidiurético* (ADH), também chamado *vasopressina*; e (2) *ocitocina*.

Se o pedúnculo hipofisário for cortado acima da hipófise, mas o hipotálamo permanecer intacto, os hormônios da hipófise posterior continuam a ser secretados normalmente, depois de diminuição transitória por alguns poucos dias; eles, então, serão secretados pelas extremidades seccionadas das fibras no hipotálamo, e não pelas terminações nervosas na hipófise posterior. A justificativa para isso é que os hormônios são, inicialmente, sintetizados nos corpos celulares dos núcleos supraóptico e paraventricular e depois transportados em associação às proteínas “transportadoras”, chamadas

neurofisinas, para as terminações nervosas na hipófise posterior, sendo necessários diversos dias para atingir a glândula.

O ADH é formado, primeiramente, nos núcleos supraópticos, enquanto a ocitocina é formada, primeiramente, nos núcleos paraventriculares. Cada um desses núcleos é capaz de sintetizar cerca de um sexto tanto do segundo hormônio como do hormônio primário.

Quando os impulsos nervosos são transmitidos para baixo, ao longo das fibras dos núcleos supraóptico ou paraventricular, o hormônio é, imediatamente, liberado dos grânulos secretores nas terminações nervosas por meio do mecanismo secretor usual da *exocitose* e captado pelos capilares adjacentes. Tanto a neurofisina como o hormônio são secretados juntos, mas, como eles têm apenas ligação frouxa entre si, o hormônio se separa quase imediatamente. A neurofisina não apresenta qualquer função conhecida depois de deixar os terminais nervosos.

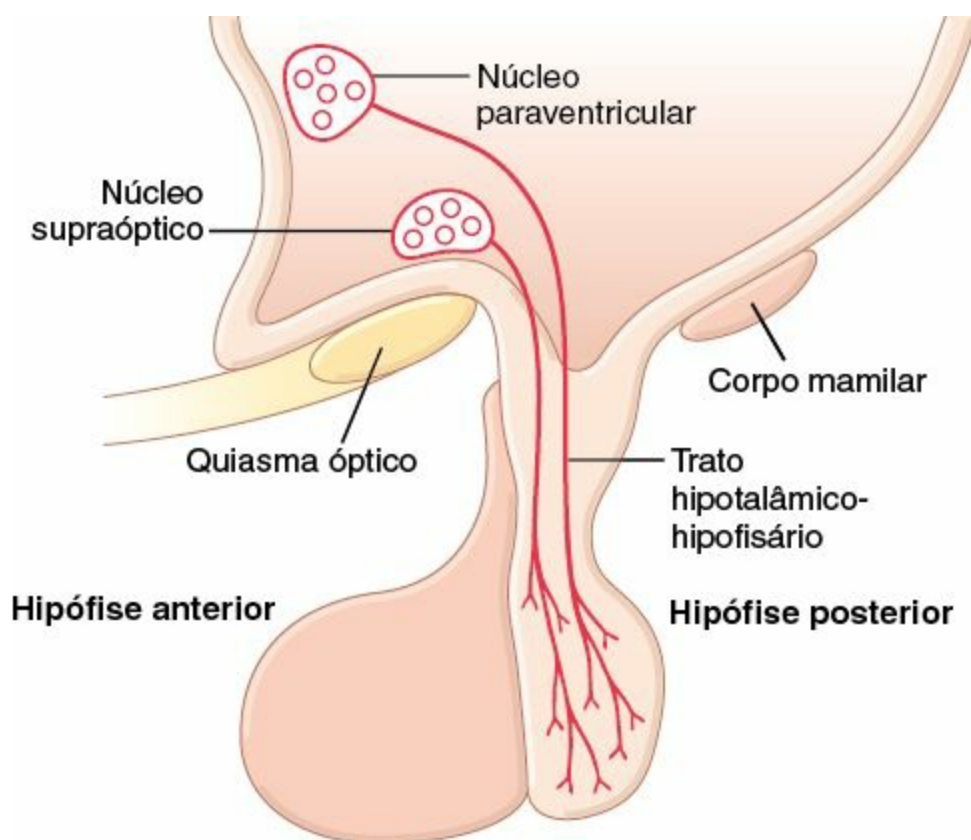



Figura 76-9. Controle hipotalâmico da hipófise posterior.

Estruturas Químicas do Hormônio Antidiurético e da Ocitocina

Tanto a ocitocina como o ADH (vasopressina) são polipeptídeos, cada um contendo nove aminoácidos. Suas sequências de aminoácidos são as seguintes:

Vasopressina: Cis-Tir-Fe-Gln-Asn-Cis-Pro-Arg-GliNH_2

Ocitocina: Cis-Tir-Ile-Gln-Asn-Cis-Pro-Leu-GliNH_2.

Observe que esses dois hormônios são quase idênticos, exceto pelo fato de que, na vasopressina, a fenilalanina e a arginina substituem a isoleucina e a leucina da molécula de ocitocina. A similaridade entre as moléculas explica suas similaridades funcionais parciais.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

A injeção de quantidades muito pequenas de ADH — de apenas 2 nanogramas — pode causar diminuição da excreção de água pelos rins (antidiurese). Esse efeito antidiurético é discutido no Capítulo 29. Em resumo, na ausência de ADH, os túbulos e ductos coletores ficam quase impermeáveis à água, o que impede sua reabsorção significativa e, consequentemente, permite perda extrema de água na urina, causando, também, diluição extrema da urina. Por outro lado, na presença de ADH, a permeabilidade dos ductos e túbulos coletores aumenta consideravelmente e permite que a maior parte da água seja reabsorvida, à medida que o líquido tubular passa por esses ductos, consequentemente conservando água no corpo e produzindo urina muito concentrada.

Sem ADH, as membranas luminais das células epiteliais tubulares dos ductos coletores são quase impermeáveis à água. No entanto, imediatamente no lado interno da membrana celular, existe grande número de vesículas especiais que apresentam poros muito permeáveis à água, chamados *aquaporinas*. Quando o ADH age na célula, em primeiro lugar, ele se associa aos receptores de membrana que ativam a adenilil ciclase, levando à formação de cAMP no citoplasma das células tubulares. Essa formação leva à fosforilação dos elementos nas vesículas especiais, o que, em seguida, faz com que as vesículas se insiram nas membranas celulares apicais, fornecendo, assim, muitas áreas de alta permeabilidade à água. Tudo isso ocorre dentro de 5 a 10 minutos. Então, na ausência de ADH, o processo inteiro é revertido em outros 5 a 10 minutos. Assim, esse processo fornece diversos novos poros que possibilitam a difusão livre da água do líquido tubular pelas células epiteliais tubulares e no interstício renal. Então, a água é absorvida a partir dos túbulos e ductos coletores por osmose, como explicado no Capítulo 29, em relação ao mecanismo de concentração da urina nos rins.

REGULAÇÃO DA PRODUÇÃO DO HORMÔNIO ANTIDIURÉTICO

O Aumento da Osmolaridade do Líquido Extracelular Estimula a Secreção de ADH. Quando uma solução concentrada de eletrólitos é injetada na artéria que irriga o hipotálamo, os neurônios ADH nos núcleos supraóptico e paraventricular imediatamente transmitem impulsos para a hipófise posterior, de modo a liberar grande quantidade de ADH no sangue circulante, aumentando, ocasionalmente, a secreção de ADH em até 20 vezes o seu nível normal. Por outro lado, a injeção de uma solução diluída nessa artéria leva à interrupção dos impulsos e, consequentemente, à suspensão quase completa da secreção de ADH. Assim, a concentração de ADH nos líquidos orgânicos pode mudar de pequena para grande quantidade, ou vice-versa, em apenas poucos minutos.

Em algum ponto dentro ou próximo ao hipotálamo, existem receptores neuronais modificados chamados *osmorreceptores*. Quando o líquido extracelular fica muito concentrado, ele é retirado por

osmose das células osmorreceptoras, reduzindo seu tamanho e iniciando sinalização nervosa apropriada no hipotálamo, para levar à secreção adicional de ADH. Inversamente, quando o líquido extracelular fica muito diluído, a água é movida por osmose na direção oposta, para a célula, o que reduz o sinal para a secreção de ADH. Apesar de alguns pesquisadores situarem esses osmorreceptores no próprio hipotálamo (possivelmente, nos núcleos supraópticos), outros autores acreditam que eles estão localizados no *organum vasculosum*, uma estrutura altamente vascular na parede anteroventral do terceiro ventrículo.

Independentemente do mecanismo, os líquidos corporais concentrados estimulam os núcleos supraópticos, e os líquidos diluídos os inibem. Existe um sistema de controle por *feedback* para controlar a pressão osmótica total dos líquidos do organismo.

No Capítulo 29, encontramos mais detalhes sobre o controle da secreção do ADH e o papel do ADH no controle da função renal e da osmolalidade do organismo.

O Baixo Volume Sanguíneo e a Baixa Pressão Sanguínea Estimulam a Secreção do ADH — Os Efeitos Vasoconstritores do ADH. Ao mesmo tempo em que concentrações minúsculas de ADH provocam aumento da conservação de água pelos rins, concentrações mais elevadas de ADH apresentam potente efeito de vasoconstrição sobre as arteríolas do corpo e, portanto, de aumentar a pressão arterial. Por essa razão, o ADH tem outro nome, que é *vasopressina*.

Um dos estímulos para uma secreção intensa de ADH é a baixa volemia. Isso acontece de forma especialmente forte, quando ocorre queda no volume de sangue de 15% a 25% ou mais; por vezes, a secreção pode aumentar muito, podendo chegar a 50 vezes o valor normal. O motivo para esse efeito é o seguinte.

Os átrios contêm receptores de distensão, que são excitados pelo enchimento excessivo. Quando esses receptores são excitados, eles enviam sinais para o cérebro a fim de inibir a secreção do ADH. Por outro lado, quando os receptores não são excitados, como resultado de um enchimento insuficiente, ocorre o oposto, com aumento acentuado da secreção do ADH. A diminuição da distensibilidade dos barorreceptores das regiões das carótidas, aórtica e pulmonar também estimula a secreção do ADH. Mais detalhes relativos a esse mecanismo de *feedback* por volume e pressão sanguíneos são encontrados no Capítulo 29.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DA OCITOCINA

A Ocitocina Provoca Contração do Útero Grávido. O hormônio *ocitocina*, de acordo com seu nome, estimula poderosamente a contração do útero grávido, especialmente no final da gestação. Portanto, muitos obstetras acreditam que esse hormônio é, ao menos, parcialmente responsável pelo nascimento dos bebês. Os seguintes fatos reforçam essa noção: (1) no animal hipofisectomizado, a

duração do trabalho de parto é prolongada, indicando possível efeito da ocitocina durante o parto; (2) a quantidade de ocitocina no plasma aumenta durante o trabalho de parto, especialmente no último estágio; e (3) o estímulo do colo uterino em animal gestante desencadeia a liberação de sinais neurais, que se dirigem ao hipotálamo e causam aumento da secreção de ocitocina. Esses efeitos e esse possível mecanismo de auxílio no processo do parto são discutidos, com mais detalhes, no Capítulo 83.

A Ocitocina Auxilia na Ejeção do Leite pelos Seios. A ocitocina também desempenha papel especialmente importante na lactação —que é mais bem compreendido do que seu papel no parto. Na lactação, a ocitocina faz com que o leite possa ser expulso pelos alvéolos para os ductos da mama, de modo que o bebê possa obtê-lo por meio da sucção.

Esse mecanismo funciona da seguinte maneira: o estímulo da sucção no mamilo provoca a transmissão de sinais por nervos sensoriais para os neurônios ocitocinérgicos nos núcleos paraventricular e supraópticos no hipotálamo, o que leva à liberação da ocitocina pela hipófise posterior. A ocitocina é, então, transportada pelo sangue para as mamas, onde provoca a contração das *células mioepiteliais* que se localizam externamente e formam uma malha em volta dos alvéolos das glândulas mamárias. Em menos de 1 minuto depois do início da sucção, o leite começa a fluir. Esse mecanismo é chamado *ejeção do leite* ou *descida do leite*. Ele é discutido mais detalhadamente no Capítulo 83, em relação à fisiologia da lactação.

Bibliografia

Allen DB, Cuttler L: Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. N Engl J Med 368:1220, 2013.

Bartke A, Sun LY, Longo V: Somatotropic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. Physiol Rev 93:571, 2013.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. Endocrinology 150:1091, 2009.

Chikani V, Ho KK: Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. J Mol Endocrinol 52:R107, 2013.

Cohen LE: Idiopathic short stature: a clinical review. JAMA 311:1787, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. J Clin Endocrinol Metab 99:18, 2014.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Ho JM, Blevins JE: Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. Endocrinology 154:589, 2013.

Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. Am J Physiol Renal Physiol 306:F931, 2014.

Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. Physiol Rev 92:1813, 2012.

Livingstone C: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. Clin Sci (Lond) 125:265, 2013.

McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. Physiol Rev 87:873, 2007.

Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. J Clin Invest 119:3189, 2009.

Moeller HB, Fenton RA: Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. Pflugers Arch 464:133, 2012.

Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. Endocr Rev 30:152, 2009.

Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. Physiol Rev 82:205, 2002.

Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al: Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. Physiol Rev 92:1, 2012.

Zhu X, Gleiberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. Physiol Rev 87:933, 2007.

CAPÍTULO 77

Hormônios Metabólicos da Tireoide

A tireoide, localizada imediatamente abaixo da laringe e ocupando as regiões laterais e anterior da traqueia, é uma das maiores glândulas endócrinas, normalmente pesando de 15 a 20 gramas em adultos. Essa glândula secreta dois hormônios principais, a *tiroxina* e a *tri-iodotironina*, usualmente chamados T_4 e T_3, respectivamente. Ambos aumentam intensamente o metabolismo do organismo. A ausência completa de secreção tireoidiana, em geral, faz com que o metabolismo basal caia para 40% a 50% do normal, e o excesso extremo de secreção pode aumentá-lo de 60% a 100%. A secreção tireoidiana é controlada, principalmente, pelo *hormônio tireoestimulante* (TSH), secretado pela hipófise anterior.

A tireoide também secreta *calcitonina*, hormônio importante para o metabolismo do cálcio, discutido, em detalhes, no Capítulo 80.

O objetivo deste Capítulo é discutir a formação e a secreção dos hormônios tireoidianos, as suas funções metabólicas e a regulação de sua secreção.

SÍNTESE E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS METABÓLICOS TIREOIDIANOS

Cerca de 93% dos hormônios metabolicamente ativos, secretados pela tireoide, consistem em *tiroxina,* e 7% são *tri-iodotironina*. Entretanto, quase toda a tiroxina é, por fim, convertida em tri-iodotironina nos tecidos, de modo que ambas são funcionalmente importantes. As funções desses dois hormônios são qualitativamente iguais, mas diferem na velocidade e na intensidade de ação. A tri-

iodotironina é cerca de quatro vezes mais potente que a tiroxina, mas está presente no sangue em menor quantidade e persiste por um tempo muito curto.

ANATOMIA E FISIOLOGIA DA TIREOIDE

Como se mostra na Figura 77-1, a tireoide é composta por grande número de *folículos* fechados (de 100 a 300 micrômetros de diâmetro), que estão cheios de uma substância secretora, chamada *coloide*, e revestidos por *células epiteliais cuboides,* que secretam seus produtos para o interior dos folículos. O coloide é constituído, em sua maior parte, pela grande glicoproteína *tireoglobulina*, cuja molécula contém os hormônios tireoidianos. Uma vez que a secreção chega aos folículos, deve ser reabsorvida, através do epitélio folicular, para o sangue, a fim de poder realizar sua função no corpo. O fluxo sanguíneo tireoidiano é cerca de cinco vezes maior que o peso da glândula a cada minuto, fluxo maior do que qualquer outra área do corpo, com a possível exceção do córtex adrenal.

A tireoide contém também *células C,* que secretam *calcitonina*, um hormônio que contribui para a regulação da concentração plasmática de íons cálcio, como discutido no Capítulo 80.

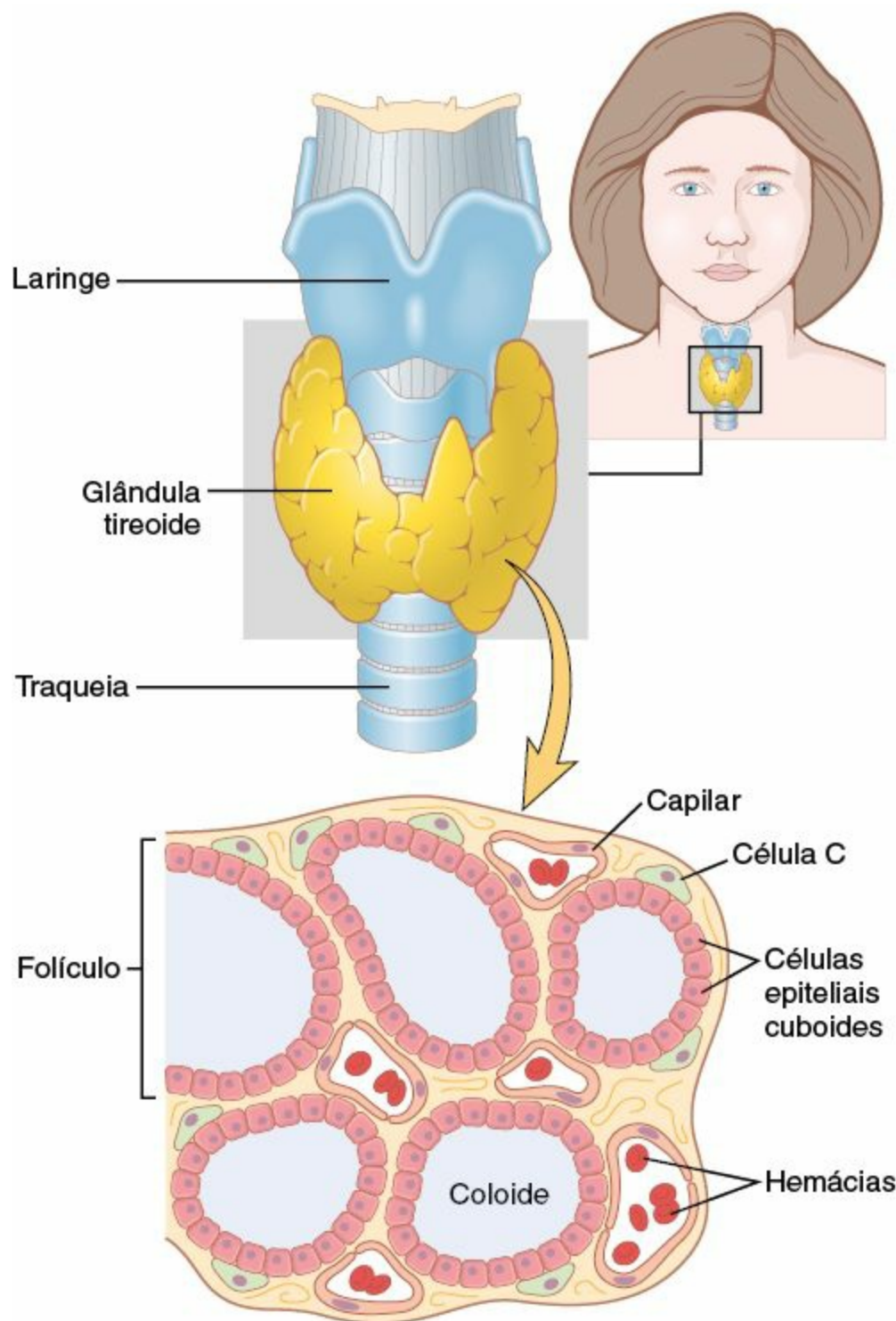



Figura 77-1. Anatomia e aparência microscópica da glândula tireoide, mostrando a secreção da tireoglobulina no interior dos folículos.

O IODO É NECESSÁRIO PARA A FORMAÇÃO DE TIROXINA

Para formar quantidades normais de tiroxina, é necessária a ingestão de cerca de 50 miligramas de iodo na forma de iodeto *a cada ano,* ou cerca de *1 mg/semana*. Para prevenir a deficiência de iodo, o sal comum de cozinha é suplementado com cerca de uma parte de iodeto de sódio para cada 100.000 partes de cloreto de sódio.

Destino dos Iodetos Ingeridos. Os iodetos ingeridos por via oral são absorvidos pelo trato

gastrointestinal para o sangue aproximadamente do mesmo modo que o cloreto. Nas condições normais, a maior parte do iodeto é rapidamente excretada pelos rins, mas por volta de um quinto é seletivamente removido do sangue circulante pelas células da tireoide e usado para a síntese dos hormônios tireoidianos.

BOMBA DE IODETO — O SIMPORTE DE SÓDIO-IODETO (CAPTAÇÃO DE IODETO)

O primeiro estágio de formação dos hormônios tireoidianos, ilustrado na Figura 77-2, é o transporte de iodeto do sangue para as células e folículos glandulares da tireoide. A membrana basal das células tireoidianas tem a capacidade específica de bombear, ativamente, iodeto para o interior da célula. Esse bombeamento é realizado pela ação de *simporte de sódio-iodeto*, que cotransporta um íon iodeto, junto com dois íons sódio, através da membrana basolateral (plasma), para a célula. A energia para transportar iodeto contra o gradiente de concentração vem da bomba de sódio-potássio adenosina trifosfatase (ATPase), que bombeia sódio para fora da célula, instituindo, desse modo, baixa concentração de sódio intracelular e gradiente de difusão facilitada para dentro da célula.

Esse processo de concentração do iodeto na célula é chamado *captação de iodeto*. Na glândula normal, a concentração de iodeto, gerada pela bomba, é cerca de 30 vezes maior que a do sangue. Quando a atividade da tireoide atinge seu máximo, essa concentração pode se elevar para até 250 vezes. A captação de iodeto pela tireoide é influenciada por diversos fatores, dos quais o mais importante é o TSH; esse hormônio estimula a atividade da bomba de iodeto nas células tireoidianas, enquanto a hipofisectomia a reduz de forma considerável.

O iodeto é transportado para fora das células da tireoide pela membrana apical para o folículo, por meio de molécula contratransportadora de íons cloreto-iodeto, chamada *pendrina*. As células epiteliais da tireoide podem também secretar tiroglobulina para o folículo que contém aminoácidos de tirosina a que o iodo vai se ligar, como discutido na seção seguinte.

TIREOGLOBULINA E A BIOQUÍMICA DA FORMAÇÃO DE TIROXINA E TRI-IODOTIRONINA

Formação e Secreção de Tireoglobulina pelas Células da Tireoide. As células da tireoide são típicas células glandulares secretoras de proteínas, como ilustrado na Figura 77-2. O retículo endoplasmático e o aparelho de Golgi sintetizam e secretam para os folículos uma grande glicoproteína chamada *tireoglobulina*, com peso molecular de cerca de 335.000.

Cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 70 aminoácidos tirosina, que são os principais substratos que se combinam com o iodo para formar os hormônios tireoidianos. Assim, eles se

formam *no interior* da molécula de tireoglobulina. Isto é, os hormônios tiroxina e tri-iodotironina são formados a partir dos aminoácidos tirosina e formam parte da molécula de tireoglobulina durante a síntese dos hormônios tireoidianos, até mesmo enquanto estão armazenados no coloide folicular.

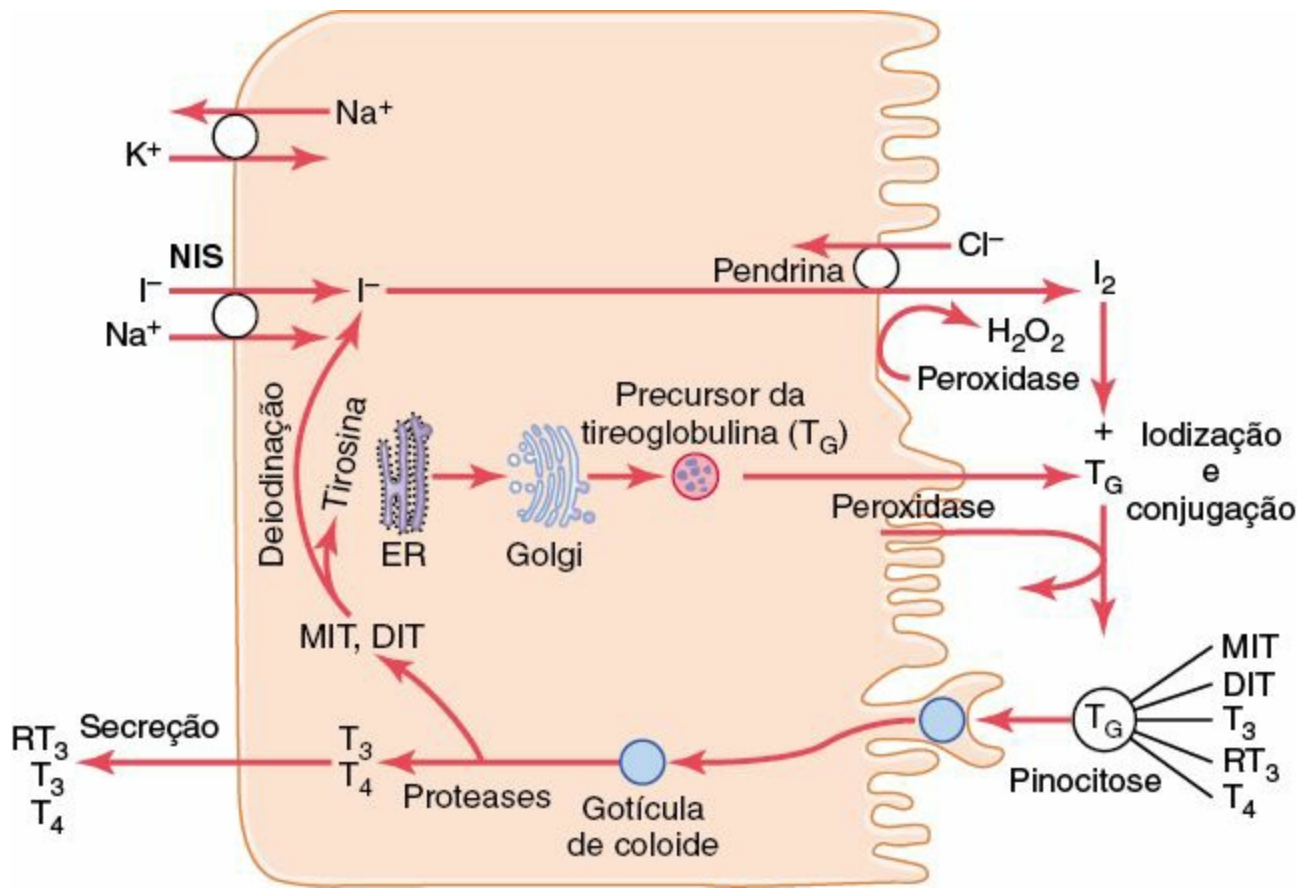



Figura 77-2. Mecanismos celulares da tireoide para o transporte de iodo, formação de tiroxina e tri-iodotironina e liberação desses hormônios no sangue. DIT, di-iodotirosina; I^-, íon iodeto; I_2, iodo; MIT, monoiodotirosina; NIS, simporte de sódio--iodeto; RE, retículo endoplasmático; RT_3, tri-iodotironina reverso; T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina; T_G, tireoglobulina.

Oxidação do Íon Iodeto. O primeiro estágio essencial à formação dos hormônios tireoidianos é a conversão dos íons iodeto para a *forma oxidada de iodo*, ou iodo nascente (I^0) ou I_3^-, que, então, é capaz de se combinar diretamente com o aminoácido tirosina. Essa oxidação da tirosina é promovida pela enzima *peroxidase*, acompanhada de *peróxido de hidrogênio*, os quais constituem potente sistema capaz de oxidar iodetos. A peroxidase localiza-se na membrana apical da célula ou ligada a ela, produzindo, assim, o iodo oxidado, exatamente no ponto da célula em que a molécula de tireoglobulina surge, vinda do aparelho de Golgi e através da membrana celular, sendo armazenada no coloide da tireoide. Quando o sistema da peroxidase é bloqueado ou quando está hereditariamente ausente das células, a formação de hormônios tireoidianos cai para zero.

Iodização da Tirosina e Formação dos Hormônios Tireoidianos — "Organificação" da Tireoglobulina. A ligação do iodo com a molécula de tireoglobulina é chamada *organificação* da tireoglobulina. O iodo oxidado, até mesmo na forma molecular, liga-se diretamente, embora de

forma muito lenta, ao aminoácido tirosina. Nas células da tireoide, entretanto, o iodo oxidado está associado à enzima peroxidase tireoidiana (Figura 77-2), que reduz a duração desse processo para segundos ou minutos. Por isso, no intervalo de tempo em que a molécula de tireoglobulina leva para ser liberada pelo aparelho de Golgi, ou para ser secretada pela membrana apical da célula para o folículo, o iodo se liga a cerca de um sexto de seus aminoácidos tirosina.

A Figura 77-3 mostra os estágios sucessivos de iodização da tirosina e a formação final dos dois hormônios tireoidianos importantes, a tiroxina e a tri-iodotironina. A tirosina é, inicialmente, iodada para *monoiodotirosina* e, então, para *di-iodotirosina.* Então, nos minutos, horas, ou mesmo dias seguintes, cada vez mais resíduos de iodotirosina se *acoplam* uns aos outros.

O principal produto hormonal da reação de acoplamento é a molécula *tiroxina* (T_4), formada quando duas moléculas de di-iodotirosina se unem; a tiroxina permanece como parte da molécula de tireoglobulina. Outra possibilidade é o acoplamento de uma molécula de monoiodotirosina com uma de di-iodotirosina, formando a *tri-iodotironina* (T_3), que representa cerca de 1/15 do total de hormônios. Pequenas quantidades de T_3 *reverso* (RT_3) são formadas pelo acoplamento de di-iodotirosina com monoiodotirosina, mas RT_3 não parece ter significância funcional em humanos.

I_2 + HO–C_6H_4–CH_2—CHNH_2— COOH Peroxidase →

Tirosina

HO–C_6H_3I–CH_2—CHNH_2—COOH +

Monoiodotirosina

HO–$C_6H_2I_2$–CH_2—CHNH_2—COOH

Di-iodotirosina

Monoiodotirosina + Di-iodotirosina →

3,5,3'-Tri-iodotironina (T_3)

Monoiodotirosina + Di-iodotirosina →

3,3',5'-Tri-iodotironina (RT_3)

Di-iodotirosina + Di-iodotirosina →

Tiroxina (T_4)

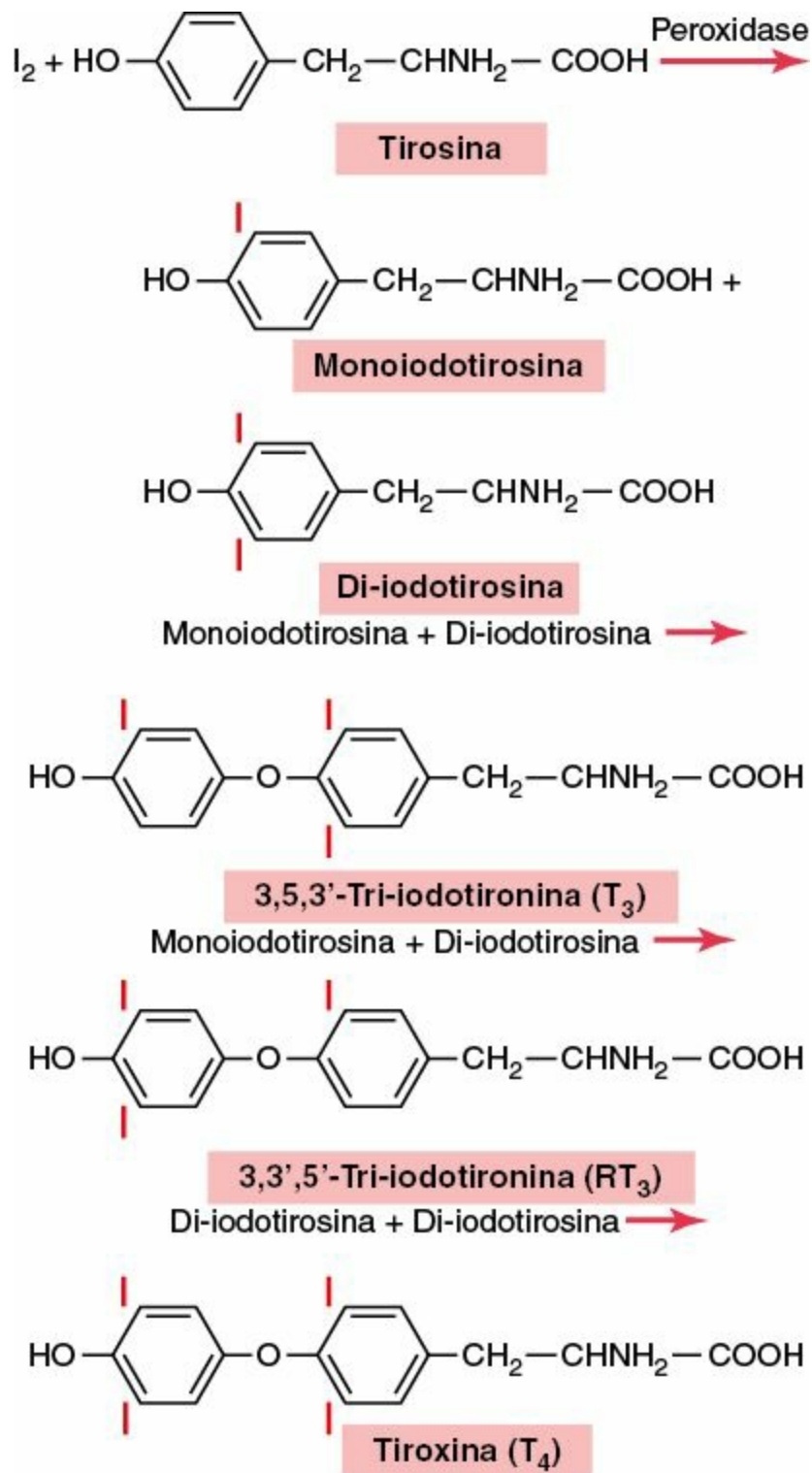



Figura 77-3. Bioquímica da formação de tirosina e tri-iodotironina.

Armazenamento da Tireoglobulina. A tireoide tem a capacidade incomum entre as glândulas endócrinas de armazenar grande quantidade de hormônios. Após o final da síntese dos hormônios tireoidianos, cada molécula de tireoglobulina contém cerca de 30 moléculas de tiroxina e algumas de tri-iodotironina. Nessa forma, os hormônios tireoidianos são armazenados nos folículos em quantidade suficiente para suprir as necessidades normais do organismo por 2 a 3 meses. Portanto, quando a síntese de hormônios tireoidianos é interrompida, os efeitos fisiológicos de sua deficiência só são observados vários meses depois.

LIBERAÇÃO DE TIROXINA E TRI-IODOTIRONINA PELA GLÂNDULA TIREOIDE

A maior parte da tireoglobulina não é liberada para a circulação; sendo necessário clivar a tiroxina e a tri-iodotironina da molécula de tireoglobulina; em seguida, ambos esses hormônios livres são liberados. Esse processo ocorre da seguinte forma: a superfície apical das células da tireoide emite pseudópodos, que cercam pequenas porções do coloide, formando *vesículas pinocíticas* que penetram pelo ápice da célula. Então, *lisossomos* no citoplasma celular imediatamente se fundem com as vesículas para formar vesículas digestivas que contêm as enzimas digestivas dos lisossomos misturadas com o coloide. Múltiplas *proteases* entre as enzimas digerem as moléculas de tireoglobulina e liberam tiroxina e tri-iodotironina, em sua forma livre, que se difundem pela base da célula tireoidiana para os capilares adjacentes. Assim, os hormônios tireoidianos são liberados no sangue.

Parte da tireoglobulina do coloide entra na célula tireoidiana por *endocitose,* depois de se ligar à *megalina*, uma proteína localizada na membrana luminal das células. Em seguida, o complexo megalina-tireoglobulina é transportado através da célula por *transcitose* até a membrana basolateral, onde uma parte da megalina permanece unida à tireoglobulina e é liberada no sangue capilar.

Cerca de três quartos da tirosina iodada na tireoglobulina nunca se torna hormônio, permanecendo como monoiodotirosina e di-iodotirosina. Durante a digestão da molécula de tireoglobulina para provocar a liberação de tiroxina e tri-iodotironina, essas tirosinas iodadas também são liberadas das moléculas de tireoglobulina. Entretanto, não são secretadas para o sangue. Ao contrário, seu iodo é clivado pela *enzima deiodinase*, que disponibiliza praticamente todo o iodo para a reciclagem na glândula e a formação de novas moléculas de hormônios tireoidianos. Na ausência congênita da deiodinase, muitas pessoas podem apresentar deficiência de iodo devido à falha desse processo de reciclagem.

Taxa Diária da Secreção de Tiroxina e Tri-iodotironina. Cerca de 93% dos hormônios secretados pela tireoide são formados por tiroxina e apenas 7% por tri-iodotironina. Entretanto, após poucos dias, cerca da metade da tiroxina é lentamente desiodada, formando mais tri-iodotironina. Portanto, o hormônio finalmente transportado e utilizado pelos tecidos consiste, em sua maior parte, em tri-iodotironina, perfazendo o total de 35 microgramas diários desse hormônio.

TRANSPORTE DE TIROXINA E TRI-IODOTIRONINA PARA OS TECIDOS

A Tiroxina e a Tri-iodotironina Estão Ligadas a Proteínas Plasmáticas. Ao serem liberadas no sangue, mais de 99% da tiroxina e tri-iodotironina se combinam imediatamente às diversas proteínas plasmáticas sintetizadas pelo fígado. Elas se combinam, principalmente, com a

globulina de ligação de tiroxina e muito menos com a *pré-albumina de ligação de tiroxina* e *albumina*.

A Tiroxina e a Tri-iodotironina São Liberadas Lentamente para as Células Teciduais. Devido à alta afinidade das proteínas plasmáticas de ligação dos hormônios tireoidianos, essas substâncias — em particular, a tiroxina —são liberadas de forma lenta para as células teciduais. A metade da tiroxina sanguínea é liberada, aproximadamente, a cada seis dias, enquanto a metade da tri-iodotironina — devido à sua menor afinidade com as proteínas transportadoras — é liberada para as células em cerca de um dia.

Ao penetrar as células, a tiroxina e a tri-iodotironina se ligam, novamente, a proteínas intracelulares; a ligação da tiroxina é mais forte que a da tri-iodotironina. Portanto, são de novo armazenadas, mas dessa vez nas próprias células-alvo, e são usadas, lentamente, ao longo de dias ou semanas.

A Ação dos Hormônios Tireoidianos Tem Início Lento e Longa Duração. Após a injeção de grande quantidade de tiroxina no ser humano, praticamente não se detectam efeitos no metabolismo por 2 a 3 dias, o que demonstra *seu longo período de latência*, antes do início da atividade da tiroxina. Uma vez que a atividade se inicia, ela aumenta progressivamente, até atingir um máximo em 10 a 12 dias, como mostrado na Figura 77-4. Depois disso, declina com uma meia-vida de cerca de 15 dias. Parte da atividade persiste por 6 semanas a 2 meses.

As ações da tri-iodotironina são cerca de quatro vezes mais rápidas que as da tiroxina, com período de latência de apenas 6 a 12 horas e atividade celular máxima ocorrendo de 2 a 3 dias.

A maior parte da latência e o prolongado período de ação desses hormônios devem-se a suas ligações com proteínas, tanto no plasma quanto nas células, seguidas por sua lenta liberação. Entretanto, veremos a seguir que parte do período de latência também resulta do modo como esses hormônios realizam suas funções nas células.

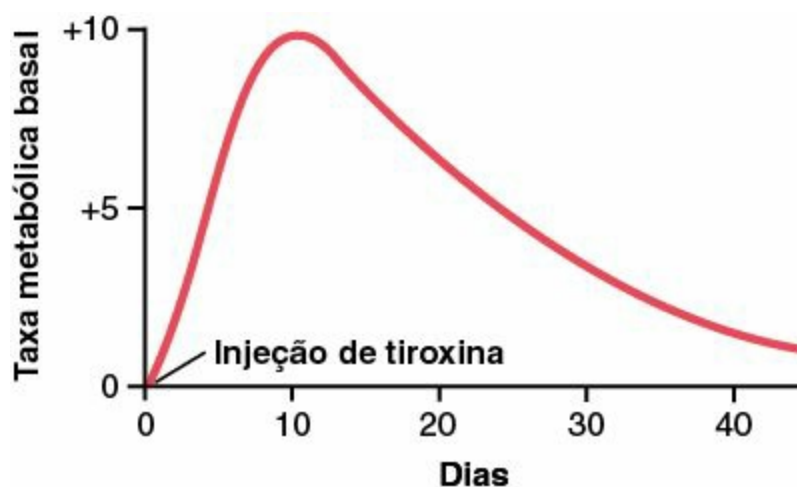



Figura 77-4. Efeito prolongado aproximado na taxa metabólica basal causado pela administração de uma única dose de

tiroxina.

FUNÇÕES FISIOLÓGICAS DOS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS

OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS AUMENTAM A TRANSCRIÇÃO DE UM GRANDE NÚMERO DE GENES

O efeito geral dos hormônios tireoidianos consiste em ativar a transcrição nuclear de grande número de genes (Figura 77-5). No entanto, em praticamente todas as células do organismo é sintetizado grande número de enzimas, proteínas estruturais, transporte de proteínas e outras substâncias. O resultado final é o aumento generalizado da atividade funcional de todo o organismo.

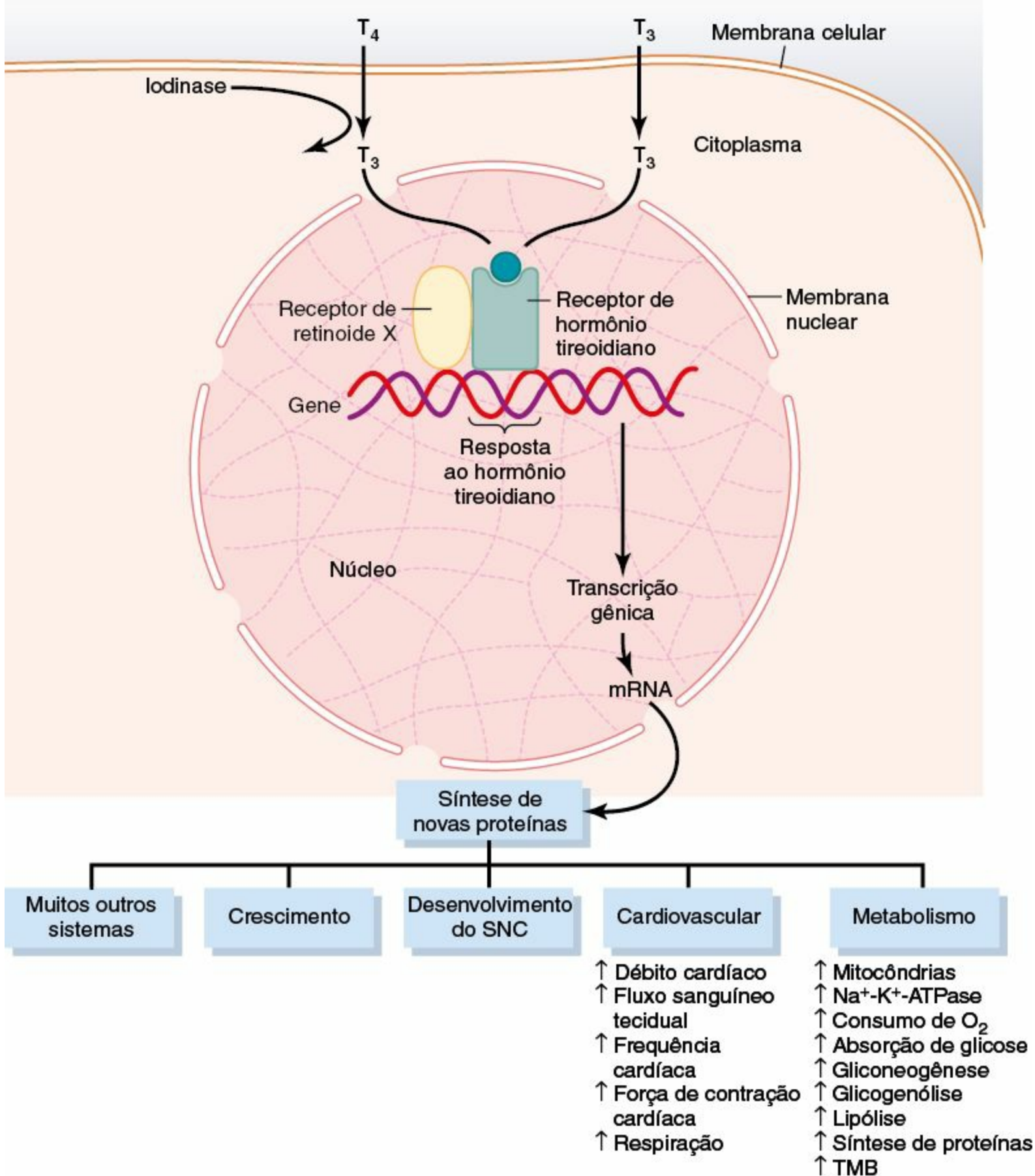



Figura 77-5. Ativação de células-alvo por hormônios tireoideanos. A tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3) entram na membrana celular através de um processo de transporte mediado por carregador, dependente de adenosina trifosfato. Uma grande parte de T_4 é deiodada para formar T_3, que interage com o receptor de hormônio tireoidiano, ligado como um heterodímero ao receptor de retinoide X, do elemento genético de resposta ao hormônio tireoideano. Essa ação aumenta ou reduz a transcrição de genes que levam à formação de proteínas, produzindo, assim, a resposta celular ao hormônio tireoidiano. São demonstradas as ações dos hormônios tireoidianos nas células de diferentes sistemas. Na^+-K^+-ATPase,

adenosina trifosfatase de sódio-potássio; mRNA, ácido ribonucleico mensageiro; SNC, sistema nervoso central; TMB, taxa metabólica basal.

A Maior Parte da Tiroxina Secretada pela Tireoide é Convertida em Tri-iodotironina. Antes de agir nos genes, aumentando sua transcrição, um átomo de iodo é removido de quase todas as moléculas de tiroxina, formando tri-iodotironina. Os receptores intracelulares de hormônio tireoidiano têm afinidade muito alta com a tri-iodotironina. Consequentemente, mais de 90% das moléculas de hormônio tireoidiano que se ligam aos receptores consistem em tri-iodotironina.

Os Hormônios Tireoidianos Ativam Receptores Nucleares. Os receptores de hormônio tireoidiano estão ligados às fitas genéticas de DNA ou se localizam próximos a elas. O receptor do hormônio tireoidiano, em geral, forma heterodímero com o *receptor de retinoide X* (RXR) nos elementos específicos de *resposta hormonal tireoidiana* no DNA. Após se ligarem ao hormônio tireoidiano, os receptores são ativados e iniciam o processo de transcrição. Então, é formado um grande número de diferentes tipos de RNA mensageiro que, após alguns minutos ou horas, são traduzidos nos ribossomos citoplasmáticos, formando centenas de novas proteínas intracelulares. Contudo, as concentrações das proteínas produzidas não aumentam por porcentagens semelhantes — algumas aumentam ligeiramente, enquanto outras chegam a ser sextuplicadas. Acredita-se que a maioria das ações do hormônio tireoidiano resulte das funções enzimáticas ou outras funções dessas novas proteínas.

Hormônios tireoidianos parecem também ter efeitos celulares *não genômicos,* que são independentes dos seus efeitos na transcrição gênica. Por exemplo, alguns efeitos dos hormônios da tireoide ocorrem em minutos, rápido demais para serem explicados pelas mudanças na síntese de proteínas, e não são afetados por inibidores da transcrição e tradução gênica. Tais ações foram descritas em diversos tecidos, incluindo o coração e a hipófise, bem como o tecido adiposo. Os locais de ação do hormônio tireoidiano não genômico parecem ser a membrana plasmática, o citoplasma e, talvez, algumas organelas, como as mitocôndrias. Ações não genômicas do hormônio tireoidiano incluem a regulação de canais iônicos e fosforilação oxidativa e parecem envolver a ativação de mensageiros secundários intracelulares, tais como monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) ou as cascatas de sinalização das proteinocinases.

OS HORMÔNIOS TIREOIDIANOS AUMENTAM A ATIVIDADE METABÓLICA CELULAR

Os hormônios tireoidianos aumentam a atividade metabólica de quase todos os tecidos corporais. O metabolismo basal pode aumentar de 60% a 100% acima do normal, quando é secretada grande quantidade de hormônios. A velocidade de utilização dos alimentos para a produção de energia é

muito acelerada. Embora a velocidade da síntese proteica seja aumentada, a velocidade do seu catabolismo também se eleva, simultaneamente. A velocidade de crescimento de pessoas jovens também tem grande aumento. Os processos mentais são estimulados, bem como a atividade da maior parte das demais glândulas endócrinas.

Os Hormônios Tireoidianos Aumentam o Número e a Atividade das Mitocôndrias. Quando o animal recebe tiroxina ou tri-iodotironina, as mitocôndrias, em suas células, aumentam em tamanho e em número. Além disso, a superfície total da membrana das mitocôndrias aumenta de modo quase diretamente proporcional ao aumento do metabolismo do animal. Portanto, uma das principais funções da tiroxina pode ser, simplesmente, aumentar o número e a atividade das mitocôndrias, o que, por sua vez, aumenta a formação de trifosfato de adenosina para fornecer energia para as funções celulares. Entretanto, o aumento do número e da atividade das mitocôndrias poderia ser o *resultado* da maior atividade celular, assim como sua causa.

Os Hormônios Tireoidianos Aumentam o Transporte Ativo de Íons através das Membranas Celulares. Uma das enzimas, cuja atividade aumenta em resposta ao hormônio tireoidiano, é a Na^+-K^+-*ATPase*. Por sua vez, esse aumento da atividade potencializa o transporte de íons sódio e potássio através das membranas celulares de alguns tecidos. Como esse processo utiliza energia e aumenta a quantidade de calor produzido pelo organismo, foi sugerido que esse pode ser um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoidiano aumenta o metabolismo corporal. De fato, o hormônio tireoidiano também torna as membranas celulares da maioria das células mais permeáveis a íons sódio, o que aumenta a ativação da bomba de sódio e a produção de calor.

EFEITO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO NO CRESCIMENTO

O hormônio tireoidiano provoca efeitos gerais e específicos no crescimento. Por exemplo, há muito tempo sabe-se que o hormônio tireoidiano é essencial para a transformação metamórfica de girinos em sapos.

Em humanos, o efeito do hormônio tireoidiano no crescimento se manifesta principalmente em crianças. Nas que apresentam hipotireoidismo, o crescimento torna-se muito retardado. Já nas com hipertireoidismo, frequentemente ocorre crescimento esquelético excessivo, tornando a criança consideravelmente alta em idade precoce. Entretanto, os ossos também maturam com mais velocidade, e as epífises se fecham precocemente, de modo que a duração do crescimento e a altura final do adulto podem ser reduzidas.

Um importante efeito do hormônio tireoidiano é promover o crescimento e desenvolvimento do cérebro durante a vida fetal e nos primeiros anos de vida pós-natal. Se o feto não secretar quantidade suficiente de hormônio tireoidiano, o crescimento e a maturação do cérebro, antes e após o

nascimento, são muito retardados, e o cérebro permanece menor que o normal. Sem o tratamento específico dentro de dias ou semanas após o nascimento, a criança que não tem a glândula tireoide permanece mentalmente deficiente para o resto da vida. Isso será discutido, com mais detalhes, adiante, neste Capítulo.

EFEITOS DO HORMÔNIO TIREOIDIANO NAS FUNÇÕES CORPORAIS ESPECÍFICAS

Estimulação do Metabolismo de Carboidratos. O hormônio tireoidiano estimula quase todos os aspectos do metabolismo de carboidratos, incluindo a captação rápida de glicose pelas células, o aumento da glicólise, da gliconeogênese, da absorção pelo trato gastrointestinal e, até mesmo, da secreção de insulina, com seus efeitos secundários resultantes no metabolismo de carboidratos. Provavelmente, todos esses efeitos resultam do aumento geral das enzimas metabólicas celulares, causado pelo hormônio tireoidiano.

Estimulação do Metabolismo das Gorduras. Praticamente, todos os aspectos do metabolismo de lipídios são estimulados sob a influência do hormônio tireoidiano. De forma particular, os lipídios são rapidamente mobilizados a partir do tecido adiposo, o que reduz os acúmulos de gordura no organismo de modo mais acentuado que os de qualquer outro elemento tecidual. A mobilização dos lipídios do tecido adiposo também aumenta a concentração de ácidos graxos livres no plasma e acelera, de forma acentuada, sua oxidação pelas células.

Efeito nas Gorduras Plasmáticas e Hepáticas. O *aumento* do hormônio tireoidiano *reduz* as concentrações de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos no plasma, embora *aumente* a de ácidos graxos livres. Ao contrário, a *redução* da secreção tireoidiana *aumenta* consideravelmente as concentrações plasmáticas de colesterol, fosfolipídios e triglicerídeos e, quase sempre, provoca o depósito excessivo de lipídios no fígado. O grande aumento do colesterol plasmático, durante o hipotireoidismo prolongado, está frequentemente associado à aterosclerose grave, como discutido no Capítulo 69.

Um dos mecanismos pelos quais o hormônio tireoidiano reduz a concentração plasmática de colesterol é o aumento significativo da secreção de colesterol na bile e, consequentemente, sua perda nas fezes. Um mecanismo possível para essa secreção aumentada de colesterol consiste na indução, pelo hormônio tireoidiano, de maior número de receptores de lipoproteínas de baixa densidade nas células hepáticas, levando a uma rápida remoção de lipoproteínas do plasma e subsequente secreção de colesterol nessas lipoproteínas pelas células hepáticas.

Necessidade Aumentada de Vitaminas. Como o hormônio tireoidiano aumenta a quantidade de

muitas enzimas corporais e como as vitaminas formam partes essenciais de algumas das enzimas ou coenzimas, o hormônio tireoidiano aumenta a necessidade de vitaminas. Portanto, pode ocorrer deficiência relativa de vitaminas quando o hormônio tireoidiano é secretado em excesso, a menos que maior quantidade de vitaminas seja disponibilizada simultaneamente.

Aumento da Taxa de Metabolismo Basal. Como o hormônio tireoidiano aumenta o metabolismo em quase todas as células corporais, seu excesso pode, ocasionalmente, aumentar o metabolismo basal de 60% a 100%. Ao contrário, quando sua produção cessa, o metabolismo basal quase cai à metade do normal. A **Figura 77-6** apresenta a relação aproximada entre o suprimento diário de hormônios tireoidianos e o metabolismo basal. Uma quantidade extrema de hormônios é necessária para produzir metabolismo basal muito alto.

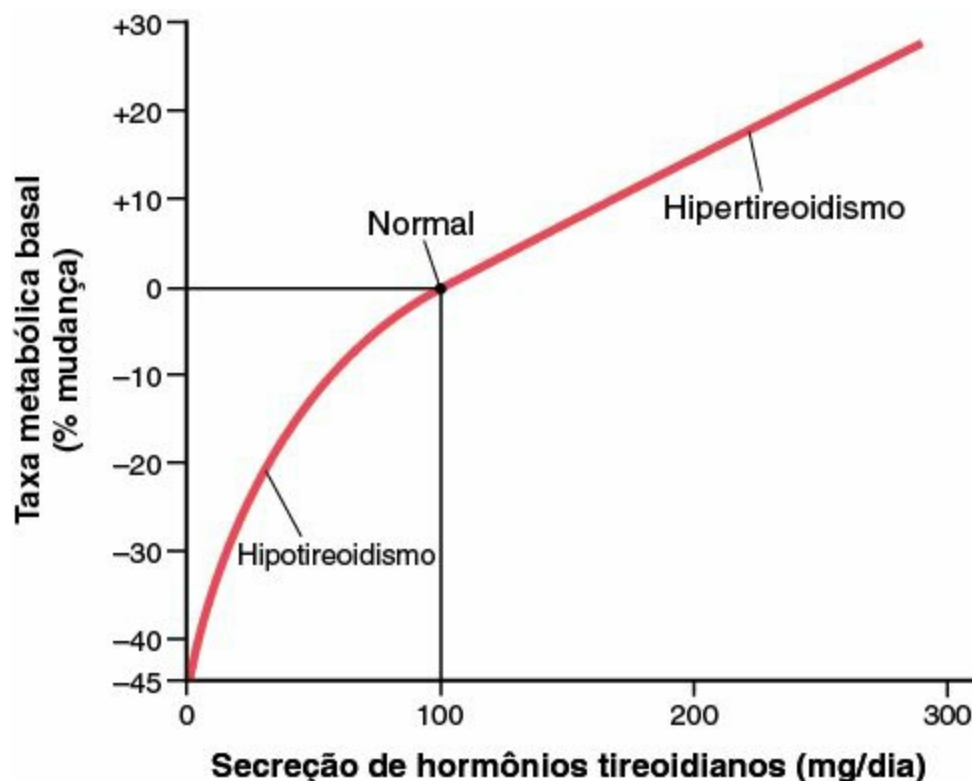



Figura 77-6. Relação aproximada entre a taxa diária de secreção de hormônios tireoidianos (T_4 e T_3) e a alteração percentual da taxa metabólica basal, em comparação à normalidade.

Redução do Peso Corporal. Uma quantidade muito elevada de hormônio tireoidiano, quase sempre, reduz o peso corporal, e a quantidade muito reduzida, quase sempre, o aumenta; entretanto, esses efeitos não ocorrem sempre, porque o hormônio tireoidiano também aumenta o apetite, o que pode compensar a variação do metabolismo.

Aumento do Fluxo Sanguíneo e do Débito Cardíaco. O aumento do metabolismo nos tecidos provoca a utilização mais rápida de oxigênio que o normal e a liberação de quantidades aumentadas de produtos metabólicos. Esses efeitos provocam vasodilatação na maioria dos tecidos,

elevando o fluxo sanguíneo. O fluxo sanguíneo na pele aumenta, de modo especial, devido a uma necessidade maior de eliminação de calor pelo organismo. Como consequência da intensidade do fluxo sanguíneo, o débito cardíaco também se eleva, às vezes chegando a 60% ou mais acima do normal, na presença de grande excesso de hormônio tireoidiano, e caindo para apenas 50% do normal, no hipotireoidismo grave.

Aumento da Frequência Cardíaca. A frequência cardíaca aumenta consideravelmente mais sob a influência do hormônio tireoidiano do que seria esperado pelo aumento no débito cardíaco. Portanto, o hormônio tireoidiano parece apresentar efeito direto na excitabilidade do coração, o que eleva a frequência cardíaca. Esse efeito é de particular importância porque a frequência cardíaca é um dos sinais físicos que o médico utiliza para determinar o excesso ou a redução da produção de hormônio tireoidiano.

Aumento da Força Cardíaca. Aparentemente, a elevação da atividade enzimática, provocada por apenas ligeiro aumento da secreção do hormônio tireoidiano, já é capaz de aumentar a força da contração cardíaca. Esse processo é análogo ao aumento da contratilidade que ocorre na febre leve e durante o exercício. Contudo, quando a secreção do hormônio tireoidiano é acentuadamente elevada, a força do músculo cardíaco fica deprimida, devido ao catabolismo proteico excessivo, por longos períodos. De fato, alguns pacientes gravemente tireotóxicos morrem por descompensação cardíaca secundária à insuficiência do miocárdio e ao aumento do trabalho cardíaco imposto pelo maior débito cardíaco.

Pressão Arterial Normal. A pressão arterial *média*, em geral, permanece aproximadamente normal após a administração de hormônio tireoidiano. Devido ao maior fluxo sanguíneo através dos tecidos, entre os batimentos cardíacos, a pressão de pulso frequentemente aumenta; a pressão sistólica se eleva de 10 a 15mmHg no hipertireoidismo, e a pressão diastólica é reduzida na mesma intensidade.

Aumento da Respiração. Um maior metabolismo aumenta a utilização de oxigênio e a formação de dióxido de carbono; esses efeitos ativam todos os mecanismos que elevam a frequência e a profundidade da respiração.

Aumento da Motilidade Gastrointestinal. Além do apetite maior e da ingestão alimentar, já discutidos, o hormônio tireoidiano aumenta tanto a produção de secreções digestivas como a motilidade do trato gastrointestinal. O hipertireoidismo, portanto, frequentemente resulta em diarreia, enquanto a falta de hormônio tireoidiano pode causar constipação.

Efeitos Excitatórios no Sistema Nervoso Central. Em geral, o hormônio tireoidiano aumenta

a velocidade da atividade cerebral, embora os processos do pensamento possam estar dissociados; por outro lado, sua falta reduz a velocidade da atividade cerebral. Um indivíduo com hipertireoidismo, frequentemente, apresenta muito nervosismo e tem tendências psiconeuróticas, tais como complexos de ansiedade, preocupação excessiva e paranoia.

Efeito na Função dos Músculos. Um leve aumento do hormônio tireoidiano faz com que os músculos reajam com vigor, mas, quando a quantidade de hormônio fica excessiva, os músculos são enfraquecidos, devido ao excesso do catabolismo proteico. Ao contrário, a falta de hormônio tireoidiano torna os músculos vagarosos, relaxando-se lentamente, após uma contração.

Tremor Muscular. Um dos sinais mais característicos do hipertireoidismo é o tremor muscular leve. Esse sintoma é diferente do tremor brusco da doença de Parkinson ou dos calafrios porque sua frequência é maior, atingindo 10 a 15 vezes por segundo. O tremor pode ser observado, facilmente, pela colocação de folha de papel sobre os dedos estendidos do paciente e notando-se o grau de vibração do papel. Acredita-se que seja causado pela atividade aumentada das sinapses neuronais nas áreas da medula espinal que controlam o tônus muscular. O tremor é forma importante de se avaliar o grau de efeito do hormônio tireoidiano no sistema nervoso central.

Efeito o Sono. Devido ao efeito exaustivo do hormônio tireoidiano na musculatura e no sistema nervoso central, a pessoa com hipertireoidismo frequentemente se queixa de cansaço constante; entretanto, devido aos efeitos excitatórios dos hormônios tireoidianos nas sinapses, o sono é dificultado. Ao contrário, a sonolência extrema é característica do hipotireoidismo, e o sono chega a durar de 12 a 14 horas por dia, em alguns casos.

Efeito em Outras Glândulas Endócrinas. A elevação do hormônio tireoidiano aumenta a secreção de várias outras glândulas endócrinas, mas também aumenta as necessidades teciduais pelos hormônios. Por exemplo, o aumento da secreção de tiroxina eleva o metabolismo da glicose em quase todo o organismo e, por isso, provoca elevação correspondente da necessidade de secreção de insulina pelo pâncreas. Além disso, o hormônio tireoidiano aumenta muitas atividades metabólicas relacionadas com a formação óssea e, como consequência, a necessidade de paratormônio. O hormônio tireoidiano também aumenta a inativação de glicocorticoides adrenais pelo fígado. Esse aumento da velocidade de inativação conduz à elevação, por *feedback*, da produção de hormônio adrenocorticotrópico pela hipófise anterior e, portanto, ao aumento da secreção de glicocorticoides pelas adrenais.

Efeito do Hormônio Tireoidiano na Função Sexual. Para que a função sexual seja normal, é necessária a secreção normal do hormônio tireoidiano. Em homens, a falta desse hormônio,

frequentemente, causa a perda da libido; entretanto, um grande excesso pode causar impotência.

Em algumas mulheres, a falta de hormônio tireoidiano, frequentemente, causa *menorragia* e *polimenorreia* — isto é, sangramento menstrual excessivo e frequente, respectivamente. Entretanto, estranhamente, em outras mulheres a ausência da tireoide pode causar ciclos menstruais irregulares e, ocasionalmente, até mesmo *amenorreia (ausência de sangramento menstrual)*.

Mulheres com hipotireoidismo, assim como ocorre em homens, podem ter grande redução da libido. Para confundir ainda mais o quadro, a *oligomenorreia*, que é uma grande redução no sangramento menstrual, é comum em mulheres com hipertireoidismo, ocasionalmente resultando em amenorreia.

Não é possível determinar qualquer função específica do hormônio tireoidiano sobre as gônadas; sua ação resulta, provavelmente, da combinação de efeitos metabólicos diretos nas gônadas e de efeitos excitatórios e inibitórios por *feedback* através dos hormônios da hipófise anterior que controlam as funções sexuais.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO HORMÔNIO TIREOIDIANO

Para manter níveis normais de atividade metabólica no organismo, uma quantidade exata de hormônio tireoidiano deve ser secretada a cada momento; para atingir esse nível ideal de secreção, mecanismos específicos de *feedback* operam por meio do hipotálamo e da hipófise anterior, para controlar a secreção tireoidiana. Esses mecanismos serão discutidos nas seções seguintes.

O TSH (DA GLÂNDULA HIPÓFISE ANTERIOR) AUMENTA A SECREÇÃO TIREOIDIANA

O TSH, também chamado *tireotropina*, é um hormônio da hipófise anterior, uma glicoproteína com peso molecular de 28.000, aproximadamente. Esse hormônio, também discutido no Capítulo 75, aumenta a secreção de tiroxina e tri-iodotironina pela tireoide. Seus efeitos específicos na tireoide são:

1. *Aumento da proteólise da tireoglobulina* já armazenada nos folículos, com resultante aumento da liberação dos hormônios tireoidianos para o sangue circulante e diminuição da própria substância folicular.
2. *Aumento da atividade da bomba de iodeto* que aumenta a "captação de iodeto" pelas células glandulares, às vezes elevando a proporção entre as concentrações intra e extracelular de iodeto na substância glandular para até oito vezes o normal.
3. *Aumento da iodização da tirosina* para formar os hormônios tireoidianos.
4. *Aumento do tamanho e da atividade secretora das células tireoidianas.*

5. *Aumento do número de células tireoidianas*, além da transformação de células cuboides em colunares e grande pregueamento do epitélio tireoidiano nos folículos.

Em resumo, o TSH aumenta todas as conhecidas atividades secretoras das células glandulares tireoidianas.

O efeito precoce mais importante, após a administração de TSH, é o início da proteólise da tireoglobulina, que provoca a liberação de tiroxina e tri-iodotironina no sangue, depois de 30 minutos. Os demais efeitos levam horas ou até mesmo dias e semanas para se desenvolver plenamente.

O Monofosfato Cíclico de Adenosina Medeia o Efeito Estimulador do TSH. A maior parte dos múltiplos e variados efeitos do TSH nas células tireoidianas resulta da ativação do sistema celular do "segundo mensageiro", *monofosfato adenosina cíclico* (AMPc).

O primeiro evento nessa ativação é a ligação do TSH a seus receptores específicos na superfície da membrana basal das células tireoidianas. Essa ligação ativa a *adenilil ciclase* na membrana, que aumenta a formação de AMPc no interior da célula. Finalmente, o AMPc atua como *segundo mensageiro*, ativando a proteinocinase, que provoca fosforilações múltiplas em toda a célula. O resultado é o aumento imediato da secreção de hormônios tireoidianos e o crescimento prolongado do próprio tecido glandular.

Esse método de controle da atividade das células tireoidianas é semelhante à função do AMPc como "segundo mensageiro" em muitos outros tecidos-alvo do organismo, como discutido no Capítulo 75.

A SECREÇÃO DE TSH PELA HIPÓFISE ANTERIOR É REGULADA PELO HORMÔNIO LIBERADOR DE TIREOTROPINA DO HIPOTÁLAMO

A secreção de TSH pela hipófise anterior é controlada pelo hormônio hipotalâmico, o *hormônio liberador de tireotropina* (TRH), secretado por terminações nervosas na eminência mediana do hipotálamo. A partir da eminência mediana, o TRH é transportado para a hipófise anterior pelo sangue portal hipotalâmico-hipofisário, descrito no Capítulo 75.

O TRH é um tripeptídeo amida — *piroglutamil-histidil--prolina amida*. O TRH afeta diretamente as células da hipófise anterior, elevando sua secreção de TSH. Quando o sistema portal sanguíneo do hipotálamo para a hipófise anterior é bloqueado, a secreção de TSH, pela hipófise anterior, fica bastante reduzida, mas não completamente.

O mecanismo molecular pelo qual o TRH provoca a produção de TSH pelas células secretoras da hipófise anterior consiste na ligação a receptores de TRH na membrana das células hipofisárias. Isso *ativa o sistema de segundo mensageiro da fosfolipase* no seu interior, produzindo grande quantidade

de fosfolipase C, o que é seguido por cascata de outros segundos mensageiros, incluindo íons cálcio e diacilglicerol, que, finalmente, provocam a liberação de TSH.

Efeitos do Frio e Outros Estímulos Neurogênicos na Secreção de TRH e TSH. Um dos estímulos mais bem conhecidos para o aumento da secreção de TRH pelo hipotálamo e, portanto, de TSH pela hipófise anterior é a exposição do animal ao frio. Esse efeito resulta, quase certamente, da excitação dos centros hipotalâmicos de controle da temperatura corporal. A exposição de ratos ao frio intenso durante muitas semanas aumenta, em alguns casos, a liberação de hormônios tireoidianos para mais de 100% e pode aumentar o metabolismo basal em até 50%. De fato, sabe-se que pessoas que se mudam para regiões árticas desenvolvem metabolismos basais 15% a 20% acima do normal.

Diversas reações emocionais também podem afetar a liberação de TRH e TSH e, assim, afetar indiretamente a secreção de hormônios tireoidianos. Agitação e ansiedade — condições que estimulam intensamente o sistema nervoso simpático — causam redução aguda da secreção de TSH, talvez porque esses estados aumentem o metabolismo e a temperatura corporal e, portanto, exercem efeito inverso sobre o centro de controle da temperatura.

Nenhum desses efeitos emocionais nem o efeito do frio são observados após o seccionamento do pedúnculo hipofisário, demonstrando que ambos os efeitos são mediados pelo hipotálamo.

EFEITO DE FEEDBACK DO HORMÔNIO TIREOIDIANO PARA REDUZIR A SECREÇÃO DE TSH PELA HIPÓFISE ANTERIOR

A elevação do hormônio tireoidiano nos líquidos corporais reduz a secreção de TSH pela hipófise anterior. Quando a secreção do hormônio tireoidiano eleva-se para 1,75 do normal, a secreção de TSH cai praticamente para zero. Quase todo esse efeito depressor por *feedback* ocorre até mesmo quando a hipófise anterior é separada do hipotálamo. Portanto, como mostrado na Figura 77-7, é provável que essa inibição ocorra, principalmente, por efeito direto do hormônio tireoidiano na própria hipófise anterior. Independentemente de onde se dá o controle por *feedback*, seu efeito consiste em manter uma concentração quase constante de hormônios tireoidianos nos líquidos corporais circulantes.

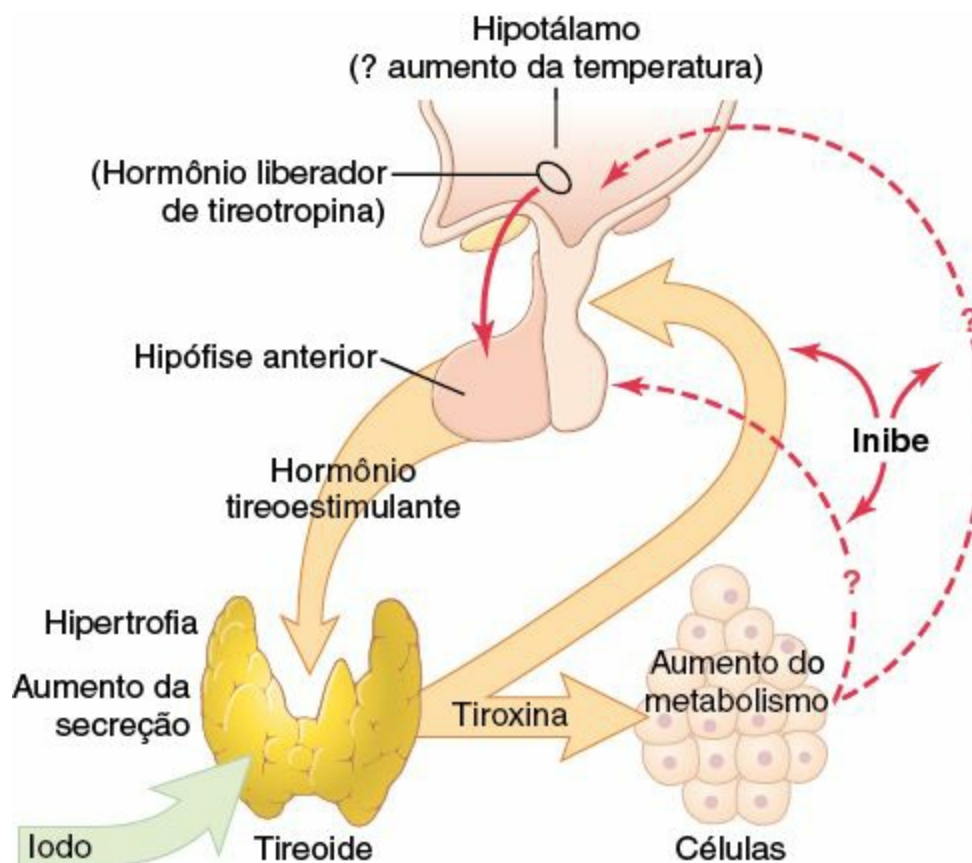



Figura 77-7. Regulação da secreção tireoidiana.

Substâncias Antitireoidianas Suprimem a Secreção Tireoidiana

As mais conhecidas drogas antitireoidianas são o *tiocianato*, o *propiltiouracil* e as altas concentrações de *iodetos inorgânicos*. Esses fármacos bloqueiam a secreção tireoidiana por diferentes mecanismos, que serão explicados a seguir.

Os Íons Tiocianato Reduzem a Captação de Iodeto. A mesma bomba ativa que transporta íons iodeto para dentro das células da tireoide também pode bombear íons tiocianato, perclorato e nitrato. Por isso, a administração de tiocianato (ou um dos outros íons), em concentração suficientemente alta, pode provocar a inibição competitiva do transporte de iodeto para a célula — isto é, a inibição do mecanismo de captação de iodo.

A menor disponibilidade de iodeto nas células glandulares não impede a formação de tireoglobulina; simplesmente, impede a tireoglobulina formada de ser iodada e, portanto, de formar os hormônios tireoidianos. Essa deficiência de hormônios tireoidianos, por sua vez, leva à maior secreção de TSH pela hipófise anterior, provocando o supercrescimento da tireoide, que, apesar disso, continua incapaz de formar quantidade adequada de hormônios. Sendo assim, o uso de tiocianatos e de alguns outros íons para bloquear a secreção tireoidiana pode levar ao desenvolvimento de tireoide muito aumentada, o que é chamado *bócio*.

O Propiltiouracil Reduz a Formação de Hormônio Tireoidiano. O propiltiouracil (juntamente com outros compostos semelhantes, tais como metimazol e carbimazol) impede a formação de hormônio tireoidiano a partir de iodeto e tirosina. Parte de seu mecanismo de ação consiste em bloquear a enzima peroxidase, necessária para a iodização da tirosina, e outra parte consiste em bloquear a conjugação de duas tirosinas iodadas para formar tiroxina ou tri-iodotironina.

O propiltiouracil, como o tiocianato, não impede a formação de tireoglobulina. A ausência de tiroxina e tri-iodotironina, na tireoglobulina, pode levar a grande aumento, por *feedback*, da secreção de TSH pela hipófise anterior, promovendo, assim, o crescimento do tecido glandular e a formação de bócio.

Altas Concentrações de Iodetos Reduzem a Atividade Tireoidiana e o Tamanho da Tireoide. Quando existe *alta concentração* de iodetos no sangue (100 vezes maior que o nível plasmático normal), a maior parte das

atividades da tireoide é reduzida, mas essa redução, frequentemente, dura apenas algumas semanas. O efeito consiste na diminuição da captação de iodeto, de modo que a iodização da tirosina, para a formação de hormônios tireoidianos, também se reduz. Efeito ainda mais importante, causado pela alta concentração de iodeto, é a paralisação da endocitose normal de coloide, a partir dos folículos, pelas células glandulares da tireoide. Como esse é o primeiro estágio da liberação dos hormônios tireoidianos a partir do coloide de armazenamento, ocorre interrupção quase imediata da secreção de hormônio tireoidiano para o sangue.

Como a alta concentração de iodeto reduz todas as fases da atividade tireoidiana, ela reduz, ligeiramente, o tamanho da tireoide e, principalmente, sua irrigação sanguínea, ao contrário dos efeitos causados pela maior parte dos demais agentes antitireoidianos. Por esse motivo, o iodeto é, frequentemente, administrado aos pacientes por 2 a 3 semanas, antes da remoção cirúrgica da tireoide, para reduzir o porte da cirurgia, em especial a intensidade do sangramento.

Doenças da Tireoide

Hipertireoidismo

A maioria dos efeitos do hipertireoidismo pode ser obviamente deduzida da discussão sobre os diversos efeitos fisiológicos do hormônio tireoidiano. Entretanto, alguns efeitos específicos devem ser mencionados, em especial os relacionados ao desenvolvimento, ao diagnóstico e ao tratamento do hipertireoidismo.

Causas do Hipertireoidismo (Bócio Tóxico, Tireotoxicose, Doença de Graves). Na maioria dos pacientes com hipertireoidismo, o tamanho da tireoide aumenta duas a três vezes acima do normal, com enorme hiperplasia e pregueamento do revestimento celular folicular para o interior dos folículos, de modo que o número de células aumenta muito. Além disso, cada célula aumenta sua secreção por muitas vezes; estudos de captação de iodo radioativo indicam que algumas das glândulas hiperplásicas secretam hormônio tireoidiano em quantidades 5 a 15 vezes maiores que o normal.

A *doença de Graves*, a forma mais comum de hipertireoidismo, é uma doença autoimune, na qual os anticorpos, chamados *imunoglobulinas estimulantes da tireoide* (TSIs), formam-se contra o receptor de TSH na glândula tireoide. Esses anticorpos se ligam ao mesmo receptor que liga o TSH e provoca a ativação contínua dos sistemas celulares do AMPc, com resultante desenvolvimento de hipertireoidismo. Os anticorpos TSI têm efeito estimulante prolongado na secreção da glândula tireoide, durando até 12 horas, em contraste com o curto tempo para o TSH, de pouco mais de 1 hora. O alto nível de secreção do hormônio tireoidiano, causado pelo TSI, por sua vez, suprime a formação de TSH pela hipófise anterior. Portanto, as concentrações de TSH ficam abaixo da normal (muitas vezes, essencialmente zero), em vez de aumentadas, em quase todos os pacientes com doença de Graves.

Os anticorpos causadores do hipertireoidismo decorrem, quase certamente, do desenvolvimento da autoimunidade contra o tecido tireoidiano. Presume-se que, em algum momento da história clínica da pessoa, foi liberado um excesso de antígenos pelas células tireoidianas, resultando na formação de anticorpos contra a tireoide.

Adenoma Tireoidiano. Ocasionalmente, o hipertireoidismo resulta de adenoma (tumor) localizado, que se desenvolve no tecido da tireoide e secreta grande quantidade de hormônio tireoidiano. Essa apresentação é diferente da forma mais comum de hipertireoidismo, pois, em geral, não está associada à evidência de doença autoimune. Enquanto o adenoma secreta grandes quantidades de hormônio tireoidiano, a função secretora de todo o restante da tireoide é quase totalmente inibida, porque o hormônio tireoidiano do adenoma suprime a produção de TSH pela hipófise.

Sintomas do Hipertireoidismo

Os sintomas do hipertireoidismo podem ser facilmente deduzidos pela discussão anterior sobre a fisiologia dos hormônios tireoidianos: (1) estado de alta excitabilidade; (2) intolerância ao calor; (3) redução da sudorese; (4)

perda de peso ligeira a extrema (às vezes, até 50 kg); (5) graus variáveis de diarreia; (6) fraqueza muscular; (7) nervosismo ou outros transtornos psíquicos; (8) fadiga extrema, acompanhada de insônia; e (9) tremor nas mãos.

Exoftalmia. A maior parte das pessoas com hipertireoidismo desenvolve algum grau de protrusão dos globos oculares, conforme mostrado na Figura 77-8. Essa condição é chamada *exoftalmia*. Um grau importante de exoftalmia ocorre em cerca de um terço dos pacientes com hipertireoidismo, e a condição, às vezes, torna-se tão grave, que a protrusão do globo ocular provoca estiramento do nervo óptico, suficiente para causar danos à visão. Com muito mais frequência, os olhos são lesados porque as pálpebras não se fecham completamente quando a pessoa pisca os olhos ou dorme. Como consequência, as superfícies epiteliais dos olhos ficam ressecadas, irritadas e frequentemente infectadas, resultando em ulceração da córnea.

A causa da protrusão ocular é o edema dos tecidos retro-orbitais e alterações degenerativas nos músculos extraoculares. Na maioria dos pacientes, encontram-se imunoglobulinas sanguíneas que reagem com os músculos oculares. Além disso, a concentração dessas imunoglobulinas é, em geral, maior em pacientes com altas concentrações de TSIs. Portanto, existem muitas razões para se acreditar que a exoftalmia, bem como o próprio hipertireoidismo, seja um processo autoimune. A exoftalmia, em geral, regride acentuadamente com o tratamento do hipertireoidismo.

Figura 77-8. Paciente com exoftalmia por hipertireoidismo. Note a protrusão dos olhos e a retração das pálpebras superiores. A taxa metabólica basal era de $^{+}40$. *(Cortesia do Dr. Leonard Posey.)*

Testes Diagnósticos para o Hipertireoidismo. Para o caso usual de hipertireoidismo, o exame diagnóstico mais preciso é a medição direta da concentração de tiroxina "livre" (e, às vezes, tri-iodotironina) no plasma, usando procedimentos apropriados de radioimunoensaio.

Os seguintes exames são ocasionalmente usados:

1. O metabolismo basal está, geralmente, aumentado de $^{+}30$ a $^{+}60$, no hipertireoidismo grave.
2. A concentração de TSH no plasma é medida por radioimunoensaio. No tipo habitual de tireotoxicose, a secreção de TSH pela hipófise anterior está tão completamente suprimida pela grande quantidade de tiroxina e tri-iodotironina circulantes, que o TSH plasmático é praticamente nulo.
3. A concentração de TSI é medida por radioimunoensaio. Essa concentração é, em geral, alta na tireotoxicose, porém baixa no adenoma tireoidiano.

Tratamento do Hipertireoidismo. O tratamento mais direto do hipertireoidismo é a remoção cirúrgica da maior parte da tireoide. Em geral, é preferível preparar o paciente para a remoção cirúrgica da glândula, antes da operação, por meio da administração de propiltiouracil, em geral por diversas semanas, até que o metabolismo basal do paciente tenha retornado ao normal. Então, é administrada uma alta concentração de iodeto, durante 1 a 2 semanas, imediatamente antes da operação, o que provoca a redução do tamanho e da irrigação sanguínea da glândula. Com o uso desses procedimentos pré-operatórios, a mortalidade cirúrgica é inferior a 1 em 1.000, enquanto que, antes do desenvolvimento de procedimentos modernos, a mortalidade era de 1 em 25.

Tratamento da Tireoide Hiperplásica com Iodo Radioativo. Oitenta a 90% de uma dose injetada de iodeto é absorvida pela tireoide hiperplásica tóxica, um dia após a injeção. Se essa dose injetada for radioativa, poderá destruir a maior parte das células secretoras da tireoide. Geralmente, 5 milicuries de iodo radioativo são administrados ao paciente, cuja condição é reavaliada várias semanas depois. Se o paciente ainda apresentar hipertireoidismo, doses adicionais são administradas, até que o estado normal da tireoide seja atingido.

Hipotireoidismo

Os efeitos do hipotireoidismo, em geral, são opostos aos do hipertireoidismo, mas alguns mecanismos fisiológicos são específicos dessa patologia. O hipotireoidismo, assim como o hipertireoidismo, é provavelmente iniciado por autoimunidade contra a tireoide (*doença de Hashimoto*), mas, nesse caso, é a imunidade que destrói a glândula, em vez de estimulá-la. A tireoide da maioria desses pacientes apresenta "tireoidite" autoimune, que significa inflamação da tireoide. A tireoidite causa deterioração progressiva e, por fim, fibrose da glândula, resultando em diminuição ou ausência da secreção do hormônio tireoidiano. Muitos outros tipos de hipotireoidismo podem ocorrer, frequentemente, associados ao aumento da glândula, chamado d *bócio*, tal como será descrito nas seções seguintes.

Bócio Coloide Endêmico Causado por Deficiência Dietética de Iodeto. O termo "bócio" significa um grande aumento da tireoide. Conforme ressaltado na discussão sobre o metabolismo do iodo, cerca de 50 miligramas de iodo *por ano* são necessários para a formação de quantidade adequada de hormônio tireoidiano. Em certas regiões do mundo, como nos Alpes Suíços, nos Andes e na região dos Grandes Lagos nos Estados Unidos, existe quantidade insuficiente de iodo no solo, de modo que os alimentos não possuem sequer essa minúscula quantidade. Portanto, nos tempos anteriores ao sal de cozinha iodado, muitas pessoas que viviam nessas áreas desenvolviam tireoides extremamente aumentadas, chamadas *bócios endêmicos*.

O mecanismo de desenvolvimento de grandes bócios endêmicos é o seguinte: a falta de iodo impede a produção tanto de tiroxina quanto de tri-iodotironina. Como resultado, não há hormônios disponíveis para inibir a produção de TSH pela hipófise anterior, que passa a secretar quantidade excessiva desse hormônio. O TSH, então, estimula as células tireoidianas a secretar grande quantidade de coloide de tireoglobulina nos folículos, e a glândula torna-se cada vez maior. Entretanto, devido à falta de iodo, a produção de tiroxina e tri-iodotironina não ocorre na molécula de tireoglobulina e, portanto, não causa a supressão normal da produção de TSH pela hipófise anterior. Os folículos adquirem um enorme tamanho, e a tireoide pode aumentar de 10 a 20 vezes.

Bócio Coloide Atóxico Idiopático. O aumento da tireoide, semelhante ao que acontece no bócio coloide endêmico, pode também ocorrer em pessoas que não apresentam deficiência de iodo. Essas glândulas aumentadas podem secretar quantidade normal de hormônios tireoidianos; entretanto, com mais frequência, sua secreção é reduzida, como no bócio coloide endêmico.

A causa exata do aumento da tireoide em pacientes com bócio coloide idiopático não é conhecida, mas a maioria desses pacientes apresenta sinais de tireoidite leve; portanto, tem sido sugerido que a tireoidite provoca ligeiro hipotireoidismo que, então, leva ao aumento da secreção de TSH e ao crescimento progressivo das porções não inflamadas da glândula. Essa teoria poderia explicar por que essas glândulas são, em geral, nodulares, com o crescimento de algumas porções da glândula, enquanto outras são destruídas pela tireoidite.

Em algumas pessoas com bócio coloide, a tireoide apresenta anormalidade no sistema enzimático necessário para a formação dos hormônios tireoidianos. Frequentemente, encontram-se as seguintes anormalidades:

1. *Deficiência do mecanismo de captação de iodeto*, na qual o iodeto não é bombeado adequadamente para as células tireoidianas.
2. *Deficiência do sistema peroxidase*, em que os iodetos não são oxidados para o estado de iodo.
3. *Deficiência da conjugação de tirosinas iodadas na molécula de tireoglobulina*, de modo que os hormônios tireoidianos finais não podem ser formados.
4. *Deficiência da enzima deiodinase*, que impede a recuperação do iodo das tirosinas iodadas que não são conjugadas para formar os hormônios tireoidianos (que representam cerca de dois terços do iodo), levando à deficiência de iodo.

Finalmente, alguns alimentos contêm *substâncias bociogênicas* com atividade antitireoidiana, semelhante ao propiltiouracil, levando ao aumento da tireoide, estimulado pelo TSH. Tais substâncias bociogênicas são encontradas especialmente em algumas variedades de nabo e repolho.

Características Fisiológicas do Hipotireoidismo. No hipotireoidismo causado por tireoidite, bócio coloide endêmico, bócio coloide idiopático, destruição da tireoide por radiação ou remoção cirúrgica da glândula, os efeitos fisiológicos são os mesmos. Eles incluem fadiga e sonolência extrema, provocando 12 a 14 horas de sono por dia, extrema lentidão muscular, redução da frequência cardíaca, do débito cardíaco e do volume sanguíneo, ocasionalmente aumento de peso, constipação, lentidão mental, insuficiência de muitas funções tróficas do organismo, evidenciada por redução do crescimento do cabelo e descamação da pele, desenvolvimento de rouquidão e, em casos graves, de aparência edematosa em todo o corpo, chamada mixedema.

Mixedema. O *mixedema* se desenvolve no indivíduo que tem ausência quase total da função do hormônio tireoidiano. A Figura 77-9apresenta um desses casos, demonstrando a flacidez sob os olhos e o inchaço da face. Nessa condição, por motivos não explicados, a quantidade muito elevada de ácido hialurônico e sulfato de condroitina, ligados a proteínas, forma um excesso de gel tecidual nos espaços intersticiais, aumentando a quantidade total do líquido intersticial. Como o líquido em excesso trata-se de um gel, é essencialmente imóvel, e o edema é deprimível.

Figura 77-9. Paciente com mixedema. *(Cortesia do Dr. Herbert Langford.)*

Aterosclerose no Hipotireoidismo. Como ressaltado antes, a falta de hormônio tireoidiano aumenta a concentração sanguínea de colesterol, devido à alteração do metabolismo dos lipídios e do colesterol e à redução de sua excreção hepática na bile. Geralmente, a elevação do colesterol sanguíneo está associada ao aumento da aterosclerose. Portanto, muitos pacientes com hipotireoidismo, particularmente os com mixedema, desenvolvem aterosclerose, que, por sua vez, resulta em doença vascular periférica, surdez e doença arterial coronariana, com consequente redução da expectativa de vida.

Testes Diagnósticos no Hipotireoidismo. Os exames já descritos para o diagnóstico do hipertireoidismo apresentam resultados opostos no hipotireoidismo. A concentração sanguínea de tiroxina livre é baixa. O metabolismo basal no mixedema varia entre −30 e −50, e a secreção de TSH pela hipófise anterior, quando se administra uma dose de TRH, fica, em geral, muito aumentada (exceto nos raros casos de hipotireoidismo causado por redução da resposta da hipófise ao TRH).

Tratamento do Hipotireoidismo. A Figura 77-4 mostra o efeito da tiroxina no metabolismo basal, demonstrando que a duração da ação do hormônio é, normalmente, maior que um mês. Consequentemente, é fácil manter um nível estável de atividade do hormônio tireoidiano no organismo pela ingestão oral de um ou mais comprimidos contendo tiroxina. Além disso, o tratamento adequado do paciente com hipotireoidismo resulta em normalidade tão completa, que pacientes, previamente mixedematosos, chegaram a viver até os 90 anos de

idade, após serem tratados por mais de 50 anos.

Cretinismo

O cretinismo é causado por hipotireoidismo extremo em fetos, bebês ou crianças. Essa condição se caracteriza, especialmente, pela deficiência do crescimento corporal e por retardo mental. O cretinismo resulta da ausência congênita da tireoide (*cretinismo congênito*), de sua incapacidade de produzir hormônio tireoidiano devido a defeito genético, ou da ausência de iodo na dieta (*cretinismo endêmico*).

Um neonato sem tireoide pode ter aparência e função normais, por ter recebido alguma quantidade (embora geralmente insuficiente) de hormônio tireoidiano materno, durante a vida uterina. Entretanto, algumas semanas após o nascimento, os movimentos do neonato passam a ser lentos, e o seu desenvolvimento físico e mental fica bastante retardado. O tratamento do neonato com cretinismo, em qualquer momento, com quantidades adequadas de iodo ou tiroxina, geralmente provoca a normalização do crescimento físico; entretanto, a menos que o cretinismo seja tratado a partir de algumas semanas após o nascimento, o desenvolvimento mental permanece retardado de forma permanente. Esse estado ocorre devido a retardo do crescimento, ramificação e mielinização das células neuronais do sistema nervoso central nesse momento crítico de desenvolvimento das capacidades mentais.

O crescimento esquelético da criança com cretinismo é caracteristicamente mais inibido que o do tecido mole. Como resultado dessa desproporcionalidade do crescimento, os tecidos moles apresentam probabilidade de crescer excessivamente, dando à criança uma aparência obesa, estrutura brevilínea e baixa estatura. Ocasionalmente, a língua se torna tão grande, em relação ao crescimento esquelético, que obstrui a deglutição e a respiração, induzindo uma respiração gutural característica, que, por vezes, sufoca a criança.

Bibliografia

Bianco AC: Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. Endocrinology 152:3306, 2011.

Brent GA: Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 358:2594, 2008.

Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.

Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142, 2012.

Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. Med Clin North Am 96:257, 2012.

De La Vieja A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 80:1083, 2000.

Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis. Lancet 379:1155, 2012.

Grais IM, Sowers JR: Thyroid and the heart. Am J Med 127:691, 2014.

Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism. Lancet 373:1930, 2009.

Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.

Kogai T, Brent GA: The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther 135:355, 2012.

Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.

Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 97:326, 2012.

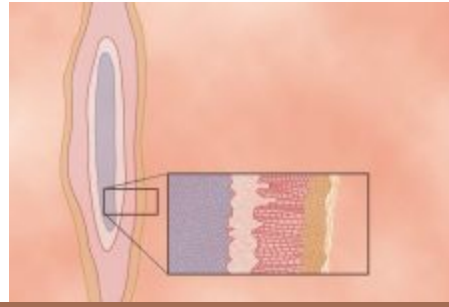
Ross DS: Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 364:542, 2011.

Sinha RA, Singh BK, Yen PM: Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. Trends Endocrinol Metab 25:538, 2014.

Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 82:473, 2002.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular

specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.
Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.
Zimmermann MB: Iodine deficiency. Endocr Rev 30:376, 2009.

CAPÍTULO 78

Hormônios Adrenocorticais

As duas *glândulas adrenais*, cada uma pesando aproximadamente 4 gramas, localizam-se nos polos superiores dos rins. Como mostrado na Figura 78-1, cada glândula é composta por duas partes distintas, a *medula adrenal* e o *córtex adrenal.* A medula, que consiste nos 20% centrais da glândula, é funcionalmente relacionada ao sistema nervoso simpático; ela secreta os hormônios *epinefrina* e *norepinefrina*, em resposta ao estímulo simpático. Por sua vez, esses hormônios causam praticamente os mesmos efeitos que a estimulação direta dos nervos simpáticos em todas as partes do corpo. Esses hormônios e seus efeitos estão discutidos, em detalhes, no Capítulo 61, em relação ao sistema nervoso simpático.

O córtex adrenal secreta um grupo inteiramente diferente de hormônios, chamados *corticosteroides*. Esses hormônios são sintetizados a partir do colesterol esteroide e apresentam fórmulas químicas semelhantes. Entretanto, pequenas diferenças em suas estruturas moleculares lhes conferem funções diferentes, mas muito importantes.

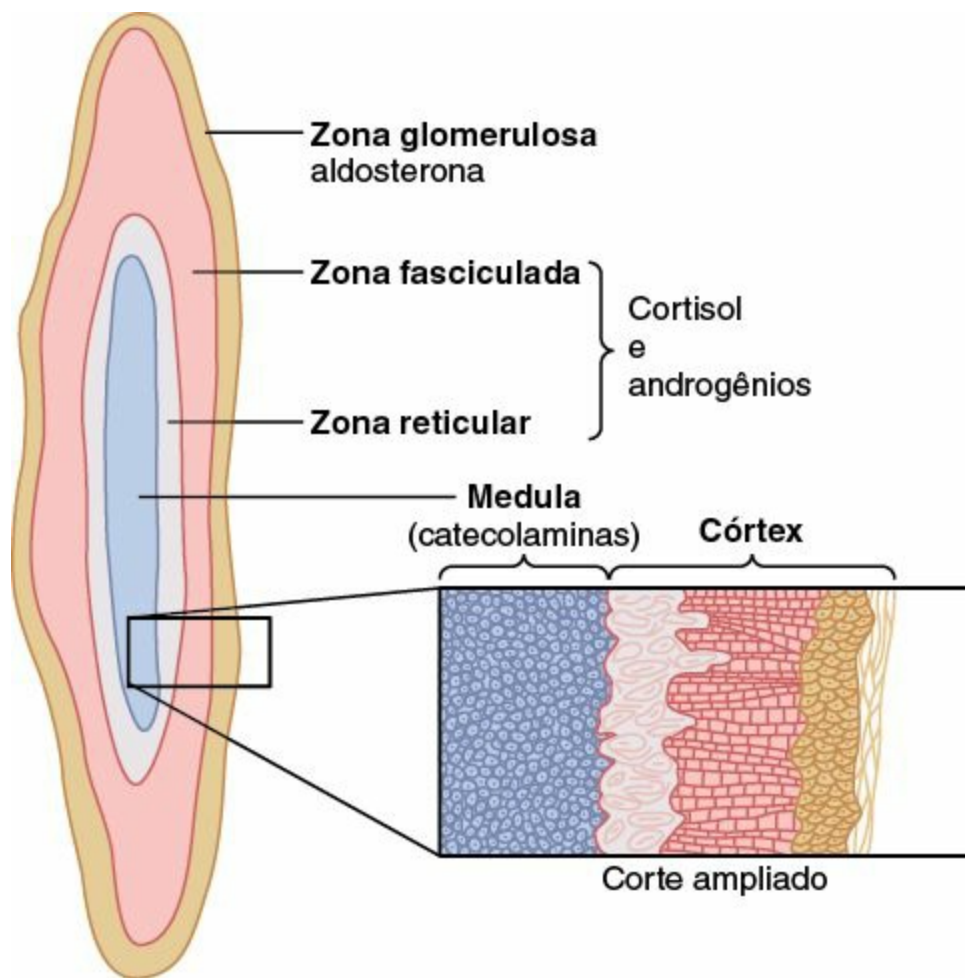



Figura 78-1. Secreção de hormônios adrenocorticais pelas diferentes zonas do córtex adrenal e secreção de catecolaminas pela medula.

CORTICOSTEROIDES: MINERALOCORTICOIDES, GLICOCORTICOIDES E androgênios

Os dois principais tipos de hormônios adrenocorticais, os *mineralocorticoides* e os *glicocorticoides*, são secretados pelo córtex adrenal. Além desses hormônios, são secretadas pequenas quantidades de hormônios sexuais, em especial *hormônios androgênicos,* que apresentam efeitos orgânicos iguais ao hormônio sexual masculino testosterona. Normalmente, têm pouca importância, embora, em certas anormalidades do córtex adrenal, possam ser secretados em enormes quantidades (o que será discutido mais adiante, no Capítulo), resultando em efeitos masculinizantes.

Os *mineralocorticoides* receberam este nome porque afetam, especificamente, os eletrólitos (os "minerais") dos líquidos extracelulares, sobretudo sódio e potássio. Os *glicocorticoides* têm este nome por seus importantes efeitos que aumentam a concentração sanguínea de glicose. Apresentam efeitos adicionais nos metabolismos proteico e lipídico que são tão importantes para a função corporal quanto seus efeitos no metabolismo dos carboidratos.

Mais de 30 esteroides foram isolados do córtex adrenal, mas dois deles apresentam excepcional importância para a função endócrina normal do corpo humano: a *aldosterona*, que é o principal mineralocorticoide, e o *cortisol*, o principal glicocorticoide.

SÍNTESE E SECREÇÃO DOS HORMÔNIOS ADRENOCORTICAIS

O CÓRTEX ADRENAL TEM TRÊS CAMADAS DISTINTAS

A Figura 78-1 mostra que o córtex adrenal é composto por três camadas relativamente distintas:

1. A *zona glomerulosa*, uma fina camada de células, localizada imediatamente abaixo da cápsula, constitui cerca de 15% do córtex adrenal. Essas células são as únicas, na glândula adrenal, capazes de secretar quantidade significativa de *aldosterona* porque contêm a enzima *aldosterona sintase*, que é necessária para sua síntese. A secreção dessas células é controlada, principalmente, pelas concentrações no líquido extracelular de *angiotensina II* e de *potássio*, os quais estimulam a secreção de aldosterona.
2. A *zona fasciculada*, a camada do meio e a mais ampla, constitui cerca de 75% do córtex adrenal e secreta os glicocorticoides *cortisol* e *corticosterona*, bem como pequenas quantidades de *androgênios* e *estrogênios adrenais*. A secreção dessas células é controlada, em grande parte, pelo eixo hipotalâmico-hipofisário por meio do *hormônio adrenocorticotrópico* (ACTH).
3. A *zona reticular*, a camada mais profunda do córtex, secreta os androgênios adrenais *desidroepiandrosterona* (DHEA) e *androstenediona*, bem como pequenas quantidades de estrogênios e alguns glicocorticoides. O ACTH regula a secreção dessas células, embora outros fatores, como o *hormônio estimulante do androgênio cortical*, liberado pela hipófise, também possam estar envolvidos. Os mecanismos de controle da produção adrenal de androgênios, entretanto, não são tão bem compreendidos quanto os dos glicocorticoides e mineralocorticoides.

As secreções de aldosterona e cortisol são reguladas por mecanismos independentes. Fatores como a angiotensina II, que aumentam especificamente a liberação de aldosterona e causam hipertrofia da zona glomerulosa, não exercem efeito em outras zonas. Da mesma forma, fatores como o ACTH, que aumentam a secreção de cortisol e androgênios adrenais e provocam hipertrofia da zona fasciculada e zona reticular, exercem efeito pequeno, ou nulo, na zona glomerulosa.

Os Hormônios Adrenocorticais São Esteroides Derivados do Colesterol. Todos os hormônios esteroides humanos, incluindo os produzidos pelo córtex adrenal, são sintetizados a partir do colesterol. Embora as células do córtex adrenal possam apresentar síntese, *de novo*, de pequenas quantidades de colesterol a partir do acetato, aproximadamente 80% do colesterol usado para a síntese dos esteroides é fornecido por lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no plasma circulante. As LDLs, com alta concentração de colesterol, difundem-se do plasma para o líquido intersticial e ligam-se a receptores específicos, contidos em estruturas chamadas *depressões revestidas* na membrana das células adrenocorticais. As depressões revestidas são, então, internalizadas por *endocitose*, formando vesículas, que, por fim, fundem-se com lisossomos celulares e liberam o colesterol que pode ser usado para sintetizar os hormônios esteroides adrenais.

O transporte do colesterol para as células adrenais é regulado por mecanismos de *feedback* que podem alterar, acentuadamente, a quantidade disponível para a síntese dos esteroides. Por exemplo, o ACTH, que estimula a síntese de esteroides adrenais, aumenta o número de receptores de LDL nas células adrenocorticais, bem como a atividade das enzimas que liberam o colesterol da LDL.

Uma vez que o colesterol entra na célula, é transportado para as mitocôndrias, onde é clivado pela enzima *colesterol desmolase*, formando *pregnenolona*; essa é a etapa limitante na formação de esteroides adrenais (Figura 78-2). Nas três zonas do córtex adrenal, esse estágio inicial da síntese de esteroide é estimulado pelos diferentes fatores que controlam a secreção dos principais produtos hormonais, aldosterona e cortisol. Por exemplo, tanto o ACTH, que estimula a secreção de cortisol, como a angiotensina II, que estimula a secreção de aldosterona, aumentam a conversão de colesterol para pregnenolona.

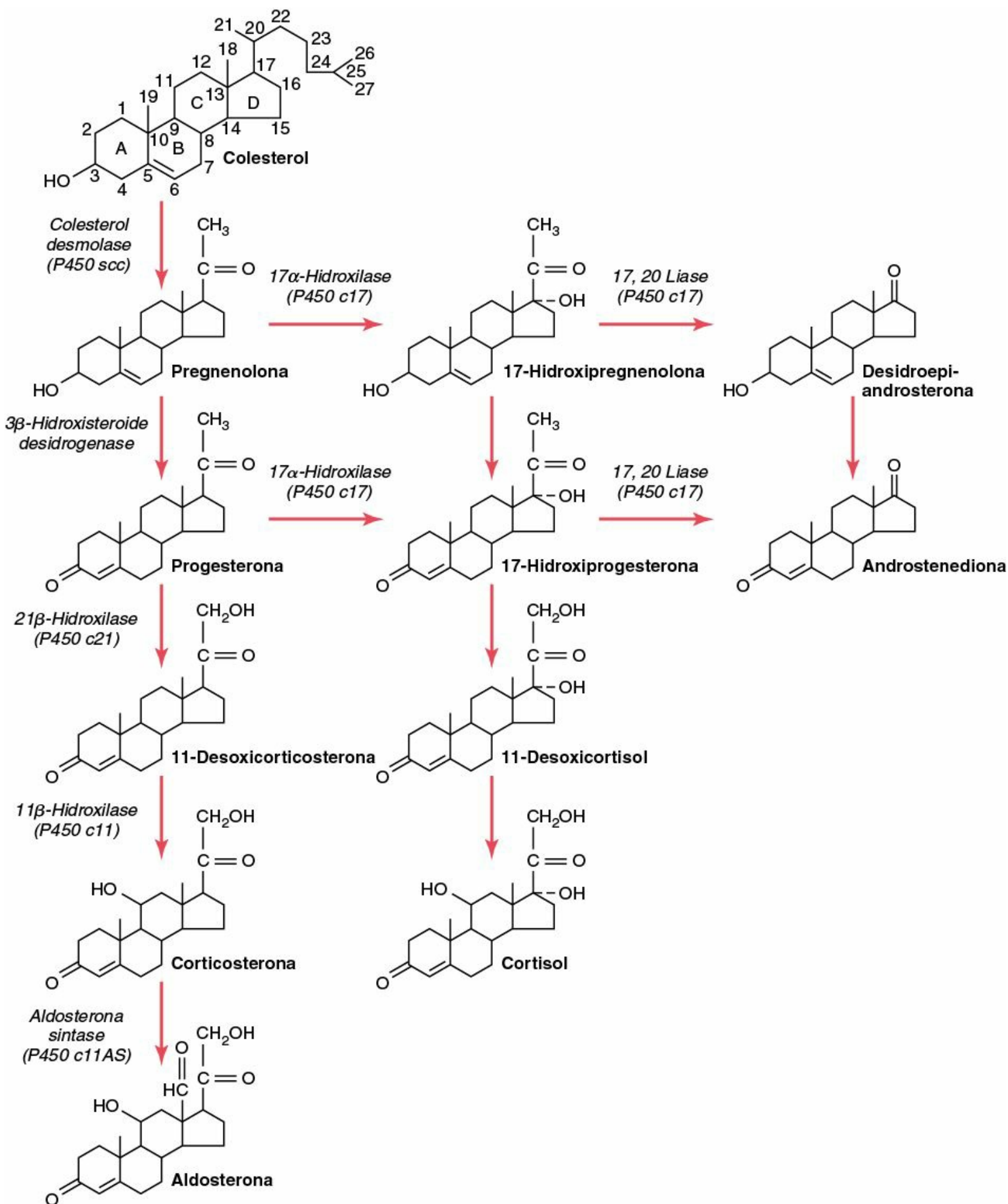



Figura 78-2. Vias de síntese de hormônios esteroides pelo córtex adrenal. As enzimas estão em itálico.

Vias de Síntese dos Esteroides Adrenais. A Figura 78-2 ilustra os principais estágios da formação dos

importantes produtos esteroides do córtex adrenal: aldosterona, cortisol e os androgênios. Praticamente, todos esses estágios ocorrem nas *mitocôndrias* e no *retículo endoplasmático*, e duas organelas celulares e alguns estágios ocorrem em outras organelas. Cada estágio é catalisado por um sistema enzimático específico. Uma alteração em uma só enzima, no esquema, pode causar a formação de tipos e proporções relativas muito diferentes de hormônios. Por exemplo, quantidades muito grandes de hormônios sexuais masculinizantes ou outros compostos esteroides, que, normalmente, não estão presentes no sangue, podem ser produzidas após a alteração de apenas uma das enzimas nessa via.

As fórmulas químicas da aldosterona e do cortisol, que são os principais hormônios mineralocorticoide e glicocorticoide, respectivamente, são mostradas na Figura 78-2. O cortisol tem um oxigênio cetônico no carbono de número 3 e é hidrolisado nos carbonos de números 11 e 21. O mineralocorticoide aldosterona tem um átomo de oxigênio ligado ao carbono de número 18.

Além de aldosterona e cortisol, outros esteroides com atividades mineralocorticoides ou glicocorticoides, ou ambas, são normalmente secretados em pequena quantidade pelo córtex adrenal. Diversos outros hormônios esteroides potentes, usualmente não formados nas adrenais, foram sintetizados e são usados em diferentes formas terapêuticas. Alguns dos mais importantes hormônios corticosteroides, incluindo os sintéticos, são os seguintes, conforme resumidos na Tabela 78-1.

Tabela 78-1 Hormônios Esteroides Adrenais em Adultos; Esteroides Sintéticos e suas Atividades Relativas Mineralocorticoide e Glicocorticoide

Esteroides	Concentração Plasmática Média (livre e ligada, mg/100 mL)	Quantidade Média Secretada (mg/24h)	Atividade Glicocorticoide	Atividade Mineralocorticoide
Esteroides Adrenais				
Cortisol	12	15	1,0	1,0
Corticosterona	0,4	3	0,3	15,0
Aldosterona	0,006	0,15	0,3	3.000
Desoxicorticosterona	0,006	0,2	0,2	100
Desidroepiandrosterona	175	20	—	—
Esteroides Sintéticos				
Cortisona	—	—	0,7	0,5
Prednisolona	—	—	4	0,8
Metilprednisona	—	—	5	—
Dexametasona	—	—	30	—
9a-fluorocortisol	—	—	10	125

As atividades glicocorticoide e mineralocorticoide dos esteroides são relativas ao cortisol, cuja atividade é de 1,0.

Mineralocorticoides

- Aldosterona (muito potente; responsável por cerca de 90% do total da atividade mineralocorticoide).
- Desoxicorticosterona (1/30 da potência da aldosterona, e secretada em quantidades muito pequenas).
- Corticosterona (fraca atividade mineralocorticoide).
- 9a-fluorocortisol (sintético; ligeiramente mais potente que a aldosterona).
- Cortisol (atividade mineralocorticoide muito fraca, mas secretado em grande quantidade).

• Cortisona (sintética, fraca atividade mineralocorticoide).

Glicocorticoides

• Cortisol (muito potente; responsável por aproximadamente 95% do total da atividade glicocorticoide).

• Corticosterona (responsável por volta de 4% do total da atividade glicocorticoide, mas muito menos potente que o cortisol).

• Cortisona (sintética, quase tão potente quanto o cortisol).

• Prednisona (sintética, quatro vezes mais potente que o cortisol).

• Metilprednisona (sintética, cinco vezes mais potente que o cortisol).

• Dexametasona (sintética, 30 vezes mais potente que o cortisol).

É evidente, por esta lista, que alguns desses hormônios e esteroides sintéticos apresentam tanto atividade glicocorticoide quanto mineralocorticoide. É especialmente significativo que o cortisol, nas condições normais, apresente alguma atividade mineralocorticoide, porque algumas síndromes de excesso de secreção de cortisol podem provocar efeitos mineralocorticoides significativos, junto com efeitos glicocorticoides muito mais potentes.

A intensa atividade glicocorticoide do hormônio sintético dexametasona, que, na prática, não tem atividade mineralocorticoide, faz com que seja um fármaco especialmente importante para o estímulo específico da atividade glicocorticoide.

Os Hormônios Adrenocorticais Ligam-se a Proteínas Plasmáticas. Aproximadamente 90% a 95% do cortisol plasmático liga-se a proteínas plasmáticas, especialmente uma globulina chamada *globulina ligadora de cortisol* ou *transcortina,* e, em menor quantidade, à albumina. Esse alto grau de ligação às proteínas plasmáticas reduz a velocidade de eliminação do cortisol do plasma; portanto, o cortisol apresenta uma meia-vida relativamente longa, de 60 a 90 minutos. Somente cerca de 60% da aldosterona circulante combina-se às proteínas plasmáticas, de modo que apenas cerca de 40% estão em forma livre; por isso, a aldosterona tem meia-vida relativamente curta em torno de 20 minutos. Esses hormônios são transportados pelos líquidos do compartimento extracelular na forma combinada e na forma livre.

A ligação dos esteroides adrenais às proteínas plasmáticas pode servir como reservatório para diminuir as rápidas flutuações nas concentrações de hormônios livres, como ocorreria, por exemplo, com o cortisol durante breves períodos de estresse e secreção episódica de ACTH. A função de reservatório também pode ajudar a garantir uma distribuição relativamente uniforme dos hormônios adrenais aos tecidos.

Os Hormônios Adrenocorticais São Metabolizados no Fígado. Os esteroides adrenais são degradados, principalmente, pelo fígado e conjugados, formando, especialmente, *ácido glicurônico* e, em menor quantidade, sulfatos. Essas substâncias são inativas, sem apresentar atividades mineralocorticoides ou glicocorticoides. Cerca de 25% desses conjugados são excretados na bile e, em seguida, nas fezes. Os conjugados restantes formados pelo fígado entram na circulação, mas não são ligados a proteínas plasmáticas, sendo muito solúveis no plasma e, portanto, rapidamente filtrados pelos rins e excretados na urina. Doenças hepáticas reduzem acentuadamente a inativação dos hormônios adrenocorticais, e doenças renais reduzem a excreção dos conjugados inativos.

A concentração normal de aldosterona no sangue é de aproximadamente 6 nanogramas (6 bilionésimos de grama) por 100 mililitros, e a secretora média é de cerca de 150 mg/dia (0,15 mg/dia). A concentração sanguínea de aldosterona, no entanto, depende muito de vários fatores, incluindo a ingestão de sódio e potássio.

A concentração média de cortisol no sangue é de 12 mg/100 mL, e sua intensidade secretora média é de 15 a 20 mg/dia. No entanto, a concentração de sangue e a secreção de cortisol flutuam ao longo do dia, aumentando no início da manhã e em declínio durante a noite, como será discutido adiante.

FUNÇÕES DOS MINERALOCORTICOIDES — ALDOSTERONA

A Deficiência de Mineralocorticoides Provoca Intensa Depleção Renal de Cloreto de Sódio e Hipercalemia. A perda total da secreção adrenocortical pode provocar a morte em 3 dias a 2 semanas, a menos que a pessoa receba reposição considerável de sal ou injeção de mineralocorticoides.

Sem os mineralocorticoides, a concentração de íons potássio, no líquido extracelular, eleva-se acentuadamente, sódio e cloreto são rapidamente eliminados do organismo, e os volumes totais do líquido extracelular e do sangue são muito reduzidos. Rapidamente se desenvolve redução do débito cardíaco, que evolui para um estado semelhante ao choque, seguido de morte. Toda essa sequência pode ser impedida pela administração de aldosterona ou algum outro mineralocorticoide. Portanto, diz-se que os mineralocorticoides são a parte aguda, "salvadora de vida", dos hormônios adrenocorticais. Contudo, os glicocorticoides são igualmente necessários, já que permitem que a pessoa resista aos efeitos destrutivos dos "estresses" físicos e mentais intermitentes durante a vida, como está discutido adiante neste Capítulo.

A Aldosterona É o Principal Mineralocorticoide Secretado pelas Adrenais. No ser humano, a aldosterona exerce cerca de 90% de toda a atividade mineralocorticoide das secreções adrenocorticais, mas o cortisol, o principal glicocorticoide secretado pelo córtex adrenal, também contribui significativamente para a atividade mineralocorticoide. A atividade mineralocorticoide da aldosterona é aproximadamente 3.000 vezes maior que a do cortisol, mas a concentração plasmática do cortisol é por volta de 2.000 vezes maior que a de aldosterona.

O cortisol também pode ligar-se a receptores de mineralocorticoides. Porém, as células do epitélio renal expressam a enzima 11b-hidroxiesteroide desidrogenase do tipo 2 (11b-HSD2), que tem ações que evitam que o cortisol ative os receptores mineralocorticoides. Uma ação da 11b-HSD2 consiste em converter o cortisol em cortisona, que não se liga tão avidamente aos receptores mineralocorticoides. Existem também evidências de que a 11b-HSD2 pode ter efeitos no estado redox (redução e oxidação) intracelular que evitam a ativação dos receptores mineralocorticoides pelo cortisol. Em pacientes com deficiência genética da atividade de 11b-HSD2, o cortisol pode ter efeitos mineralocorticoides substanciais. Essa condição é chamada *síndrome do excesso aparente de mineralocorticoide* (AME), porque o paciente tem, essencialmente, as mesmas alterações patofisiológicas de um paciente com excesso de secreção de aldosterona, exceto pelos níveis plasmáticos muito baixos de aldosterona no doente com AME. A ingestão de grandes quantidades de alcaçuz, que contém ácido glicirretínico, pode causar AME, devido à sua capacidade de bloquear a atividade enzimática da 11b-HSD2.

EFEITOS RENAIS E CIRCULATÓRIOS DA ALDOSTERONA

A Aldosterona Aumenta a Reabsorção Tubular Renal de Sódio e a Secreção de Potássio. Como descrito no Capítulo 28, a aldosterona aumenta a reabsorção de sódio e, simultaneamente, a secreção de potássio pelas células epiteliais tubulares renais, especialmente nas *células principais dos túbulos renais* e, em menor quantidade, nos túbulos distais e ductos coletores. Sendo assim, a aldosterona faz com que o sódio seja conservado no líquido extracelular, enquanto o potássio é excretado na urina.

Uma alta concentração de aldosterona no plasma pode reduzir, transitoriamente, a perda de sódio na urina para níveis muito baixos, como alguns poucos miliequivalentes por dia. Ao mesmo tempo, a perda urinária de potássio aumenta por muitas vezes. Portanto, o efeito final do excesso de aldosterona no plasma é o aumento da quantidade total de sódio e a redução da quantidade de potássio no líquido extracelular.

Ao contrário, a ausência total de secreção de aldosterona provoca a perda transitória de 10 a 20 gramas de sódio na urina por dia, uma quantidade semelhante de um décimo a um quinto de todo o sódio no organismo. Ao mesmo tempo, o potássio é rigorosamente conservado no líquido extracelular.

O Excesso de Aldosterona Aumenta o Volume do Líquido Extracelular e a Pressão Arterial, mas Apresenta Apenas Pequeno Efeito na Concentração Plasmática de Sódio. Embora a aldosterona provoque um potente efeito na redução da excreção renal de íon sódio, a concentração desse elemento no líquido extracelular, frequentemente, eleva-se apenas por alguns miliequivalentes. Isso acontece porque, quando o sódio é reabsorvido pelos túbulos, ocorre a absorção osmótica simultânea de quantidade quase equivalente de água. De igual modo, pequenos aumentos da concentração de sódio no líquido extracelular estimulam a sede e o aumento de ingestão hídrica, se houver disponibilidade de água, além de favorecer a secreção do hormônio antidiurético, que estimula a reabsorção de água pelos túbulos distais e coletores dos rins. Portanto, o volume do líquido extracelular aumenta tanto quanto a quantidade do sódio retido, sem grande alteração na concentração desse íon.

Embora a aldosterona seja um dos mais potentes hormônios retentores de sódio, a liberação excessiva desse hormônio provoca apenas retenção transitória de sódio. O aumento do volume do líquido extracelular mediado por aldosterona, que dure mais que 1 a 2 dias, leva também a aumento da pressão arterial, como explicado no Capítulo 19. A elevação da pressão arterial, então, aumenta a excreção renal de sódio e água, o que é chamado *natriurese de pressão* e de *diurese de pressão*, respectivamente. Assim, após o aumento do volume do líquido extracelular de 5% a 15% acima do normal, a pressão arterial também se eleva em 15 a 25 mmHg, o que normaliza o débito renal de

sódio e água, apesar do excesso de aldosterona (Figura 78-3).

Essa normalização da excreção de sódio e água pelos rins como um resultado de natriurese e diurese de pressão é chamada *escape de aldosterona.* Desse momento em diante, a incorporação de sódio e água pelo organismo é nula, e é mantido o equilíbrio entre a ingestão e a eliminação de sódio e água pelos rins, apesar do excesso contínuo de aldosterona. Ao mesmo tempo, entretanto, desenvolve-se a hipertensão, que se mantém enquanto a pessoa estiver exposta a altos níveis de aldosterona.

Ao contrário, quando a secreção de aldosterona é completamente interrompida, perde-se grande quantidade de sódio na urina, o que não apenas diminui a quantidade de cloreto de sódio no líquido extracelular, como também reduz o volume do líquido extracelular. O resultado é a desidratação extracelular grave e o baixo volume sanguíneo, levando ao *choque circulatório.* Sem tratamento, a morte, geralmente, ocorre poucos dias após a interrupção repentina da secreção de aldosterona pelas adrenais.

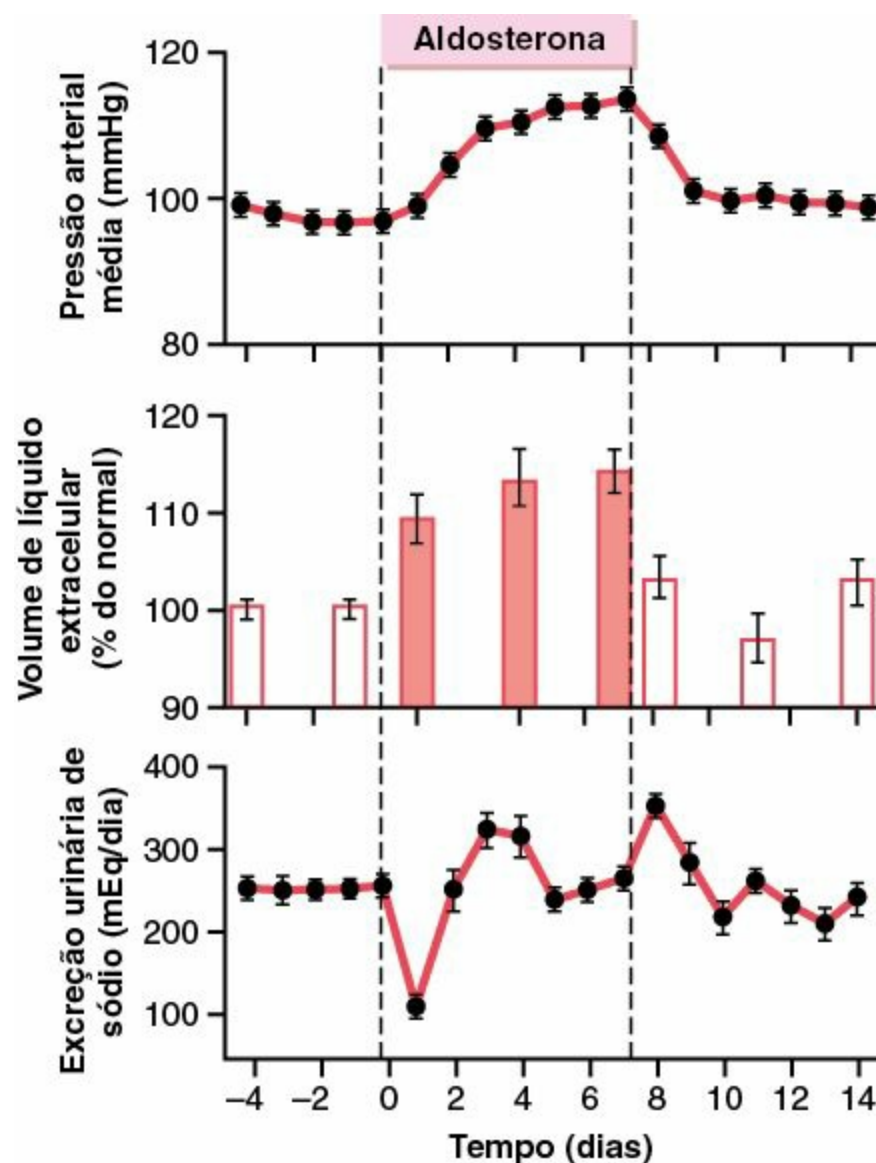



Figura 78-3. Efeito da infusão de aldosterona na pressão arterial, volume de líquido extracelular e excreção de sódio em cães. Embora a aldosterona tenha sido infundida em uma taxa que elevou as concentrações plasmáticas para cerca de 20

vezes o normal, note o "escape" da retenção de sódio no segundo dia de infusão à medida que a pressão arterial aumentou e a excreção urinária de sódio retornou ao normal. *(Dados de Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape". Hypertension 6[suppl I]:I183 192, 1984.)*

O Excesso de Aldosterona Provoca Hipocalemia e Fraqueza Muscular; a Deficiência de Aldosterona Provoca Hipercalemia e Toxicidade Cardíaca. O excesso de aldosterona não causa apenas perda de íons potássio do líquido extracelular na urina, mas também estimula o transporte de potássio do líquido extracelular para a maioria das células do organismo. Portanto, a secreção excessiva de aldosterona, como ocorre em alguns tipos de tumores adrenais, pode causar intensa redução da concentração plasmática de potássio, que, às vezes, altera-se do valor normal de 4,5 mEq/L para apenas 2 mEq/L. Essa condição é chamada *hipocalemia*. Quando a concentração do íon potássio cai abaixo da metade da normal, frequentemente ocorre fraqueza muscular grave. Essa fraqueza muscular é causada pela alteração da excitabilidade elétrica das membranas das fibras nervosas e musculares (Capítulo 5), impedindo a transmissão normal dos potenciais de ação.

Ao contrário, quando há deficiência de aldosterona, a concentração de íon potássio no líquido extracelular pode se elevar muito acima do normal. Quando essa elevação é de 60% a 100%, evidencia-se grave toxicidade cardíaca, incluindo diminuição da força de contração e desenvolvimento de arritmias, e concentrações progressivamente maiores de potássio levam, inevitavelmente, à insuficiência cardíaca.

O Excesso de Aldosterona Aumenta a Secreção Tubular de Íon Hidrogênio e Provoca Alcalose. A aldosterona não apenas provoca a secreção de potássio para os túbulos em troca da reabsorção de sódio pelas células principais dos túbulos renais, como também provoca a secreção de íons hidrogênio em troca por potássio nas *células intercaladas* dos túbulos corticais, como discutido nos Capítulos 28e 31. Isso diminui a concentração de íon hidrogênio no líquido extracelular, causando alcalose metabólica.

A ALDOSTERONA ESTIMULA O TRANSPORTE DE SÓDIO E POTÁSSIO NAS GLÂNDULAS SUDORÍPARAS E SALIVARES E NAS CÉLULAS EPITELIAIS INTESTINAIS

A aldosterona apresenta praticamente os mesmos efeitos nas glândulas sudoríparas e salivares como nos túbulos renais. Ambas as glândulas formam uma secreção primária que contém grande quantidade de cloreto de sódio; entretanto, boa parte desse sal, ao passar pelos ductos excretores, é reabsorvida, enquanto os íons potássio e o bicarbonato são secretados. A aldosterona aumenta muito a reabsorção de cloreto de sódio e a secreção de potássio pelos ductos. O efeito nas glândulas sudoríparas é importante para conservar o sal corporal em ambientes quentes, e o efeito nas glândulas salivares é necessário para conservar o sal, quando se perde grande quantidade de saliva.

A aldosterona também estimula intensamente a absorção intestinal de sódio, especialmente no cólon, o que impede a perda de sódio nas fezes. Ao contrário, na ausência de aldosterona, a absorção de sódio pode ser insuficiente, levando à incapacidade de absorver cloreto e outros ânions além da água. O cloreto de sódio e a água não absorvidos geram, então, diarreia, resultando em perda ainda maior de sal pelo organismo.

MECANISMO CELULAR DE AÇÃO DA ALDOSTERONA

Embora os efeitos gerais dos mineralocorticoides no organismo sejam conhecidos há muito tempo, os mecanismos moleculares das ações da aldosterona nas células tubulares, aumentando o transporte de sódio, ainda não são completamente compreendidos. Contudo, a sequência celular de eventos que levam ao aumento da reabsorção de sódio parece ser a seguinte.

Primeiro, devido à lipossolubilidade nas membranas celulares, a aldosterona se difunde facilmente para o interior das células epiteliais tubulares.

Segundo, no citoplasma dessas células, a aldosterona se combina a *receptores mineralocorticoides* (MR) proteicos citoplasmáticos muito específicos (Figura 78-4), que consistem em proteína com configuração terciária que só se combina à aldosterona ou a outros compostos muito semelhantes. Apesar de os receptores MR das células epiteliais do túbulo renal também terem alta afinidade com cortisol, a enzima 11b-HSD2 normalmente converte a maior parte do cortisol em cortisona, que não se liga prontamente aos receptores MR, como discutido antes.

Terceiro, o complexo aldosterona-receptor ou um produto desse complexo se difunde para o núcleo, onde pode passar por mais alterações, induzindo, finalmente, uma ou mais porções do DNA a formar um ou mais tipos de RNA mensageiro (mRNA), relacionados ao processo de transporte de sódio e potássio.

Quarto, o mRNA difunde-se de volta ao citoplasma, onde, agindo em conjunto com os ribossomos, provoca a formação de proteínas. As proteínas formadas são mistura de (1) uma ou mais enzimas; e (2) proteínas de transporte de membrana, que, agindo em conjunto, são necessárias para o transporte de sódio, potássio e hidrogênio, através da membrana celular (Figura 78-4). Uma das enzimas especialmente produzidas é a *adenosina trifosfatase de sódio-potássio*, que serve como a parte principal da bomba de troca de sódio e potássio nas *membranas basolaterais* das células tubulares renais. Outras proteínas, talvez igualmente importantes, são as *proteínas dos canais epiteliais de sódio* inseridos na *membrana luminal* das mesmas células tubulares que permitem a rápida difusão de íons sódio do lúmen tubular para o interior da célula; então, o íon sódio é bombeado para fora da célula pelas bombas de sódio-potássio, localizadas em suas membranas basolaterais.

Assim, a aldosterona não apresenta efeito imediato importante no transporte de sódio; ao contrário, esse efeito somente ocorre após a sequência de eventos que leva à formação de substâncias

intracelulares específicas necessárias para o transporte. Cerca de 30 minutos são necessários para a produção de novo RNA nas células e cerca de 45 minutos para que o transporte de sódio comece a aumentar; o efeito atinge o máximo somente após várias horas.

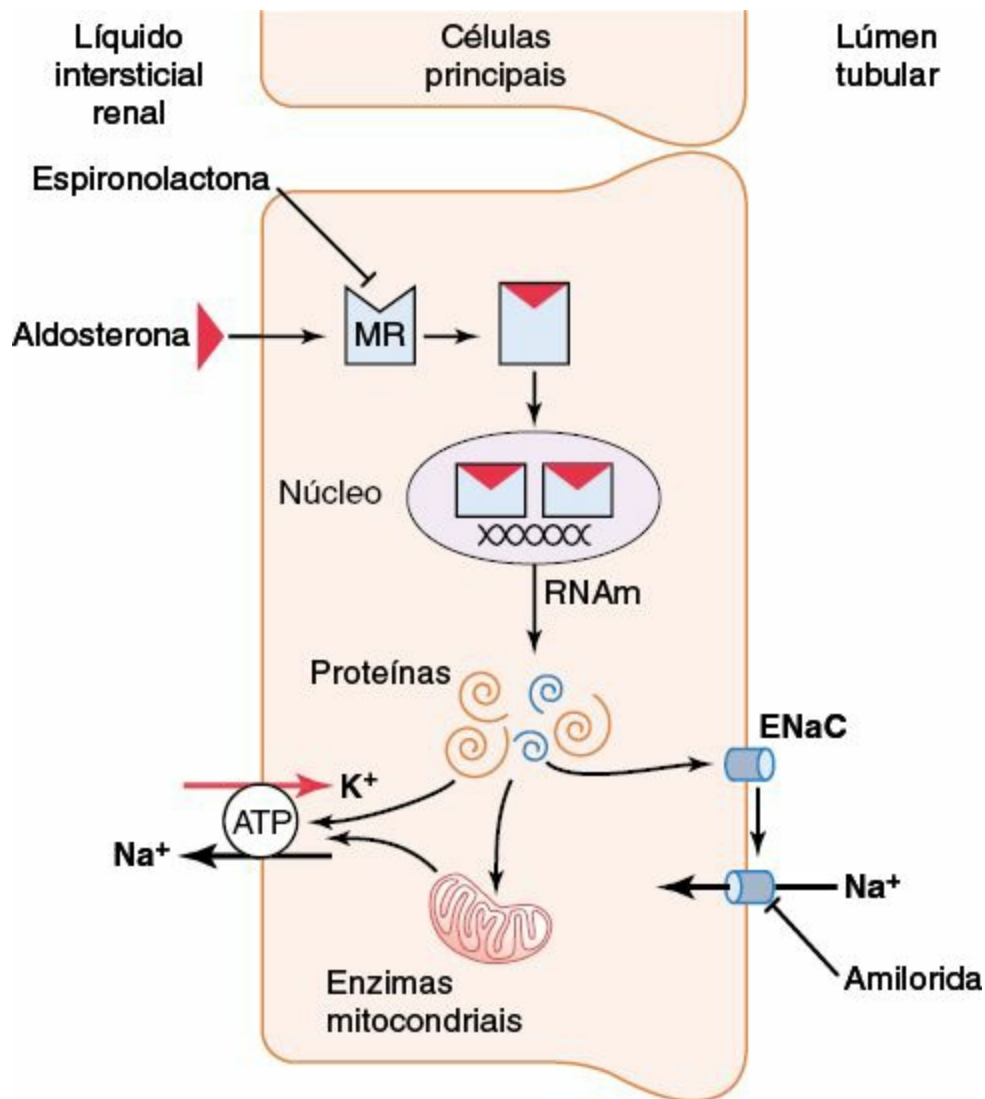



Figura 78-4. Vias de sinalização da célula epitelial responsiva à aldosterona. A ativação do receptor mineralocorticoide *(MR)* pela aldosterona pode ser antagonizada com espironolactona. A amilorida é um fármaco que pode ser usado para bloquear as proteínas do canal de sódio epitelial *(ENaC)*.

POSSÍVEIS AÇÕES NÃO GENÔMICAS DA ALDOSTERONA E OUTROS HORMÔNIOS ESTEROIDES

Alguns estudos sugerem que muitos esteroides, incluindo a aldosterona, não provocam apenas efeitos *genômicos* de desenvolvimento lento com latência de 45 a 60 minutos e que necessitam da transcrição e da síntese de novas proteínas, mas também mais efeitos *não genômicos* rápidos, que ocorrem em alguns segundos ou minutos.

Acredita-se que essas ações não genômicas sejam mediadas pela ligação de esteroides a receptores de membrana celular, conjugados a sistemas de segundo mensageiro, semelhantes aos usados para a transdução de sinal dos hormônios peptídicos. Por exemplo, demonstrou-se que a aldosterona

aumenta a formação de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) nas células musculares lisas vasculares e nas células epiteliais dos túbulos renais em menos de 2 minutos, período de tempo evidentemente muito curto para a transcrição gênica e a síntese de novas proteínas. Em outros tipos celulares, foi demonstrado que a aldosterona estimula rapidamente o sistema de segundo mensageiro do fosfatidilinositol. Contudo, a estrutura precisa dos receptores responsáveis pelos efeitos rápidos da aldosterona não foi determinada, e o significado fisiológico dessas ações não genômicas ainda não foi bem compreendido.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE ALDOSTERONA

A regulação da secreção de aldosterona está tão profundamente interligada à regulação das concentrações de eletrólitos no líquido extracelular, volume do líquido extracelular, volume sanguíneo, pressão arterial e muitos aspectos especiais da função renal, que é difícil discuti-la, independentemente de todos esses fatores. Esse assunto é apresentado, em mais detalhes, nos Capítulos 29 e 30, que indicamos ao leitor. Entretanto, é importante listar alguns dos aspectos mais relevantes do controle da secreção de aldosterona.

A regulação da secreção de aldosterona pelas células da zona glomerulosa é quase inteiramente independente da regulação do cortisol e dos androgênios pelas zonas fasciculada e reticular.

São conhecidos os seguintes quatro fatores que desempenham papéis essenciais na regulação da aldosterona:

1. A elevação da concentração de íons potássio no líquido extracelular *aumenta* muito a secreção de aldosterona.
2. A elevação da concentração de angiotensina II no líquido extracelular também *aumenta* acentuadamente a secreção de aldosterona.
3. A elevação da concentração de íons sódio no líquido extracelular *reduz muito pouco* a secreção de aldosterona.
4. O ACTH formado pela hipófise anterior é necessário para a secreção de aldosterona, mas tem pequeno efeito no controle da secreção.

Desses fatores, a *concentração de íons potássio* e o *sistema renina-angiotensina* são, evidentemente, os mais importantes na regulação da secreção de aldosterona. Uma pequena elevação percentual na concentração de íons potássio pode provocar um aumento de várias vezes na referida secreção. Da mesma forma, a ativação do sistema renina-angiotensina, geralmente em resposta ao menor fluxo sanguíneo renal ou à perda de sódio, pode aumentá-la em muitas vezes. Por sua vez, a aldosterona age nos rins (1) para auxiliá-los na excreção do excesso de íons potássio; e (2) para aumentar o volume sanguíneo e a pressão arterial, normalizando, assim, o nível de atividade do sistema renina-angiotensina. Esses mecanismos de controle por *feedback* são essenciais para a

manutenção da vida; indicamos novamente os Capítulos 28 e 30 para uma descrição mais completa de suas funções.

A Figura 78-5 mostra os efeitos na concentração plasmática de aldosterona, causados pelo bloqueio da formação de angiotensina II por inibidor da enzima conversora de angiotensina, após várias semanas de dieta com pouco sódio que aumenta a concentração plasmática de aldosterona. Note que o bloqueio da formação de angiotensina II reduz, acentuadamente, a concentração plasmática de aldosterona, sem alterar significativamente a concentração de cortisol; isso indica o importante papel da angiotensina II no estímulo da secreção de aldosterona, quando a ingestão de sódio e o volume do líquido extracelular são reduzidos.

Por outro lado, os efeitos da própria concentração de íons sódio e do ACTH no controle da secreção de aldosterona são, em geral, secundários. Contudo, uma redução de 10% a 20% da concentração de íons sódio no líquido extracelular, que ocorre em raras ocasiões, pode talvez aumentar a secreção de aldosterona em cerca de 50%. No caso do ACTH, até mesmo uma pequena quantidade desse hormônio, secretada pela hipófise anterior, é geralmente suficiente para permitir que as adrenais secretem qualquer quantidade necessária de aldosterona, mas a ausência total de ACTH pode reduzir, significativamente, essa secreção. Portanto, o ACTH parece desempenhar um papel “permissivo” na regulação da secreção de aldosterona.

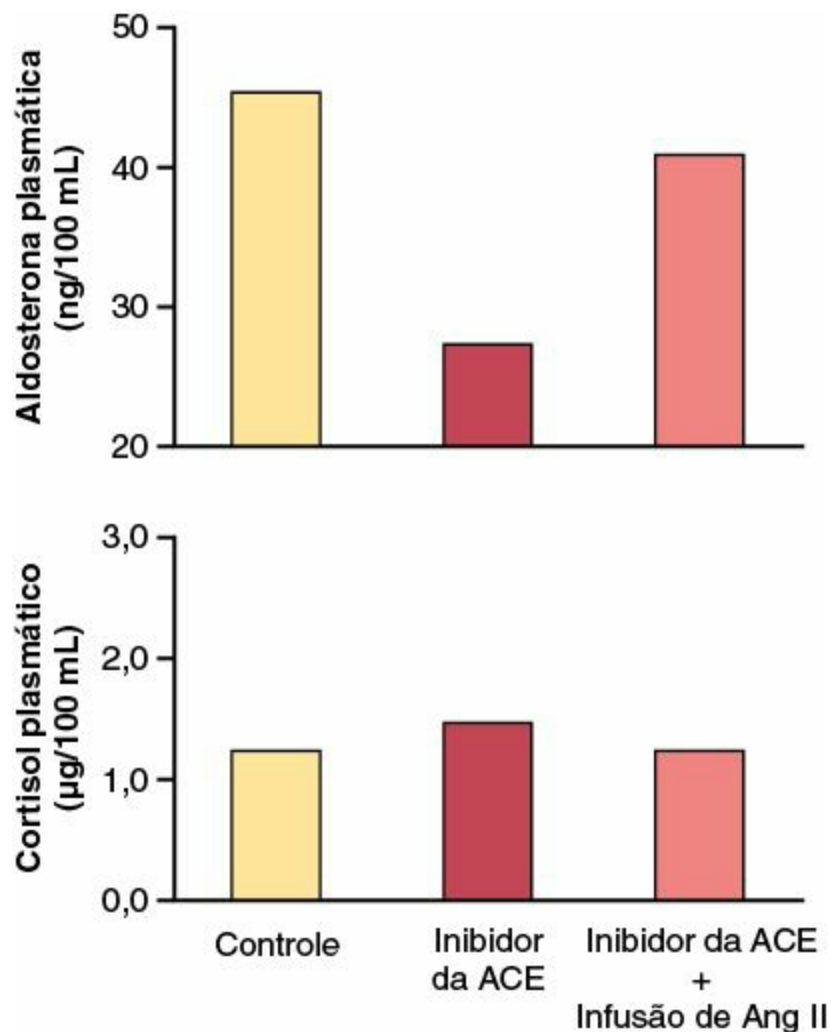



Figura 78-5. Efeitos do tratamento de cães depletados de sódio com um inibidor da enzima conversora de angiotensina II (*ACE*) durante sete dias para bloquear a formação de angiotensina II (*Ang II*) e da infusão de Ang II exógena para restaurar seus níveis plasmáticos após a inibição da ACE. Note que o bloqueio da formação de Ang II reduziu a concentração plasmática de aldosterona, mas teve um pequeno efeito no cortisol, demonstrando o importante papel de Ang II no estímulo à secreção de aldosterona durante a depleção de sódio. *(Dados de Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)*

FUNÇÕES DOS GLICOCORTICOIDES

Embora os mineralocorticoides possam salvar a vida de um animal agudamente adrenalectomizado, a fisiologia do animal ainda estará muito longe do normal. Na realidade, os sistemas metabólicos do animal de utilização de proteínas, carboidratos e lipídios permanecem muito alterados. Além disso, o animal não resiste a diferentes tipos de estresse físico ou até mesmo mental, e doenças leves, como infecções do trato respiratório, poderão levá-lo à morte. Dessa forma, os glicocorticoides têm funções tão importantes para a manutenção da vida prolongada do animal quanto as dos mineralocorticoides. Essas funções serão explicadas nas seções seguintes.

Pelo menos 95% da atividade glicocorticoide das secreções adrenocorticais resulta da secreção de *cortisol*, também chamado *hidrocortisona*. Além disso, uma pequena, mas significativa, quantidade de atividade glicocorticoide é produzida pela *corticosterona*.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DE CARBOIDRATOS

Estímulo da Gliconeogênese. O efeito metabólico mais bem conhecido do cortisol e de outros glicocorticoides é sua capacidade de estimular a gliconeogênese (*i. e.*, a formação de carboidratos a partir de proteínas e algumas outras substâncias) pelo fígado, cuja atividade, frequentemente, aumenta de 6 a 10 vezes. Esse aumento do ritmo da gliconeogênese resulta, principalmente, dos efeitos diretos do cortisol no fígado, bem como da antagonização dos efeitos da insulina.

1. *O cortisol aumenta as enzimas necessárias para a conversão de aminoácidos em glicose pelas células hepáticas.* Isso resulta do efeito dos glicocorticoides na ativação da transcrição de DNA nos núcleos das células hepáticas, ação semelhante à da aldosterona nas células tubulares renais, com a formação de mRNA, que, por sua vez, geram o conjunto de enzimas necessárias para a gliconeogênese.
2. *O cortisol provoca a mobilização de aminoácidos a partir dos tecidos extra-hepáticos, principalmente dos músculos.* Como resultado, mais aminoácidos são disponibilizados no plasma para entrar no processo de gliconeogênese pelo fígado e, assim, promover a formação de glicose.
3. *O cortisol antagoniza os efeitos da insulina para inibir a gliconeogênese no fígado*. Tal como discutido no Capítulo 79, a insulina estimula a síntese de glicogênio no fígado e inibe as enzimas envolvidas na produção de glicose pelo fígado. O efeito global do cortisol é o aumento na

produção de glicose pelo fígado.

A elevação acentuada das reservas de glicogênio nas células hepáticas, que acompanha o aumento da gliconeogênese, potencializa os efeitos de outros hormônios glicolíticos, tais como epinefrina e glucagon, para mobilizer a glicose em momentos de necessidade, como entre as refeições.

Redução da Utilização Celular de Glicose. O cortisol também provoca redução moderada da utilização de glicose pela maior parte das células do organismo. Embora a causa exata dessa redução não seja conhecida, um efeito importante do cortisol é a diminuição da translocação dos transportadores de glicose *GLUT 4* para a membrana celular, em especial nas células do músculo esquelético, o que conduz à *resistência à insulina*. Os glicocorticoides também podem deprimir a expressão e a fosforilação de outras cascatas de sinalização que influenciam a utilização de glicose, direta ou indiretamente, ao afetar o metabolismo das proteínas e dos lipídios. Por exemplo, os glicocorticoides têm sido implicados na redução da expressão do substrato do receptor de insulina 1 e fosfatidilinositol 3 cinase, ambos os quais estão envolvidos na mediação das ações de insulina, bem como na oxidação de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADH) para a formação de NAD^+. Como é necessária a oxidação de NADH para permitir a glicólise, esse efeito também contribui para a redução da utilização de glicose pelas células.

Elevação da Concentração Sanguínea de Glicose e "Diabetes Adrenal". Tanto o aumento da gliconeogênese quanto a redução moderada da velocidade de utilização da glicose pelas células provocam a elevação da concentração sanguínea de glicose. Essa elevação, por sua vez, estimula a secreção de insulina. Os maiores níveis plasmáticos de insulina, entretanto, não são tão efetivos na manutenção da glicose plasmática como em condições normais. Pelos motivos discutidos anteriormente, os altos níveis de glicocorticoides reduzem a sensibilidade de muitos tecidos, especialmente do músculo esquelético e tecido adiposo, aos efeitos estimulantes da insulina na captação e utilização da glicose. Além dos possíveis efeitos diretos do cortisol na expressão dos transportadores de glicose e nas enzimas envolvidas na regulação da glicose, os altos níveis de ácidos graxos, causados pelo efeito dos glicocorticoides na mobilização de lipídios a partir dos depósitos de gordura, podem prejudicar as ações da insulina nos tecidos. Dessa maneira, o excesso da secreção de glicocorticoides pode produzir distúrbios no metabolismo de carboidratos muito semelhantes aos notados em pacientes com níveis excessivos de hormônio do crescimento.

Em alguns casos, o aumento da concentração sanguínea de glicose é tão grande (50% ou mais acima do normal), que a condição é chamada *diabetes adrenal*. A administração de insulina reduz apenas moderadamente a concentração sanguínea de glicose no diabetes adrenal — muito menos que no diabetes pancreático — porque os tecidos ficam resistentes aos efeitos da insulina.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DE PROTEÍNAS

Redução das Proteínas Celulares. Um dos principais efeitos do cortisol nos sistemas metabólicos do organismo é a redução dos depósitos de proteínas em, praticamente, todas as células corporais, exceto no fígado. Essa redução é causada tanto pela diminuição da síntese de proteínas como pelo aumento do catabolismo das proteínas já presentes nas células. Ambos os efeitos podem resultar, parcialmente, da redução do transporte de aminoácidos para os tecidos extra-hepáticos, como discutido antes; entretanto, essa não é, provavelmente, a principal causa, porque o cortisol também reduz a formação de RNA e a subsequente síntese proteica em muitos tecidos extra-hepáticos, especialmente nos músculos e tecidos linfoides.

Na presença de grande excesso de cortisol, os músculos podem ficar tão fracos, que o indivíduo não consegue se levantar da posição agachada. Além disso, as funções imunológicas dos tecidos linfoides podem ser reduzidas até apenas uma fração do normal.

O Cortisol Aumenta as Concentrações Plasmáticas e Hepáticas de Proteínas. Ao mesmo tempo em que os efeitos dos glicocorticoides reduzem as proteínas nas demais partes do corpo, as proteínas hepáticas são aumentadas. Além disso, as proteínas plasmáticas (produzidas pelo fígado e, então, liberadas para a circulação) também se elevam. Esses aumentos são exceções à depleção de proteínas que ocorre em todas as demais partes do corpo. Acredita-se que essa diferença resulte de possível efeito do cortisol para estimular o transporte de aminoácidos para as células hepáticas (mas não para a maioria das outras células) e a produção de enzimas hepáticas necessárias para a síntese proteica.

Aumento dos Aminoácidos Sanguíneos, Redução do Transporte de Aminoácidos para as Células Extra-hepáticas e Elevação do Transporte para Células Hepáticas. Estudos em tecidos isolados demonstraram que o cortisol reduz o transporte de aminoácidos para as células musculares e, talvez, para outras células extra-hepáticas.

O transporte reduzido de aminoácidos para as células extra-hepáticas diminui suas concentrações intracelulares e, consequentemente, a síntese proteica. Entretanto, o catabolismo proteico nas células continua a liberar aminoácidos que se difundem para fora das células, aumentando a concentração plasmática de aminoácidos. Portanto, o *cortisol mobiliza aminoácidos nos tecidos não hepáticos* e, dessa forma, reduz as reservas teciduais de proteínas.

Uma maior concentração plasmática de aminoácidos e seu transporte aumentado para as células hepáticas pelo cortisol também poderiam ser responsáveis pela utilização melhorada de aminoácidos pelo fígado, causando efeitos como (1) maior desaminação de aminoácidos pelo fígado; (2) aumento da síntese proteica no fígado; (3) formação maior de proteínas plasmáticas pelo fígado; e (4) aumento da conversão de aminoácidos em glicose — isto é, da gliconeogênese. Assim, é possível

que muitos dos efeitos do cortisol nos sistemas metabólicos do organismo resultem, principalmente, de sua capacidade de mobilizar aminoácidos dos tecidos periféricos, ao mesmo tempo em que aumenta as enzimas necessárias para os efeitos hepáticos.

EFEITOS DO CORTISOL NO METABOLISMO DA GORDURA

Mobilização de Ácidos Graxos. Quase da mesma maneira como promove a mobilização de aminoácidos dos músculos, o cortisol mobiliza os ácidos graxos do tecido adiposo. Essa mobilização eleva a concentração de ácidos graxos livres no plasma, o que também aumenta sua utilização para a geração de energia. O cortisol também parece exercer efeito direto no aumento da oxidação de ácidos graxos nas células.

O mecanismo pelo qual o cortisol promove a mobilização de ácidos graxos não é completamente compreendido. Entretanto, parte do efeito, provavelmente, resulta do transporte menor de glicose para as células adiposas. Lembre-se que o a-glicerofosfato derivado da glicose é necessário para a deposição e manutenção de triglicerídeos nessas células. Em sua ausência, as células adiposas começam a liberar ácidos graxos.

A elevada mobilização de gorduras pelo cortisol, combinada à maior oxidação de ácidos graxos nas células, contribui para que os sistemas metabólicos celulares deixem de utilizar glicose para a geração de energia e passem a utilizar ácidos graxos em momentos de jejum ou outros estresses. Esse mecanismo do cortisol, entretanto, precisa de muitas horas para ficar plenamente funcional — seu resultado não é tão rápido nem tão potente quanto o efeito semelhante provocado por diminuição da insulina, como discutido no Capítulo 79. Contudo, o amplo uso de ácidos graxos para a geração metabólica de energia é fator importante para a conservação, em longo prazo, da glicose e do glicogênio corporais.

O Excesso de Cortisol Causa Obesidade. Apesar de o cortisol poder provocar um grau moderado de mobilização de ácidos graxos do tecido adiposo, em muitas pessoas com excesso de secreção de cortisol se desenvolve um tipo peculiar de obesidade, com deposição excessiva de gordura no tórax e na cabeça, gerando sinais clínicos chamados "giba de búfalo" e "face em lua cheia". Embora sua causa seja desconhecida, foi sugerido que essa obesidade resulta do estímulo excessivo à ingestão alimentar, de modo que a gordura seja gerada em alguns tecidos mais rapidamente do que é mobilizada e oxidada.

O CORTISOL É IMPORTANTE NA RESISTÊNCIA AO ESTRESSE E À INFLAMAÇÃO

Praticamente, qualquer tipo de estresse físico ou neurogênico provoca aumento imediato e acentuado

da secreção de ACTH pela hipófise anterior, seguido, minutos depois, por grande aumento da secreção adrenocortical de cortisol. Isso é demonstrado, dramaticamente, pelo experimento apresentado na Figura 78-6, em que a formação e a secreção de corticosteroides aumentaram em seis vezes em um rato, dentro de 4 a 20 minutos, após a fratura dos ossos de ambas as pernas.

Na lista a seguir, detalham-se alguns dos diferentes tipos de estresse que aumentam a liberação de cortisol:

1. Trauma.
2. Infecção.
3. Calor ou frio intensos.
4. Injeção de norepinefrina e outros fármacos simpatomiméticos.
5. Cirurgia.
6. Injeção de substâncias necrosantes sob a pele.
7. Restrição dos movimentos do animal.
8. Doenças debilitantes.

Embora a secreção de cortisol, frequentemente, aumente muito em situações de estresse, não sabemos por que isso representa benefício significativo para o animal. Uma possibilidade é que os glicocorticoides causam rápida mobilização de aminoácidos e gorduras a partir de suas reservas celulares, tornando-os disponíveis para a geração de energia e para a síntese de novos compostos, incluindo a glicose, necessários aos diferentes tecidos do organismo. De fato, demonstrou-se, em algumas situações, que tecidos lesados, momentaneamente depletados de proteínas, podem usar os recentes aminoácidos disponíveis para formar novas proteínas, que são essenciais para a vida celular. Além disso, os aminoácidos são, talvez, utilizados para sintetizar outras substâncias intracelulares essenciais, tais como purinas, pirimidinas e fosfato de creatina, necessárias à manutenção da vida celular e à produção de novas células.

Entretanto, isso é mera suposição. Essas hipóteses são corroboradas apenas pelo fato de que o cortisol, em geral, não mobiliza as proteínas funcionais básicas das células, tais como as proteínas musculares contráteis e as proteínas de neurônios, até que praticamente todas as demais proteínas tenham sido liberadas. Esse efeito preferencial do cortisol na mobilização das proteínas lábeis poderia disponibilizar aminoácidos para as células que precisam sintetizar substâncias necessárias à vida.

Efeitos Anti-inflamatórios dos Altos Níveis de Cortisol

Quando os tecidos são lesados por trauma, infecção bacteriana ou outros fatores, quase sempre ficam “inflamados”. Em algumas condições, como na artrite reumatoide, a inflamação é mais lesiva que o próprio trauma ou a doença. A administração de grande quantidade de cortisol, geralmente, pode

bloquear essa inflamação ou até mesmo reverter seus efeitos, uma vez iniciada. Antes de tentar explicar o modo como o cortisol bloqueia a inflamação, vamos revisar os estágios básicos do processo inflamatório, discutidos, em mais detalhes, no Capítulo 34.

A inflamação tem cinco estágios principais: (1) liberação por células de tecidos lesados de substâncias químicas que ativam o processo inflamatório, histamina, bradicinina, enzimas proteolíticas, prostaglandinas e leucotrienos; (2) aumento do fluxo sanguíneo na área inflamada, causado por alguns dos produtos liberados pelos tecidos, que é chamado *eritema*; (3) extravasamento de grande quantidade de plasma quase puro dos capilares para as áreas lesadas, devido ao aumento da permeabilidade capilar, seguido pela coagulação do líquido tecidual, provocando, assim, *edema não deprimível*; (4) infiltração da área por leucócitos; e (5), após dias ou semanas, o crescimento de tecido fibroso que, frequentemente, contribui para o processo regenerativo.

Quando uma grande quantidade de cortisol é secretada ou injetada na pessoa, o glicocorticoide exerce dois *efeitos anti-inflamatórios básicos*: (1) o bloqueio dos estágios iniciais do processo inflamatório, antes mesmo do início da inflamação considerável; ou (2), se a inflamação já se iniciou, a rápida resolução da inflamação e o aumento da velocidade da regeneração. Esses efeitos serão explicados nas seções seguintes.

O Cortisol Impede o Desenvolvimento da Inflamação por Estabilizar os Lisossomos e por Outros Efeitos. O cortisol apresenta os seguintes efeitos na prevenção da inflamação:

1. *O cortisol estabiliza as membranas dos lisossomos.* Essa estabilização é um dos mais importantes efeitos anti-inflamatórios porque torna muito mais difícil a ruptura das membranas dos lisossomos intracelulares. Portanto, a maior parte das enzimas proteolíticas liberadas por células lesadas que provocam inflamação, principalmente armazenadas nos lisossomos, é liberada em quantidades muito reduzidas.
2. *O cortisol reduz a permeabilidade dos capilares*, provavelmente como efeito secundário da redução da liberação de enzimas proteolíticas. Essa redução da permeabilidade impede a perda de plasma para os tecidos.
3. *O cortisol reduz a migração de leucócitos para a área inflamada e a fagocitose das células lesadas.* Esses efeitos resultam provavelmente do fato de o cortisol diminuir a formação de prostaglandinas e leucotrienos que aumentariam a vasodilatação, a permeabilidade capilar e a mobilidade dos leucócitos.
4. *O cortisol suprime o sistema imunológico, reduzindo acentuadamente a reprodução de linfócitos.* Os linfócitos T são, especificamente, suprimidos. Por sua vez, a menor quantidade de células T e anticorpos na área inflamada reduz as reações teciduais que promoveriam o processo inflamatório.
5. *O cortisol atenua a febre, principalmente por reduzir a liberação de interleucina 1 a partir*

dos leucócitos, que é um dos principais estimuladores do sistema de controle hipotalâmico da temperatura. A diminuição da temperatura, por sua vez, reduz o grau de vasodilatação.

Assim, o cortisol apresenta um efeito praticamente global na redução de todos os aspectos do processo inflamatório. Não está claro quanto dessa redução resulta do simples efeito do cortisol na estabilização das membranas lisossomais e celulares e quanto resulta da redução da formação de prostaglandinas e leucotrienos, a partir do ácido araquidônico, nas membranas das células lesadas e de outros efeitos.

O Cortisol Provoca a Resolução da Inflamação. Até mesmo depois do estabelecimento completo da inflamação, a administração de cortisol pode, frequentemente, reduzi-la dentro de horas ou alguns dias. O efeito imediato é o bloqueio da maior parte dos fatores que favorecem a inflamação. Além disso, ocorre aumento da regeneração. Provavelmente, isso resulta dos mesmos basicamente indefinidos fatores que permitem que o organismo resista a muitos outros tipos de estresse físico quando uma grande quantidade de cortisol é secretada. Talvez, isso resulte (1) da mobilização de aminoácidos e do uso destes ácidos para reparar os tecidos lesados; (2) do estímulo da gliconeogênese que disponibiliza maior quantidade de glicose nos sistemas metabólicos essenciais; (3) da maior disponibilidade de ácidos graxos para a produção de energia celular; ou (4) de algum outro efeito do cortisol na inativação ou remoção de produtos inflamatórios.

Independentemente dos mecanismos precisos pelos quais o efeito anti-inflamatório ocorre, o cortisol desempenha um papel importante no combate a certos tipos de doença, tais como artrite reumatoide, febre reumática e glomerulonefrite aguda. Todas essas doenças se caracterizam por intensa inflamação local, e os efeitos danosos no organismo são causados, principalmente, pela própria inflamação, e não por outros aspectos da doença.

Quando o cortisol ou outros glicocorticoides são administrados a pacientes com essas doenças, a inflamação quase invariavelmente começa a diminuir em 24 horas. Embora o cortisol não corrija a condição patológica básica, a mera prevenção dos efeitos lesivos da resposta inflamatória pode, frequentemente, salvar a vida do paciente.

Outros Efeitos do Cortisol

O Cortisol Bloqueia a Resposta Inflamatória a Reações Alérgicas. A reação alérgica básica entre antígeno e anticorpo não é afetada pelo cortisol, e até mesmo alguns efeitos secundários da reação alérgica ainda ocorrem. Entretanto, como a resposta inflamatória é responsável por muitos dos efeitos graves e, às vezes, letais das reações alérgicas, a administração de cortisol, seguida por seu efeito na redução da inflamação e a liberação de produtos inflamatórios, pode salvar a vida do paciente. Por exemplo, o cortisol previne efetivamente o choque ou a morte por anafilaxia, que, de outra forma, é muitas vezes fatal, como explicado no Capítulo 35.

Efeito nas Células Sanguíneas e na Imunidade em Doenças Infecciosas. O cortisol reduz o número de eosinófilos e linfócitos no sangue; esse efeito começa alguns minutos após a injeção de cortisol e fica acentuado após algumas horas. De fato, o achado de linfocitopenia ou eosinopenia é um critério diagnóstico importante na superprodução de cortisol pelas adrenais.

Da mesma forma, a administração de grandes doses de cortisol provoca atrofia significativa de todos os tecidos linfoides do organismo, o que reduz sua produção de células T e de anticorpos. Como resultado, o nível da imunidade contra quase todos os invasores externos do organismo é reduzido. Essa redução pode, ocasionalmente, levar a infecções fulminantes e morte por doenças que, de outra forma, não seriam letais, como a tuberculose fulminante em pessoa cuja doença havia sido controlada antes. Contudo, a capacidade do cortisol e de outros glicocorticoides de suprimir a imunidade os torna agentes úteis na prevenção da rejeição imunológica de corações, rins e outros tecidos transplantados.

O cortisol aumenta a produção de hemácias por mecanismos desconhecidos. Quando as adrenais secretam cortisol em excesso, frequentemente ocorre policitemia, e, ao contrário, a interrupção de sua secreção, com muita frequência, resulta em anemia.

Mecanismo de Ação Celular do Cortisol

O cortisol, como outros hormônios esteroides, exerce inicialmente seus efeitos por interagir com receptores intracelulares nas células-alvo. Como o cortisol é lipossolúvel, pode se difundir facilmente através da membrana celular. Uma vez no interior da célula, o cortisol liga-se a seu receptor proteico no citoplasma, indo para o núcleo, e o complexo hormônio-receptor interage, então, com sequências regulatórias específicas do DNA, chamadas *elementos de resposta a glicocorticoides*, induzindo ou reprimindo a transcrição gênica. Outras proteínas celulares, chamadas *fatores de transcrição*, também são necessárias para que o complexo hormônio-receptor interaja apropriadamente com os elementos de resposta aos glicocorticoides.

Os glicocorticoides aumentam ou diminuem a transcrição de muitos genes, alterando a síntese de mRNA que gera as proteínas que medeiam seus múltiplos efeitos fisiológicos. Assim, a maior parte dos efeitos metabólicos do cortisol não é imediata, mas precisa de 45 a 60 minutos para que as proteínas sejam sintetizadas e de até muitas horas ou dias para que se desenvolva plenamente. Evidências recentes sugerem que os glicocorticoides, especialmente em altas concentrações, também podem exercer alguns *efeitos* rápidos *não genômicos* no transporte de íons através da membrana celular, contribuindo para seus efeitos terapêuticos.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DE CORTISOL PELO HORMÔNIO ADRENOCORTICOTRÓPICO DA GLÂNDULA HIPÓFISE

O ACTH Estimula a Secreção de Cortisol. Diferentemente da secreção de aldosterona pela zona glomerulosa, que é controlada, em sua maior parte, pela ação direta do potássio e da angiotensina II nas células adrenocorticais, praticamente nenhum estímulo apresenta efeitos diretos de controle nas células adrenais secretoras de cortisol. Sua secreção é controlada quase inteiramente pelo ACTH secretado pela hipófise anterior. Esse hormônio, também chamado *corticotropina* ou *adrenocorticotropina*, também estimula a produção de androgênios adrenais.

Bioquímica do ACTH. O ACTH foi isolado em forma pura a partir da hipófise anterior. É um grande polipeptídeo, com cadeia de 39 aminoácidos. Um polipeptídeo menor, produto digerido do ACTH, com cadeia de 24 aminoácidos, tem todos os efeitos da molécula completa.

A Secreção de ACTH É Controlada pelo Fator Liberador de Corticotropina do Hipotálamo. Assim como outros hormônios hipofisários são controlados por fatores liberadores do hipotálamo, um importante fator liberador controla a secreção de ACTH. Ele é chamado *fator*

liberador de corticotropina (FLC). É secretado no plexo capilar primário do sistema portal hipofisário, na eminência mediana do hipotálamo e, então, transportado para a hipófise anterior, onde induz a secreção de ACTH. O FLC é um peptídeo composto por 41 aminoácidos. Os corpos celulares dos neurônios que secretam FLC se localizam, principalmente, no núcleo paraventricular do hipotálamo. Esse núcleo, por sua vez, recebe muitas conexões nervosas do sistema límbico e do tronco cerebral inferior.

A hipófise anterior pode secretar apenas quantidade diminuta de ACTH, na ausência do FLC. Ao contrário, a maioria das condições que causam altas concentrações secretoras de ACTH inicia a secreção por meio de sinais que se originam nas regiões prosencefálicas basais, incluindo o hipotálamo, sendo, então, transmitidos pelo FLC para a hipófise anterior.

O ACTH Ativa as Células Adrenocorticais para Produzir Esteroides pelo Aumento do AMPc. O principal efeito do ACTH nas células adrenocorticais é a ativação da *adenilil ciclase* na membrana celular. Essa ativação induz a formação de *AMPc* no citoplasma celular, atingindo seu efeito máximo em cerca de 3 minutos. O AMPc, por sua vez, ativa as enzimas intracelulares que causam a formação dos hormônios adrenocorticais. Esse é outro exemplo do AMPc como um sistema sinalizador de *segundo mensageiro*.

O mais importante de todos os estágios estimulados por ACTH no controle da secreção adrenocortical é a ativação da enzima *proteina cinase A*, que *causa a conversão inicial do colesterol em pregnenolona*. Essa é a “etapa limitante” da produção de todos os hormônios adrenocorticais, o que explica por que o ACTH é, normalmente, necessário para que qualquer hormônio adrenocortical seja formado. O estímulo em longo prazo do córtex adrenal pelo ACTH não apenas aumenta a atividade secretora, mas também provoca hipertrofia e proliferação das células adrenocorticais, especialmente nas zonas fasciculada e reticular, onde o cortisol e os androgênios são secretados.

O Estresse Fisiológico Aumenta a Secreção Adrenocortical e de ACTH. Conforme já ressaltado neste Capítulo, praticamente qualquer tipo de estresse físico ou mental pode levar, em poucos minutos, à secreção muito elevada de ACTH e, como consequência, de cortisol, que, frequentemente, aumenta em até 20 vezes. Esse efeito foi demonstrado pelas rápidas e intensas respostas secretoras adrenocorticais, após o trauma, como mostrado na Figura 78-6.

Os estímulos dolorosos, causados por estresse físico ou lesões teciduais, são, de início, transmitidos centralmente por meio do tronco cerebral e, finalmente, para a eminência mediana do hipotálamo, como ilustrado na Figura 78-7, onde o FLC é secretado para o sistema portal hipofisário. Em alguns minutos, toda a sequência de controle provoca a liberação de grandes quantidades de cortisol no sangue.

O estresse mental pode provocar elevação igualmente rápida da secreção de ACTH. Acredita-se que isso resulte do aumento da atividade no sistema límbico, especialmente na região da amígdala e hipocampo, que transmitem, então, sinais para o hipotálamo posteromedial.

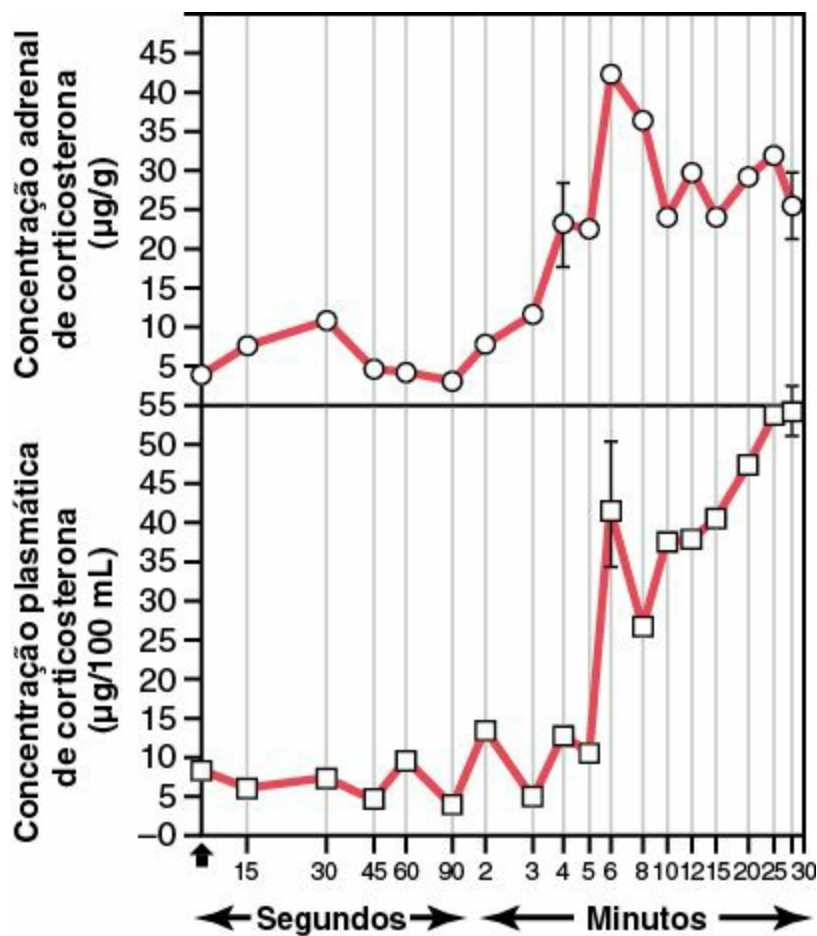



Figura 78-6. Reação rápida do córtex adrenal de um rato ao estresse causado pela fratura da tíbia e da fíbula no tempo zero. (No rato, é secretada corticosterona em vez de cortisol.)

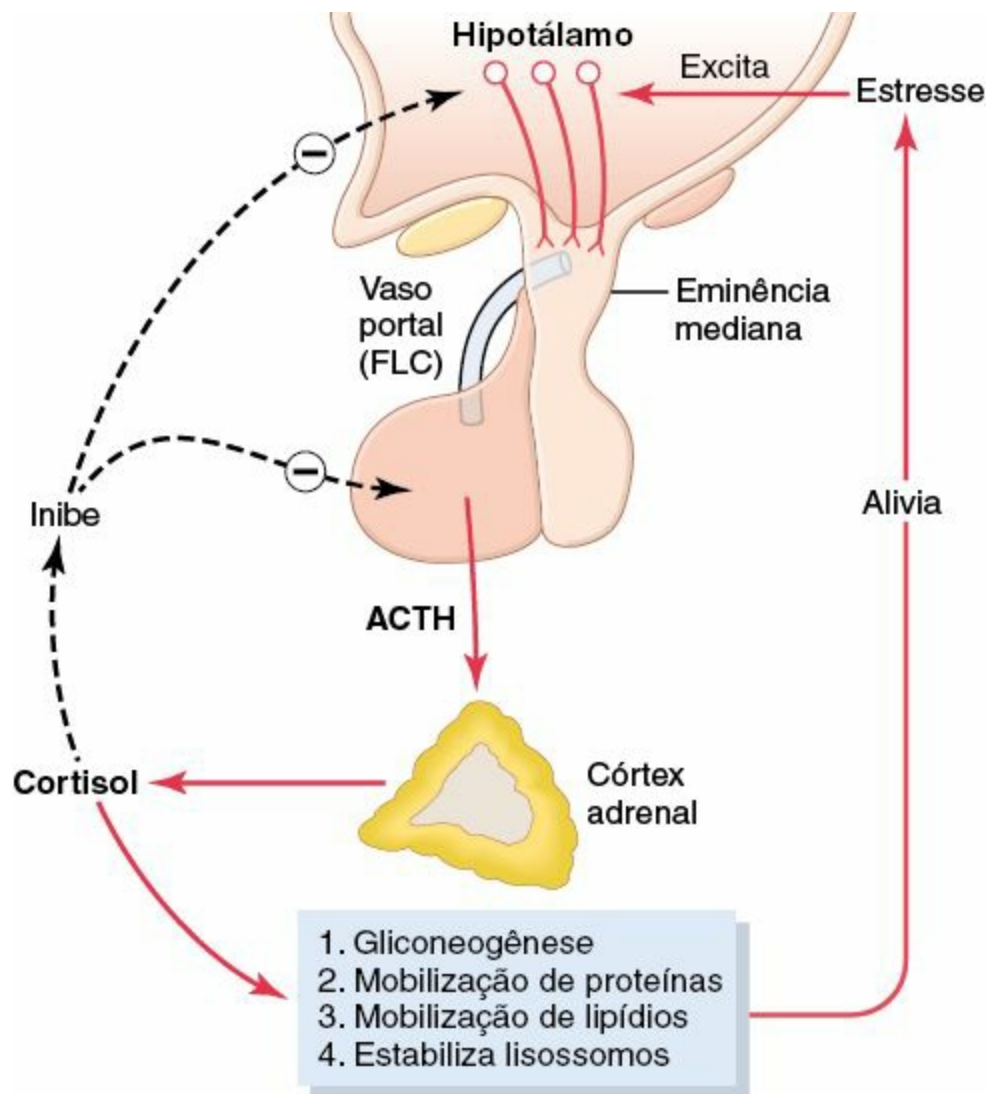



Figura 78-7. Mecanismo de regulação da secreção de glicocorticoides. ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; FLC, fator liberador de corticotropina.

Efeito Inibitório do Cortisol no Hipotálamo e na Hipófise Anterior para Reduzir a Secreção de ACTH. O cortisol apresenta efeitos de *feedback* negativo direto (1) no hipotálamo, reduzindo a formação de FLC; e (2) na hipófise anterior, reduzindo a formação de ACTH. Ambos contribuem para a regulação da concentração plasmática de cortisol. Isto é, quando a concentração de cortisol fica muito elevada, os processos de *feedback* automaticamente reduzem o ACTH para o nível normal de controle.

Resumo do Sistema de Controle do Cortisol

A **Figura 78-7** mostra todo o sistema de controle da secreção de cortisol. O aspecto fundamental desse controle é a estimulação do hipotálamo por diferentes tipos de estresse. Esses estímulos ativam todo o sistema, provocando a rápida liberação de cortisol, que, por sua vez, inicia uma série de efeitos metabólicos, cujo objetivo é aliviar a natureza lesiva do estado de estresse.

Também existe o processo de *feedback* direto do cortisol no hipotálamo e na hipófise anterior, reduzindo a concentração de cortisol no plasma, nos momentos em que o organismo não está em

estado de estresse. Contudo, os estímulos de estresse são preponderantes; eles sempre podem se impor ao *feedback* inibitório direto do cortisol, provocando exacerbações periódicas de sua secreção em múltiplos momentos ao longo do dia (Figura 78-8), ou sua secreção prolongada em situações de estresse crônico.

Ritmo Circadiano da Secreção de Glicocorticoides. As intensidades secretoras do FLC, do ACTH e do cortisol são altas no início da manhã, mas baixas no final da noite, conforme mostrado na Figura 78-8; o nível plasmático de cortisol varia de um máximo de aproximadamente 20 mg/dL, uma hora antes do despertar pela manhã, até o mínimo de cerca de 5 mg/dL, por volta da meia-noite. Esse efeito resulta de uma alteração cíclica de 24 horas nos sinais do hipotálamo que provocam a secreção de cortisol. Quando a pessoa altera seus hábitos de sono, o ciclo se altera de modo correspondente. Portanto, as medidas dos níveis sanguíneos de cortisol somente são significativas quando expressadas em relação ao momento do ciclo em que foram feitas.

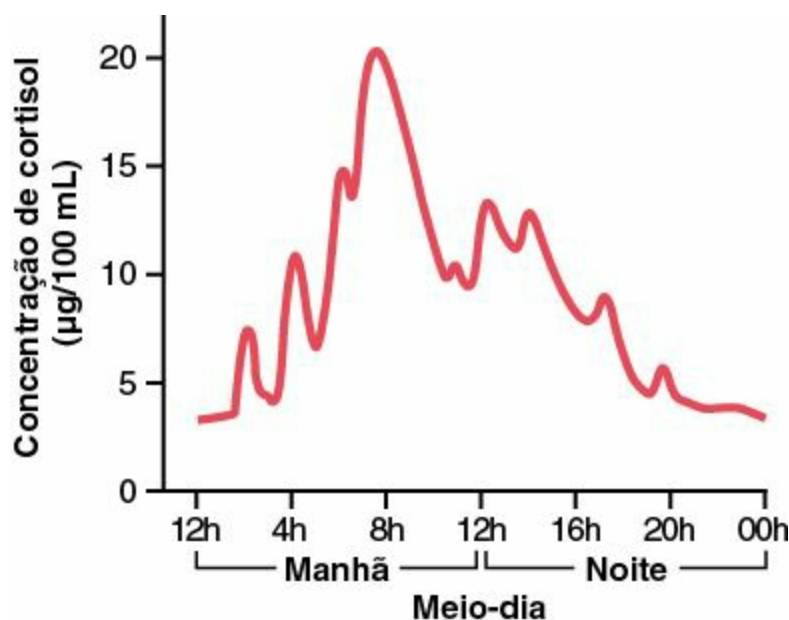



Figura 78-8. Padrão típico de concentração de cortisol durante o dia. Note as oscilações na secreção, assim como um surto secretor diário aproximadamente 1 hora antes do despertar pela manhã.

Síntese e Secreção de ACTH em Associação ao Hormônio Melanócito-estimulante, Lipotropina e Endorfina

Quando o ACTH é secretado pela hipófise anterior, diversos outros hormônios, com estruturas químicas semelhantes, são secretados simultaneamente. Isso ocorre porque o gene transcrito para formar a molécula de RNA que provoca a síntese de ACTH causa, inicialmente, a formação de uma proteína consideravelmente maior, um pré-pró-hormônio chamado de *pró-opiomelanocortina* (POMC), que é o precursor do ACTH e de vários outros peptídeos, incluindo o *hormônio melanócito-estimulante* (MSH), b-*lipotropina,* b-*endorfina* e alguns outros (Figura 78-9). Sob condições normais, a maioria desses hormônios não é secretada em quantidades suficientes pela hipófise para exercer efeito significativo no organismo, mas, quando a secreção de ACTH está elevada, como pode ocorrer nas pessoas com doença de Addison, a formação de alguns dos demais

hormônios derivados de POMC também pode aumentar.

O gene de POMC é ativamente transcrito em muitos tecidos, incluindo as células corticotróficas da hipófise anterior, neurônios POMC no núcleo arqueado do hipotálamo, células da derme e tecido linfoide. Em todos esses tipos celulares, POMC é processado, formando uma série de peptídeos menores. Os tipos precisos de produtos derivados de POMC em tecido específico dependem do tipo de enzimas de processamento presentes no tecido. Assim, células corticotróficas hipofisárias expressam o *pró-hormônio convertase 1* (PC1), mas não o PC2, resultando na produção de peptídeo N-terminal, peptídeo de junção, ACTH, b-endorfina e b-lipotropina. No hipotálamo, a expressão do PC2 leva à produção de a, b e g-MSH, mas não de ACTH. Como discutido no Capítulo 72, o a-MSH, formado por neurônios do hipotálamo, desempenha importante papel na regulação do apetite.

Nos *melanócitos* localizados em abundância entre a derme e a epiderme, o MSH estimula a formação do pigmento negro *melanina* e o dispersa pela epiderme. A injeção de MSH em uma pessoa, durante 8 a 10 dias, pode escurecer consideravelmente a pele. O efeito é muito maior em pessoas que, geneticamente, possuem peles mais escuras que nas com peles claras.

Em alguns animais, um “lobo” intermediário da hipófise, chamado *pars intermedia*, é muito desenvolvido, localizando-se entre os lobos anterior e posterior. Esse lobo secreta quantidade especialmente grande de MSH. Além disso, essa secreção é controlada independentemente pelo hipotálamo, em resposta à quantidade de luz à qual o animal é exposto ou a outros fatores ambientais. Por exemplo, alguns animais árticos desenvolvem pelagem escurecida no verão, mas inteiramente branca no inverno.

O ACTH, por conter sequência de MSH, tem cerca de 1/30 do efeito estimulador de melanócitos do MSH. Além disso, como a quantidade de MSH puro, secretada no ser humano, é extremamente pequena, enquanto a de ACTH é grande, é provável que o ACTH seja normalmente mais importante que o MSH na determinação da quantidade de melanina na pele.

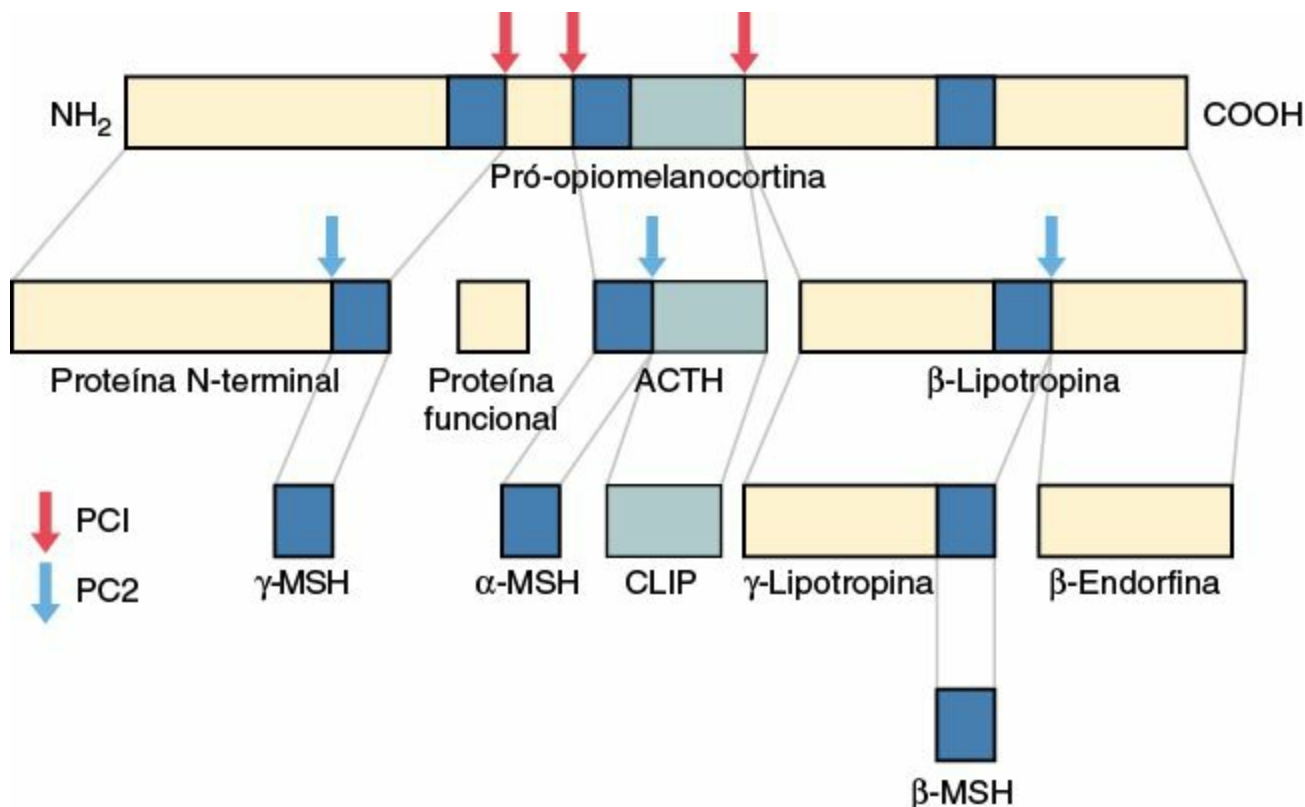



Figura 78-9. Processamento da pro-opiomelanocortina pelo pró-hormônio convertase 1 (PC1, *setas vermelhas*) e PC2 (*setas azuis*). A expressão tecidual específica dessas duas enzimas resulta em diferentes peptídeos produzidos em diversos tecidos. ACTH, hormônio adrenocorticotrópico; CLIP, peptídeo intermediário semelhante à corticotropina; MSH, hormônio melanócito-estimulante.

Androgênios Adrenais

Diversos hormônios sexuais masculinos moderadamente ativos, chamados *androgênios adrenais* (dos quais o mais importante é a *desidroepiandrosterona*), são continuamente secretados pelo córtex adrenal, especialmente durante a vida fetal, como discutido no Capítulo 84. Além disso, progesterona e estrogênio, os hormônios sexuais femininos, são secretados em quantidades minúsculas.

Normalmente, os androgênios adrenais têm um efeito fraco em humanos. É possível que parte do desenvolvimento precoce dos órgãos sexuais masculinos resulte da secreção, na infância, dos androgênios adrenais. Eles também exercem efeitos leves em mulheres, não apenas antes da puberdade, mas também ao longo da vida. Uma boa parte do crescimento dos pelos pubianos e axilares, em mulheres, resulta da ação desses hormônios.

Em tecidos extra-adrenais, alguns dos androgênios adrenais são convertidos em testosterona, o principal hormônio sexual masculino, que, provavelmente, é responsável por grande parte de sua atividade androgênica. Os efeitos fisiológicos dos androgênios estão discutidos no Capítulo 81, em relação à função sexual masculina.

Anormalidades da Secreção Adrenocortical

Hipoadrenalismo (Insuficiência Adrenal) — Doença de Addison

A doença de Addison resulta da incapacidade do córtex adrenal de produzir hormônios adrenocorticais suficientes, o que é, na maioria das vezes, causado por *atrofia primária ou lesão* do córtex adrenal. Em cerca de 80% dos casos, a atrofia é causada por autoimunidade contra o córtex. A hipofunção adrenal também é, frequentemente, causada por destruição tuberculosa das adrenais ou por invasão do córtex por câncer.

Em alguns casos, a insuficiência adrenal é secundária ao comprometimento da função da glândula hipófise, que apresenta falha na produção suficiente de ACTH. Quando a produção de ACTH é baixa, a produção de cortisol e

aldosterona diminui, e, eventualmente, as glândulas adrenais podem atrofiar devido à falta de estímulo do ACTH. A insuficiência renal secundária é muito mais comum do que a doença de Addison, que, ocasionalmente, é chamada *insuficiência adrenal primária*. Nas seções seguintes, estão descritos os distúrbios observados na insuficiência adrenal severa.

Deficiência de Mineralocorticoides. A ausência de secreção de aldosterona reduz muito a reabsorção tubular renal de sódio e, consequentemente, permite que íons sódio, íons cloreto e água sejam eliminados em grande quantidade pela urina. O resultado final é uma grande redução do volume do líquido extracelular. Além disso, surgem hiponatremia, hipercalemia e acidose leve, devido à incapacidade da secreção de íons potássio e hidrogênio, em troca da reabsorção de sódio.

À medida que o líquido extracelular vai sendo depletado, o volume plasmático cai, a concentração de hemácias aumenta acentuadamente, o débito cardíaco e a pressão sanguínea diminuem, e o paciente morre por choque; o óbito, em geral, ocorre no paciente não tratado entre 4 dias e 2 semanas após a completa interrupção da secreção de mineralocorticoides.

Deficiência de Glicocorticoides. A perda da secreção de cortisol torna impossível aos pacientes com doença de Addison alcançar a normalização da concentração sanguínea de glicose entre as refeições, pois os pacientes não são capazes de sintetizar quantidades significativas de glicose pela gliconeogênese. Além disso, a falta de cortisol reduz a mobilização de proteínas e lipídios dos tecidos, deprimindo, assim, muitas outras funções metabólicas do organismo. Essa lentidão na mobilização de energia é um dos principais efeitos deletérios da ausência de cortisol. Mesmo quando existe disponibilidade de quantidades excessivas de glicose e de outros nutrientes, os músculos ficam fracos, indicando que os glicocorticoides são necessários para manter outras funções metabólicas dos tecidos, além do metabolismo energético.

A ausência de secreção adequada de cortisol torna as pessoas com doença de Addison muito suscetíveis aos efeitos deletérios dos diferentes tipos de estresse, de modo que até mesmo uma infecção respiratória leve pode levar à morte.

Pigmentação por Melanina. Outra característica da maioria dos pacientes com doença de Addison é a pigmentação por melanina das mucosas e da pele. Essa melanina não se deposita sempre de maneira uniforme, sendo, ocasionalmente, depositada em manchas, preferencialmente nas áreas de pele fina, como as mucosas dos lábios e os mamilos.

Acredita-se que a causa da deposição de melanina seja a seguinte: quando a secreção de cortisol é reduzida, o *feedback* negativo normal ao hipotálamo e hipófise anterior também é deprimido, permitindo, assim, uma secreção aumentada de ACTH e, simultaneamente, de grande quantidade de MSH. Provavelmente, a grande quantidade de ACTH provoca a maior parte do efeito de pigmentação porque pode estimular a formação de melanina pelos melanócitos, da mesma maneira que o MSH.

Tratamento de Pacientes com Doença de Addison. Um paciente com destruição adrenal total, que não seja tratado, morre em poucos dias ou semanas, devido a fraqueza e, em geral, choque circulatório. Entretanto, a pessoa pode viver por anos se uma pequena quantidade de mineralocorticoides e glicocorticoides for administrada diariamente.

Crise Addisoniana. Como descrito antes neste Capítulo, uma grande quantidade de glicocorticoides é, ocasionalmente, secretada em resposta a diferentes tipos de estresse físico ou mental. Em pessoas com doença de Addison, a secreção de glicocorticoides não aumenta durante o estresse. Assim, na ocorrência de diferentes tipos de trauma, doenças ou outros estresses, como cirurgias, a pessoa pode apresentar uma necessidade aguda de quantidades elevadas de glicocorticoides, devendo receber quantidade de glicocorticoides 10 vezes ou mais que o normal para prevenir a morte.

Essa necessidade crítica de glicocorticoides adicionais e a debilidade intensa associada aos momentos de estresse são chamadas *crise addisoniana*.

Hiperadrenalismo — Síndrome de Cushing

A hipersecreção pelo córtex adrenal causa uma cascata complexa de efeitos hormonais, chamada *síndrome de Cushing*. Muitas das anormalidades dessa síndrome se devem à quantidade anormal de cortisol, mas a secreção excessiva de androgênios também pode causar efeitos importantes. O hipercortisolismo pode ocorrer por múltiplas causas, incluindo (1) adenomas da hipófise anterior que secretam grande quantidade de ACTH, o que causa, então, hiperplasia adrenal e secreção excessiva de cortisol; (2) função anormal do hipotálamo, que resulta em altos níveis de hormônio liberador de corticotropina, que estimula a secreção de ACTH; (3) "secreção ectópica" de ACTH por tumor em alguma outra parte do corpo, como no carcinoma abdominal; e (4) adenomas do córtex adrenal. Quando a síndrome de Cushing é secundária à secreção excessiva de ACTH pela hipófise anterior, é chamada *doença de Cushing*.

A secreção excessiva de ACTH é a causa mais comum de síndrome de Cushing e se caracteriza por altos níveis plasmáticos de ACTH e cortisol. A superprodução primária de cortisol pelas adrenais é responsável por 20% a 25% dos casos clínicos de síndrome de Cushing, estando, em geral, associada aos níveis reduzidos de ACTH, devido à inibição por *feedback* da secreção de ACTH pela hipófise anterior, causada pelo cortisol.

A administração de grandes doses de dexametasona, um glicocorticoide sintético, pode ser usada para distinguir a síndrome de Cushing *dependente de ACTH* da *independente de ACTH.* Geralmente, doses baixas de dexametasona não suprimem a secreção de ACTH nos pacientes com superprodução de hormônio devido a um adenoma hipofisário secretor de ACTH ou por disfunção hipotalâmica-hipofisária. Ao aumentar a dose de dexametasona para níveis mais elevados, o ACTH acaba por ser suprimido na maioria dos pacientes com doença de Cushing. Ao contrário, pacientes com superprodução adrenal primária de cortisol (síndrome de Cushing independente de ACTH) geralmente apresentam níveis baixos ou indetectáveis de ACTH.

O teste da dexametasona, embora muito utilizado, pode, ocasionalmente, gerar um diagnóstico incorreto, porque alguns tumores hipofisários secretores de ACTH respondem à dexametasona com a supressão da secreção de ACTH. Além disso, os tumores malignos não hipofisários que produzem ACTH ectopicamente, como alguns carcinomas do pulmão, não respondem ao *feedback* negativo de glicocorticoides. Portanto, o teste da dexametasona é, em geral, considerado o primeiro passo no diagnóstico diferencial da síndrome de Cushing.

A síndrome de Cushing também pode ocorrer quando grandes doses de glicocorticoides são administradas durante longos períodos, por motivos terapêuticos. Por exemplo, pacientes com inflamação crônica, associada a doenças como artrite reumatoide, são frequentemente tratados com glicocorticoides e podem desenvolver alguns dos sintomas clínicos da síndrome de Cushing.

Uma característica especial da síndrome de Cushing é a mobilização de gordura da parte inferior do corpo e sua deposição concomitante nas regiões torácica e epigástrica, gerando aparência de giba de búfalo. A secreção excessiva de esteroides também produz aparência edematosa da face, e a potência androgênica de alguns dos hormônios, às vezes, causa acne e hirsutismo (crescimento excessivo dos pelos faciais). A aparência da face é, frequentemente, descrita como uma "lua cheia", como demonstrado na paciente com síndrome de Cushing não tratada, no lado esquerdo da Figura 78-10. Cerca de 80% dos pacientes apresentam hipertensão presumidamente devido aos leves efeitos mineralocorticoides do cortisol.

Figura 78-10. Uma pessoa com síndrome de Cushing antes (*esquerda*) e depois (*direita*) da adrenalectomia subtotal. *(Cortesia do Dr. Leonard Posey.)*

Efeitos no Metabolismo de Carboidratos e Proteínas

A abundância de cortisol secretado na síndrome de Cushing pode provocar aumento na concentração sanguínea de glicose, gerando, ocasionalmente, valores de até 200 mg/dL após as refeições — cerca de duas vezes o normal. Esse aumento resulta, principalmente, da elevação da gliconeogênese e da redução da utilização de glicose pelos tecidos.

Os efeitos dos glicocorticoides no catabolismo proteico são, frequentemente, intensos na síndrome de Cushing, acarretando grande redução das proteínas teciduais em todas as partes do corpo, com exceção do fígado; as proteínas plasmáticas também não são afetadas. A perda de proteínas musculares, em particular, causa fraqueza intensa. O bloqueio da síntese de proteínas nos tecidos linfoides leva à supressão do sistema imunológico, provocando a morte por infecções em muitos desses pacientes. Até mesmo as proteínas das fibras de colágeno no tecido subcutâneo são reduzidas, de modo que os tecidos subcutâneos se tornam frágeis, resultando em grandes *estrias arroxeadas* nos locais lesados. Além disso, a grande redução da deposição de proteínas nos ossos frequentemente provoca *osteoporose* intensa, com consequente fraqueza óssea.

Tratamento da Síndrome de Cushing. O tratamento da síndrome de Cushing consiste na remoção do tumor adrenal, se esta for sua causa, ou na redução da secreção de ACTH, se possível. Hipófises hipertrofiadas ou até mesmo pequenos tumores hipofisários que secretam ACTH em excesso podem, ocasionalmente, ser removidos por cirurgia ou destruídos por radiação. Fármacos que bloqueiam a esteroidogênese, tais como *metirapona*, *cetoconazol* e *aminoglutetimida*, ou que inibem a secreção de ACTH, como os *antagonistas da serotonina* e *inibidores da GABA-transaminase*, também podem ser usados quando a cirurgia é impraticável. Se a secreção de ACTH não puder ser facilmente reduzida, o único tratamento satisfatório é, em geral, a adrenalectomia bilateral parcial (ou até mesmo total), seguida pela administração de esteroides adrenais para compensar qualquer insuficiência que se desenvolva.

Aldosteronismo Primário (Síndrome de Conn)

Ocasionalmente, ocorre um pequeno tumor das células da zona glomerulosa que secreta grandes quantidades de aldosterona; a condição resultante é chamada “aldosteronismo primário” ou “síndrome de Conn”. Além disso, em alguns casos, o córtex adrenal hiperplásico secreta aldosterona em vez de cortisol. Os efeitos do excesso de aldosterona foram discutidos em detalhes anteriormente, neste Capítulo. Os efeitos mais importantes incluem hipocalemia, alcalose metabólica leve, ligeira redução do volume de líquido extracelular e sangue, aumento muito pequeno na concentração plasmática de sódio (geralmente maior que 4 a 6 mEq/L) e, quase sempre, hipertensão. Efeito especialmente interessante do aldosteronismo primário são os períodos ocasionais de paralisia muscular, causados pela hipocalemia. A paralisia é provocada por um efeito depressor da baixa concentração extracelular de potássio na transmissão de potenciais de ação pelas fibras nervosas, como explicado no Capítulo 5.

Um dos critérios diagnósticos do aldosteronismo primário é a redução da concentração plasmática de renina. Isso resulta da supressão por *feedback* da secreção de renina causada pelo excesso de aldosterona ou líquido extracelular e da pressão arterial, resultantes do aldosteronismo. O tratamento do aldosteronismo primário pode incluir a remoção cirúrgica do tumor ou de quase todo o tecido adrenal, quando a causa é a hiperplasia. Outra opção de tratamento farmacológico é o antagonismo do receptor de mineralocorticoide com espironolactona ou eplerenona.

Síndrome Adrenogenital

Ocasionalmente, o tumor adrenocortical secreta quantidades excessivas de androgênios, causando intensos efeitos masculinizantes em todo o corpo. Se esse fenômeno ocorrer em mulher, ela desenvolverá características viris, incluindo o crescimento de barba, a masculinização da voz, ocasionalmente calvície se tiver o traço genético para essa condição, distribuição masculina dos pelos corporais e pubianos, o crescimento do clitóris, assemelhando-se a um pênis, e a deposição de proteínas na pele e especialmente nos músculos, gerando características masculinas típicas.

No homem pré-puberal, o tumor adrenal virilizante provoca as mesmas características que na mulher, além do rápido desenvolvimento dos órgãos sexuais masculinos, como mostrado na Figura 78-11, que retrata um menino de 4 anos de idade com síndrome adrenogenital. No homem adulto, as características virilizantes da síndrome adrenogenital são geralmente obscurecidas pela virilização normal, causada pela testosterona secretada pelos testículos. É frequentemente difícil diagnosticar a síndrome adrenogenital no homem adulto. Nessa síndrome, a excreção urinária de 17-cetosteroides (derivados dos androgênios) pode ser de 10 a 15 vezes maior que o normal. Esse achado pode ser usado no diagnóstico da doença.

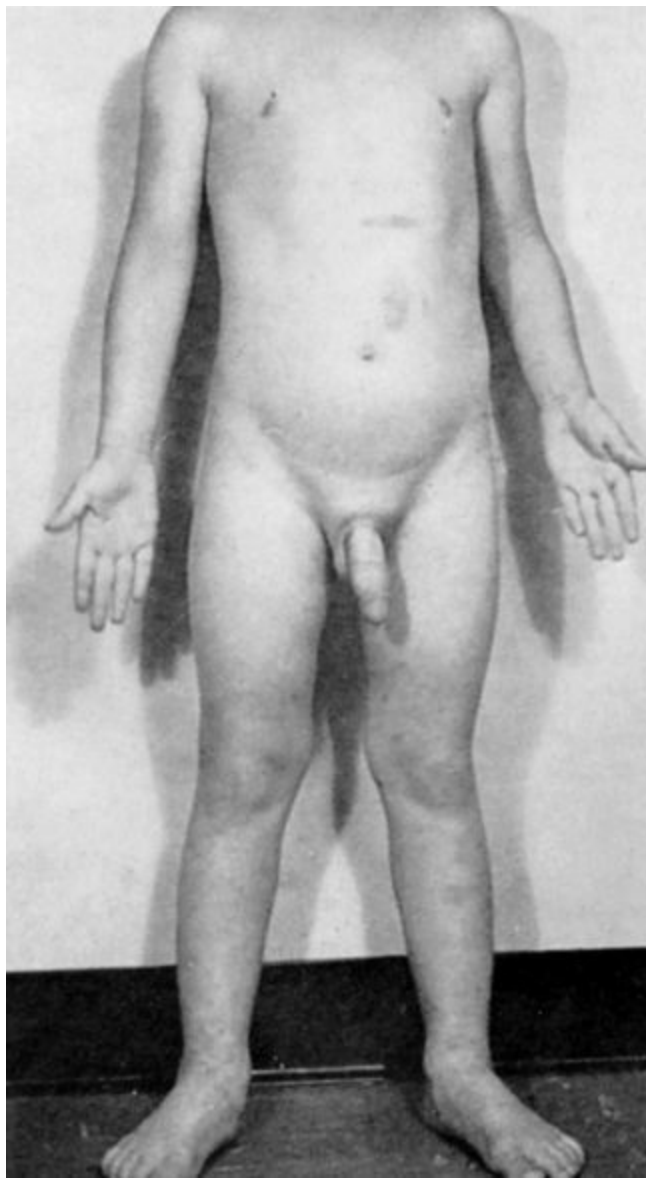



Figura 78-11. Síndrome adrenogenital em um menino de 4 anos de idade. *(Cortesia do Dr. Leonard Posey.)*

Bibliografia

Baker ME, Funder JW, Kattoula SR: Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. J Steroid Biochem Mol Biol 137:57, 2013.

Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 93:2454, 2008.

Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. N Engl J Med 360:2328, 2009.

Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 94:3121, 2009.

Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11β-hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. Physiol Rev 93:1139, 2013.

Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. Lancet 383:2152, 2014.

Feelders RA, Hofland LJ: Medical treatment of Cushing disease. J Clin Endocrinol Metab 98:425, 2013.

Fuller PJ: Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. Clin Biochem Rev 34:111, 2013.

Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action. Hypertension 46:1227, 2005.

Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. Endocrinology 147:5564, 2006.

Funder JW: The genetic basis of primary aldosteronism. Curr Hypertens Rep 14:120, 2012.

Gomez-Sanchez CE, Oki K: Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? Endocrinology 155:47, 2014.

Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premen AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." Hypertension 6:I183, 1984.

Hammes SR, Levin ER: Minireview: recent advances in extranuclear steroid receptor actions. Endocrinology 152:4489, 2011.

Mazziotti G, Giustina A: Glucocorticoids and the regulation of growth hormone secretion. Nat Rev Endocrinol 9:265, 2013.

Pimenta E, Wolley M, Stowasser M: Adverse cardiovascular outcomes of corticosteroid excess. Endocrinology 153:5137, 2012.

Prague JK, May S, Whitelaw BC: Cushing's syndrome. BMJ 346:f945, 2013.

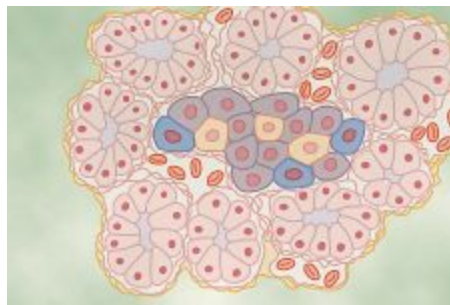
Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. Physiol Rev 84:489, 2004.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349:776, 2003.

Tritos NA, Biller BM: Advances in medical therapies for Cushing's syndrome. Discov Med 13:171, 2012.

Vinson GP: The adrenal cortex and life. Mol Cell Endocrinol 300:2, 2009.

Wendler A, Albrecht C, Wehling M: Nongenomic actions of aldosterone and progesterone revisited. Steroids 77:1002, 2012.

CAPÍTULO 79

Insulina, Glucagon e Diabetes Melito

O pâncreas, além de suas funções digestivas, secreta dois hormônios importantes, *insulina* e *glucagon*, cruciais para a regulação normal do metabolismo da glicose, dos lipídios e das proteínas. Apesar de o pâncreas secretar outros hormônios, tais como *amilina*, *somatostatina* e *polipeptídeo pancreático*, suas funções não estão tão bem fundamentadas. A principal finalidade deste Capítulo é discutir os papéis fisiológicos da insulina e do glucagon e a fisiopatologia das doenças, especialmente do *diabetes melito*, causado por secreção ou atividade anormal desses hormônios.

Anatomia e Fisiologia do Pâncreas

O pâncreas é formado por dois tipos principais de tecido, como mostrado na Figura 79-1: (1) os *ácinos*, que secretam o suco digestivo no duodeno; e (2) as *ilhotas de Langerhans*, que secretam insulina e glucagon diretamente no sangue. As secreções digestivas do pâncreas estão discutidas no Capítulo 65.

O pâncreas humano tem entre 1 e 2 milhões de ilhotas de Langerhans. Cada ilhota tem cerca de 0,3 milímetro de diâmetro e se organiza em torno de pequenos capilares, nos quais suas células secretam seus hormônios. As ilhotas contêm três tipos celulares principais, as células *alfa*, *beta* e *delta,* distinguidas entre si, devido às suas características morfológicas e de coloração.

As células beta, que constituem aproximadamente 60% de todas as células das ilhotas, são encontradas sobretudo no centro de cada ilhota e secretam *insulina* e *amilina*, hormônio que é, com frequência, secretado em paralelo com a insulina, apesar de sua função ainda não estar bem esclarecida. As células alfa, em torno de 25% do total, secretam *glucagon*. E as células delta, cerca de 10% do total, secretam *somatostatina*. Além disso, pelo menos outro tipo celular, a *célula PP*, está presente em pequena quantidade nas ilhotas e secreta hormônio de função incerta, chamado *polipeptídeo pancreático*.

As inter-relações estreitas entre esses tipos celulares nas ilhotas de Langerhans possibilitam a comunicação intercelular e o controle direto da secreção de alguns dos hormônios por outros hormônios. Por exemplo, a insulina inibe a secreção de glucagon, a amilina inibe a secreção de insulina, e a somatostatina inibe a secreção tanto de insulina como de glucagon.

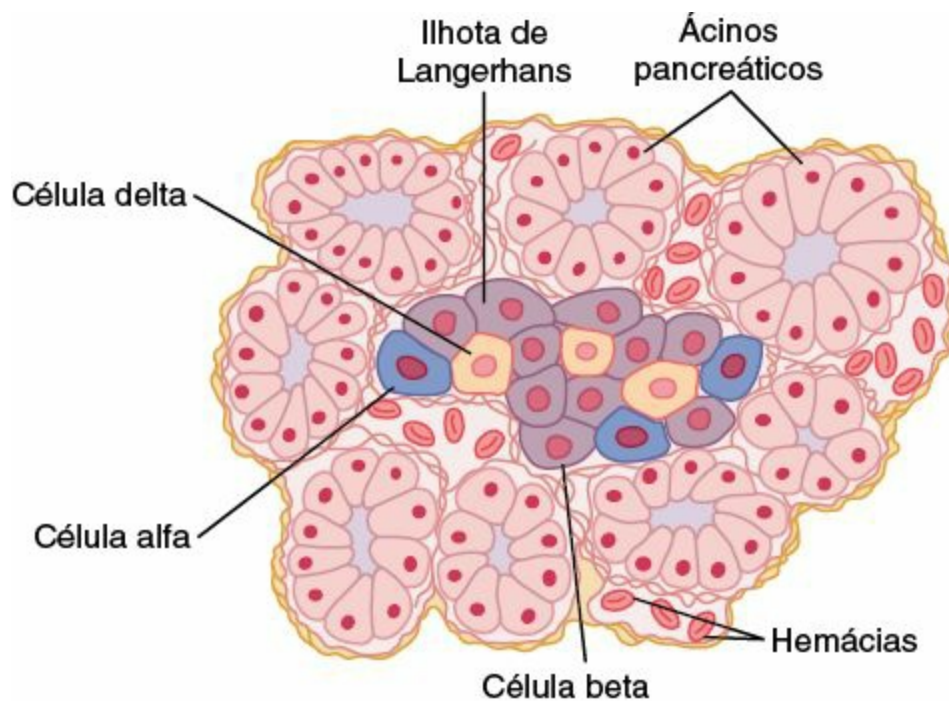



Figura 79-1. Anatomia fisiológica de uma ilhota de Langerhans no pâncreas.

A INSULINA E SEUS EFEITOS METABÓLICOS

A insulina foi isolada pela primeira vez no pâncreas em 1922, por Banting e Best, e praticamente da noite para o dia a perspectiva para o paciente com diabetes grave mudou de declínio rápido e morte para a de pessoa praticamente normal. Historicamente, a insulina foi associada ao "açúcar no sangue", mas, na verdade, ela apresenta efeitos profundos no metabolismo dos carboidratos. Mesmo assim, são as anormalidades do metabolismo das gorduras que provocam condições, tais como a acidose e arteriosclerose, causas usuais de morbidade e morte nos pacientes diabéticos. Além disso, nos pacientes portadores de diabetes prolongado sem tratamento, a redução da capacidade de sintetizar proteínas leva ao consumo de tecidos, assim como a muitos distúrbios celulares funcionais. Consequentemente, é claro que a insulina afeta o metabolismo de lipídios e proteínas quase tanto como o metabolismo dos carboidratos.

A INSULINA É UM HORMÔNIO ASSOCIADO À ABUNDÂNCIA DE ENERGIA

À medida que discutirmos a insulina nas próximas poucas páginas, ficará evidente que a secreção de insulina está associada à abundância de energia, ou seja, quando existe grande abundância de alimentos muito energéticos na dieta, em especial quantidades excessivas de carboidratos, a secreção aumenta. Por sua vez, a insulina desempenha um papel importante no armazenamento do excesso de energia. No caso de excesso de carboidratos, a insulina faz com que sejam armazenados sob a forma de glicogênio, principalmente no fígado e nos músculos. Além disso, todo o excesso de carboidrato

que não pode ser armazenado na forma de glicogênio é convertido sob o estímulo da insulina em gordura e armazenado no tecido adiposo. No caso das proteínas, a insulina exerce efeito direto na promoção da captação de aminoácidos pelas células e na sua conversão em proteína. Além disso, ela inibe o catabolismo das proteínas que já se encontram nas células.

QUÍMICA E SÍNTESE DA INSULINA

A insulina é uma proteína pequena. A insulina humana, que tem peso molecular de 5.808, é formada por duas cadeias de aminoácidos, como vemos na Figura 79-2, conectadas por meio de ligações dissulfeto. Quando as duas cadeias de aminoácidos se separam, a atividade funcional da molécula de insulina desaparece.

A insulina é sintetizada nas células beta pelo modo usual como as proteínas são sintetizadas, como explicado no Capítulo 3, começando com a tradução do mRNA da insulina por meio dos ribossomos ligados ao retículo endoplasmático para formar uma *pré-proinsulina*. Essa pré-proinsulina inicial apresenta peso molecular em torno de 11.500, sendo então clivada no retículo endoplasmático, para formar a *proinsulina,* com peso molecular de aproximadamente 9.000, e consiste em três cadeias de peptídeos, A, B e C. A maior parte da proinsulina é novamente clivada no aparelho de Golgi, para formar insulina composta pelas cadeias A e B, conectadas por ligações dissulfeto e peptídeo cadeia C, denominado *peptídeo conector* (*peptídeo C*). A insulina e o peptídeo C são revestidos nos grânulos secretores e secretados em quantidades equimolares. Aproximadamente 5% a 10% do produto final secretado se encontram ainda sob a forma de proinsulina.

A proinsulina e o peptídeo C não têm, virtualmente, atividade insulínica. Porém, o peptídeo C se liga à estrutura da membrana, mais provavelmente um receptor da membrana acoplado à proteína G e elicita a ativação de, ao menos, dois sistemas enzimáticos, sódio-potássio adenosina trifosfatase e óxido nítrico sintetase endotelial. Apesar de ambas as enzimas terem múltiplas funções fisiológicas, a importância do peptídeo C na regulação dessas enzimas ainda é incerta.

Os níveis de peptídeo C podem ser determinados por radioimunoensaio nos pacientes diabéticos tratados com insulina, para determinar quanto de sua insulina natural ainda está sendo produzida. Pacientes com diabetes do tipo 1, incapazes de produzir insulina, têm normalmente níveis substancialmente diminuídos de peptídeo C.

Quando a insulina é secretada na corrente sanguínea, ela circula quase inteiramente em sua forma livre. Uma vez que a sua meia-vida plasmática é de, aproximadamente, apenas 6 minutos, assim ela é, na sua maior parte, eliminada da circulação dentro de 10 a 15 minutos. Com exceção da porção da insulina que se liga aos receptores nas células-alvo, o restante é degradado pela enzima *insulinase*, em sua maior parte no fígado e em menor quantidade nos rins e músculos e, menos ainda, na maioria dos outros tecidos. Essa rápida remoção do plasma é importante, porque, às vezes, sua pronta

desativação bem como sua ativação são fundamentais para o controle das funções da insulina.

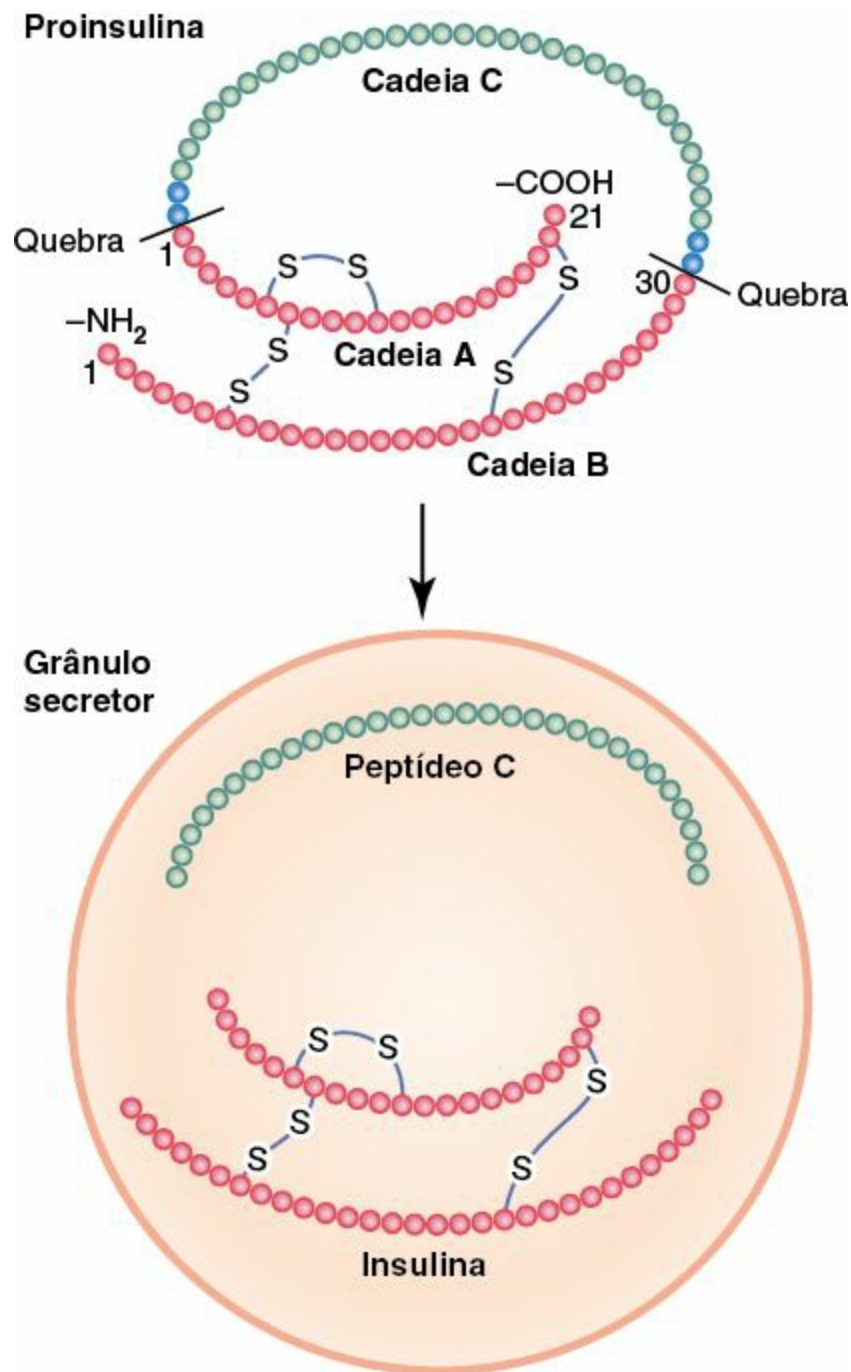



Figura 79-2. Esquema da molécula de proinsulina humana, que é quebrada no complexo de Golgi das células pancreáticas beta para formar o peptídeo conector (*peptídeo C*) e insulina, que é composta por cadeias A e B, conectadas por pontes de dissulfeto. O peptídeo C e a insulina são armazenados em grânulos e secretados em quantidades equimolares, com uma pequena quantidade de proinsulina.

ATIVAÇÃO DOS RECEPTORES DAS CÉLULAS-ALVO PELA INSULINA E OS EFEITOS CELULARES RESULTANTES

Para começar a exercer seus efeitos nas células-alvo, a insulina, em primeiro lugar, liga-se e ativa um receptor proteico de membrana, com peso molecular em torno de 300.000 (Figura 79-3). É o receptor ativado que causa os efeitos subsequentes.

O receptor de insulina é a combinação de quatro subunidades que se mantêm unidas por meio de

ligações dissulfeto: *duas subunidades alfa*, que se situam inteiramente do lado externo da membrana celular e *duas subunidades beta*, que penetram através da membrana, projetando-se no citoplasma celular. A insulina se acopla às subunidades alfa do lado externo da célula, mas, devido às ligações com as subunidades beta, as porções das subunidades beta que se projetam para o interior da célula são autofosforiladas. Assim, o receptor de insulina é exemplo de um *receptor ligado à enzima,* discutido no Capítulo 75. A autofosforilação das subunidades beta do receptor ativa uma *tirosina cinase* local, que, por sua vez, causa fosforilação de diversas outras enzimas intracelulares, inclusive do grupo chamado *substratos do receptor de insulina (IRS)*. Tipos diferentes de IRS (p. ex., IRS-1, IRS-2 e IRS-3) são expressos nos diferentes tecidos. O efeito global é a ativação de algumas enzimas e, ao mesmo tempo, a inativação de outras. Dessa maneira, a insulina dirige a maquinaria metabólica intracelular, de modo a produzir os efeitos desejados no metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas. Os principais efeitos finais da estimulação da insulina são os seguintes:

1. Em segundos depois que a insulina se acopla a seus receptores de membrana, as membranas de cerca de 80% das células do organismo aumentam acentuadamente sua captação de glicose. Isso ocorre, de modo especial, nas células musculares e adiposas, mas *não na maioria dos neurônios do encéfalo*. A glicose transportada para as células é imediatamente fosforilada e se transforma em substrato para todas as funções metabólicas usuais dos carboidratos. Acredita-se que o transporte aumentado da glicose resulte da translocação de múltiplas vesículas intracelulares para as membranas celulares: essas vesículas contêm múltiplas moléculas de proteínas transportadoras de glicose, que se acoplam à membrana celular e facilitam a captação da glicose nas células. Quando a insulina não está mais disponível, essas vesículas se separam da membrana celular em período de 3 a 5 minutos e retornam para o interior da célula para serem utilizadas repetidamente, conforme necessário.
2. A membrana celular fica mais permeável a muitos dos aminoácidos, a íons potássio e fosfato, levando a aumento do transporte dessas substâncias para a célula.
3. Efeitos mais lentos ocorrem durante os 10 a 15 minutos seguintes, para modificar os níveis de atividade de muitas das enzimas metabólicas intracelulares. Esses efeitos resultam, principalmente, da alteração do estado de fosforilação das enzimas.
4. Efeitos ainda mais lentos continuam a ocorrer horas e até mesmo dias depois. Eles resultam da variação da velocidade de tradução dos RNAs mensageiros nos ribossomos, para formar novas proteínas e de efeitos ainda mais lentos devido à variação da transcrição do DNA no núcleo celular. Dessa maneira, a insulina remodela muito da maquinaria enzimática celular até atingir alguns dos seus efeitos metabólicos.

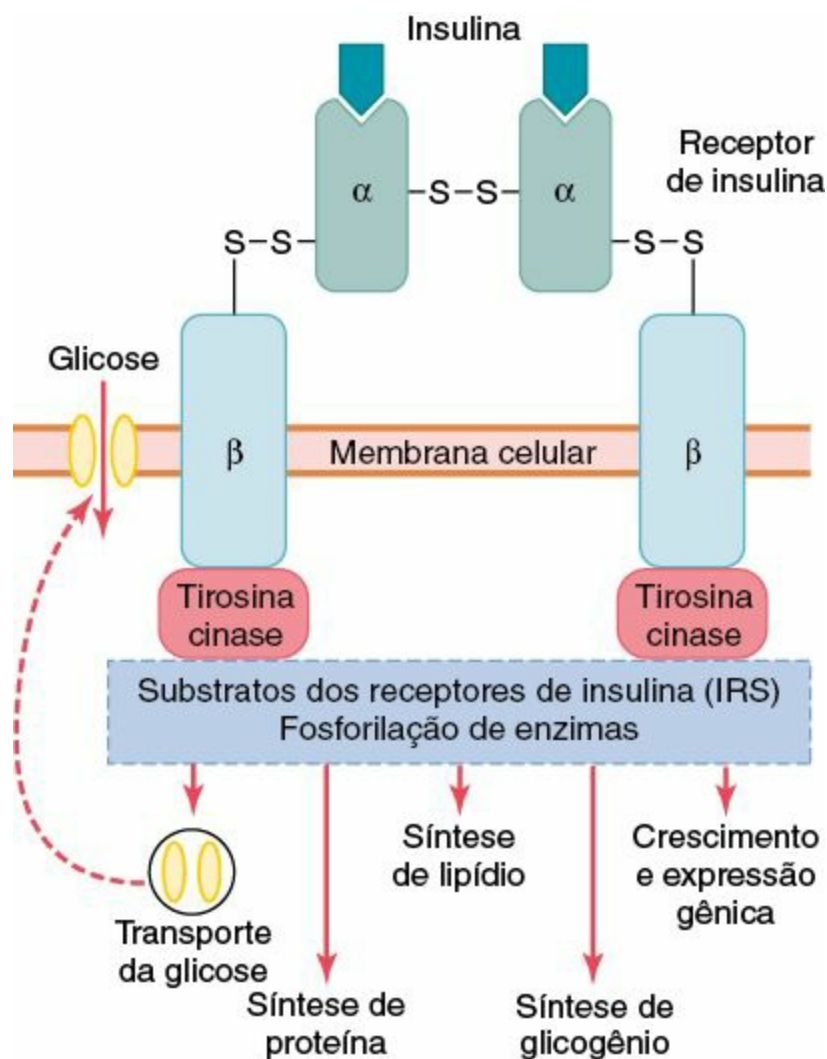



Figura 79-3. Esquematização do receptor de insulina. A insulina se liga à subunidade a de seu receptor, o que provoca a autofosforilação do receptor da subunidade b, que, por sua vez, induz a atividade da tirosina cinase. A atividade da tirosina cinase do receptor inicia uma cascata de fosforilação celular, que aumenta ou diminui a atividade das enzimas, incluindo os substratos dos receptores de insulina que medeiam os efeitos da insulina em glicose, lipídios e metabolismo proteico. Por exemplo, os transportadores de glicose são translocados para a membrana celular, para facilitar a entrada da glicose na célula.

EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DOS CARBOIDRATOS

Imediatamente após uma refeição rica em carboidratos, a glicose absorvida para o sangue causa secreção rápida de insulina, que é discutida em detalhes adiante, neste Capítulo. A insulina, por sua vez, faz a pronta captação, armazenamento e utilização da glicose por quase todos os tecidos do organismo, mas em especial pelos músculos, tecido adiposo e fígado.

A Insulina Promove a Captação e o Metabolismo da Glicose nos Músculos

Durante grande parte do dia, o tecido muscular depende não somente da glicose como fonte de energia, mas também dos ácidos graxos. O principal motivo dessa dependência de ácidos graxos consiste no fato de que a *membrana muscular em repouso* só é ligeiramente permeável à glicose,

exceto quando a fibra muscular é estimulada pela insulina; entre as refeições, a quantidade de insulina secretada é insuficiente para promover a entrada de quantidades significativas de glicose nas células musculares.

Entretanto, sob duas condições os músculos utilizam grande quantidade de glicose. Uma delas é durante a realização de exercícios moderados ou intensos. Essa utilização de glicose não precisa de grande quantidade de insulina, porque a contração muscular aumenta a translocação da *molécula transportadora de glicose 4 (GLUT 4)* dos depósitos intracelulares para a membrana celular, o que, por sua vez, facilita a difusão da glicose na célula.

A segunda condição para a utilização muscular de grande quantidade de glicose ocorre nas poucas horas seguintes à refeição. Nesse período, a concentração de glicose no sangue fica bastante elevada, e o pâncreas está secretando grande quantidade de insulina. Essa insulina adicional provoca transporte rápido da glicose para as células musculares. Por isso, nesse período, a célula muscular utiliza a glicose preferencialmente aos ácidos graxos, como discutiremos adiante.

Armazenamento de Glicogênio no Músculo. Se os músculos não estiverem se exercitando depois da refeição e, ainda assim, a glicose for transportada abundantemente para as células musculares, então a maior parte da glicose é armazenada sob a forma de glicogênio muscular, em vez de ser utilizada como energia, até o limite de concentração de 2% a 3%. O glicogênio pode ser utilizado depois como energia pelo músculo. O glicogênio é especialmente útil durante períodos curtos de uso energético extremo pelos músculos e, até mesmo, para fornecer picos de energia anaeróbica durante alguns minutos, por meio da conversão glicolítica do glicogênio em ácido lático, o que pode ocorrer até mesmo na ausência de oxigênio.

Efeito Quantitativo da Insulina para Auxiliar o Transporte de Glicose Através da Membrana da Célula Muscular

O efeito quantitativo da insulina para facilitar o transporte de glicose através da membrana da célula muscular é demonstrado pelos resultados experimentais exibidos na Figura 79-4. A curva inferior rotulada como “controle” mostra a concentração de glicose livre medida na célula, demonstrando que a concentração de glicose permaneceu praticamente zero, apesar do aumento da concentração extracelular de glicose tão grande quanto 750 mg/100 mL. Em contraste, a curva rotulada de “insulina” demonstra que a concentração de glicose intracelular aumentou até 400 mg/100 mL, quando a insulina foi adicionada. Assim, fica claro que a insulina pode elevar o transporte de glicose no músculo em repouso pelo menos em 15 vezes.

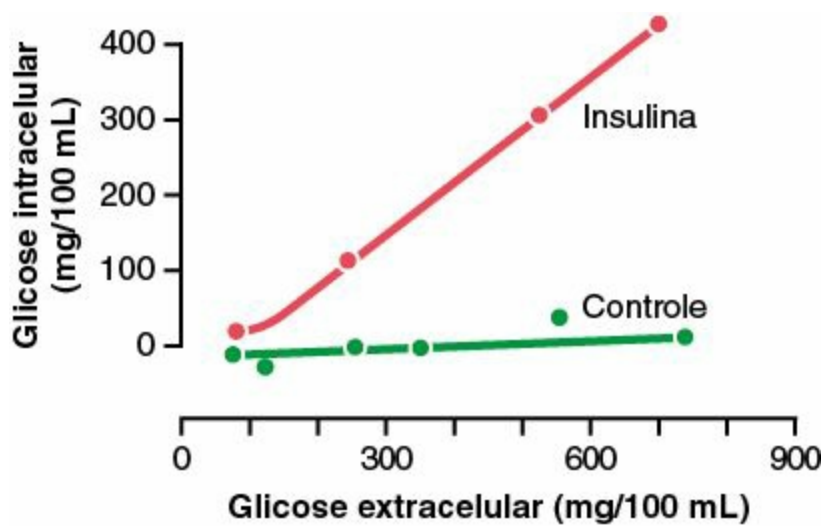



Figura 79-4. Efeito da insulina no aumento da concentração de glicose nas células musculares. Note que, na ausência de insulina (controle), a concentração intracelular de glicose permanece próxima de zero, apesar das elevadas concentrações extracelulares de glicose. *(Dados de Eisenstein AB: The Biochemical Aspects of Hormone Action. Boston: Little, Brown, 1964.)*

A Insulina Promove a Captação, o Armazenamento e a Utilização da Glicose pelo Fígado

Um dos mais importantes de todos os efeitos da insulina é fazer com que a maioria da glicose absorvida após uma refeição seja armazenada rapidamente no fígado sob a forma de glicogênio. Então, entre as refeições, quando o alimento não está disponível e a concentração de glicose sanguínea começa a cair, a secreção de insulina diminui rapidamente, e o glicogênio hepático é de novo convertido em glicose, que é liberada de volta ao sangue, para impedir que a concentração de glicose caia a níveis muito baixos.

O mecanismo pelo qual a insulina provoca a captação e o armazenamento da glicose no fígado inclui diversas etapas quase simultâneas:

1. A insulina *inativa a fosforilase hepática*, a principal enzima que leva à quebra do glicogênio hepático em glicose. Essa inativação impede a clivagem do glicogênio armazenado nas células hepáticas.
2. A insulina causa *aumento da captação de glicose* do sangue pelas células hepáticas mediante *aumento da atividade da enzima glicocinase*, uma das enzimas que provocam a fosforilação inicial da glicose, depois que ela se difunde pelas células hepáticas. Depois de fosforilada, a glicose é *temporariamente* retida nas células hepáticas porque a glicose fosforilada não pode se difundir de volta, através da membrana celular.
3. A insulina também aumenta as atividades das enzimas que promovem a síntese de glicogênio, inclusive, de modo especial, a *glicogênio sintase*, responsável pela polimerização das unidades de monossacarídeos, para formar as moléculas de glicogênio.

O efeito global de todas essas ações é aumentar a quantidade de glicogênio no fígado. O glicogênio

pode elevar até o total de, aproximadamente, 5% a 6% da massa hepática, o que equivale a quase 100 gramas de glicogênio armazenado em todo o fígado.

A Glicose É Liberada do Fígado Entre as Refeições. Quando o nível da glicose no sangue começa a baixar entre as refeições, ocorrem diversos eventos que fazem com que o fígado libere glicose de volta para o sangue circulante:

1. A redução da glicose sanguínea faz com que o pâncreas reduza sua secreção de insulina.
2. A ausência de insulina, então, reverte todos os efeitos relacionados anteriormente para o armazenamento de glicogênio, interrompendo, essencialmente, a continuação da síntese de glicogênio no fígado e impedindo a captação adicional da glicose do sangue pelo fígado.
3. A ausência de insulina (com o aumento do glucagon, a ser discutido adiante) ativa a enzima *fosforilase*, que causa a clivagem do glicogênio em *glicose fosfato*.
4. A enzima *glicose fosfatase*, inibida pela insulina, é então ativada pela ausência de insulina e faz com que o radical fosfato seja retirado da glicose; isso possibilita a difusão de glicose livre de volta para o sangue.

Assim, o fígado remove a glicose do sangue, quando ela está presente em quantidade excessiva após uma refeição, e a devolve para o sangue, quando a concentração da glicose sanguínea diminui entre as refeições. Em geral, cerca de 60% da glicose da refeição é armazenada, dessa maneira, no fígado e, então, retorna posteriormente para a corrente sanguínea.

A Insulina Promove a Conversão do Excesso de Glicose em Ácidos Graxos e Inibe a Gliconeogênese no Fígado. Quando a quantidade de glicose, que penetra as células hepáticas é maior do que a que pode ser armazenada sob a forma de glicogênio ou do que pode ser utilizada para o metabolismo local dos hepatócitos, *a insulina promove a conversão de todo esse excesso de glicose em ácidos graxos*. Esses ácidos graxos são subsequentemente empacotados sob a forma de triglicerídeos em lipoproteínas de densidade muito baixa e, dessa forma, transportados pelo sangue para o tecido adiposo, onde são depositados como gordura.

A insulina também *inibe a gliconeogênese*. Isso ocorre, em sua maior parte, por meio da redução das quantidades e atividades que as enzimas hepáticas precisam para a gliconeogênese. Contudo, esse efeito é, em parte, causado por ação da insulina, que reduz a liberação de aminoácidos dos músculos e de outros tecidos extra-hepáticos e, por sua vez, a disponibilidade desses precursores necessários para a gliconeogênese. Esse fenômeno é discutido adiante, em relação ao efeito da insulina no metabolismo das proteínas.

A Falta do Efeito da Insulina na Captação e Utilização da Glicose pelo Cérebro

O cérebro é bastante diferente da maioria dos outros tecidos do organismo, em que a insulina apresenta pouco efeito na captação ou utilização da glicose. Ao contrário, *a maioria das células neurais é permeável à glicose e pode utilizá-la sem a intermediação da insulina*.

Os neurônios são também bastante diferentes da maioria das outras células do organismo, no sentido que utilizam, normalmente, apenas glicose como fonte de energia e só podem empregar outros substratos para obter energia, tais como as gorduras com dificuldade. Consequentemente, é essencial que o nível de glicose sanguínea se mantenha sempre acima do nível crítico, o que é uma das funções mais importantes do sistema de controle da glicose sérica. Quando o nível da glicose cai muito, na faixa compreendida entre 20 e 50 mg/100 mL, desenvolvem-se os sintomas de *choque hipoglicêmico,* caracterizados por irritabilidade nervosa progressiva que leva à perda da consciência, convulsões ou até mesmo o coma.

O Efeito da Insulina no Metabolismo dos Carboidratos em Outras Células

A insulina aumenta o transporte e a utilização da glicose pela maioria das outras células do organismo (com exceção da maior parte dos neurônios, como mencionado), do mesmo modo como afeta o transporte e a utilização da glicose nas células musculares. O transporte da glicose para as células adiposas fornece, principalmente, substrato para a porção glicerol da molécula de gordura. Consequentemente, desse modo indireto, a insulina promove a deposição da gordura nessas células.

O EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DAS GORDURAS

Apesar de os efeitos da insulina no metabolismo das gorduras não serem tão visíveis como os efeitos agudos no metabolismo dos carboidratos, eles apresentam, em longo prazo, importância equivalente. O efeito em longo prazo da *falta de insulina* é, especialmente, dramático porque provoca aterosclerose extrema, muitas vezes levando a ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e a outros acidentes vasculares. Contudo, em primeiro lugar, vamos discutir os efeitos agudos da insulina no metabolismo das gorduras.

A Insulina Promove a Síntese e o Armazenamento das Gorduras

A insulina exerce diversos efeitos que levam ao armazenamento das gorduras no tecido adiposo. Em primeiro lugar, a insulina aumenta a utilização da glicose pela maioria dos tecidos do corpo, o que automaticamente reduz a utilização da gordura, funcionando assim como um poupador de gordura. Entretanto, a insulina também promove a síntese de ácidos graxos. Isso é de modo especial verdadeiro quando ocorre ingestão de mais carboidratos do que é possível usar imediatamente como

energia, fornecendo, assim, o substrato necessário para a síntese de gordura. Quase toda essa síntese ocorre nas células hepáticas, e os ácidos graxos são, então, transportados do fígado pelas lipoproteínas plasmáticas para serem armazenados nas células adiposas. Os diferentes fatores, que levam ao aumento da síntese dos ácidos graxos pelo fígado, incluem os seguintes:

1. *A insulina aumenta o transporte da glicose para as células hepáticas*. Depois que a concentração de glicogênio no fígado atinge 5% a 6%, esse nível, por si só, inibe a síntese posterior de glicogênio. A partir daí, toda a glicose adicional que penetra as células hepáticas fica disponível sob a forma de gordura. A glicose é, em primeiro lugar, transformada em piruvato, na via glicolítica, e o piruvato é, subsequentemente, convertido em acetilcoenzima A (acetil-CoA), que é o substrato a partir do qual os ácidos graxos são sintetizados.
2. *O ciclo do ácido cítrico produz excesso de íons citrato e de íons isocitrato, quando quantidades excessivas de glicose estão sendo utilizadas como fonte de energia*. Esses íons, então, apresentam efeito direto na ativação da *acetil-CoA carboxilase*, a enzima necessária para realizar a *carboxilação da acetil-CoA*, de modo a formar *malonil-CoA*, o primeiro estágio da síntese dos ácidos graxos.
3. *A maior parte dos ácidos graxos é, então, sintetizada no interior do fígado e utilizada para formar triglicerídeos,* que é a forma usual de armazenamento da gordura. Eles são liberados das células hepáticas para o sangue nas lipoproteínas. A insulina ativa a *lipoproteína lipase* nas paredes dos capilares do tecido adiposo, que quebra os triglicerídeos, formando outra vez ácidos graxos, requisito para que possam ser absorvidos pelas células adiposas, onde voltam a ser convertidos em triglicerídeos e armazenados.

O Papel da Insulina no Armazenamento de Gordura nas Células Adiposas. A insulina tem dois outros efeitos essenciais que são requeridos para o armazenamento de gordura nas células adiposas:

1. *A insulina inibe a ação da lipase hormônio-sensível*. A lipase é a enzima que provoca a hidrólise dos triglicerídeos previamente armazenados nas células adiposas. Consequentemente, a liberação dos ácidos graxos do tecido adiposo para o sangue circulante é inibida.
2. *A insulina promove o transporte da glicose através da membrana celular para o interior das células adiposas*, do mesmo modo como promove o transporte da glicose para as células musculares. Parte dessa glicose é, então, utilizada para sintetizar quantidades mínimas de ácidos graxos, porém o mais importante é que ela também forma grande quantidade de a-glicerol fosfato. Essa substância produz o *glicerol* que se associa aos ácidos graxos para formar os triglicerídeos, que são a forma de armazenamento da gordura nas células adiposas. Por conseguinte, quando a insulina não está disponível, até mesmo as reservas de grandes quantidades de ácidos graxos transportados do fígado nas lipoproteínas são praticamente bloqueadas.

A Deficiência de Insulina Aumenta o Uso da Gordura como Fonte de Energia

Todos os aspectos da lipólise e de seu uso como fonte de energia ficam muito aumentados na ausência de insulina. Essa potencialização ocorre, mesmo normalmente entre as refeições, quando a secreção de insulina é mínima, mas é extrema nos doentes com diabetes melito, quando a secreção de insulina é quase zero. Os efeitos resultantes são descritos nas seguintes seções.

A Deficiência de Insulina Causa Lipólise das Gorduras Armazenadas e Liberação de Ácidos Graxos Livres. Na ausência de insulina, todos os efeitos da insulina, observados antes que causem o armazenamento das gorduras, são revertidos. O efeito mais importante é que a enzima *lipase hormônio-sensível* nas células adiposas fica intensamente ativada. Isso leva à hidrólise dos triglicerídeos armazenados, liberando grande quantidade de ácidos graxos e de glicerol no sangue circulante. Consequentemente, a concentração plasmática dos ácidos graxos livres começa a aumentar dentro de minutos. Esses ácidos graxos passam a ser o principal substrato de energia utilizado, essencialmente, por todos os tecidos do organismo, com exceção do cérebro.

A Figura 79-5 mostra o efeito da ausência de insulina nas concentrações plasmáticas dos ácidos graxos livres, glicose e ácido acetoacético. Observe que, quase imediatamente após a remoção do pâncreas, a concentração de ácidos graxos livres no plasma começa a aumentar, até mais rapidamente do que a concentração de glicose.

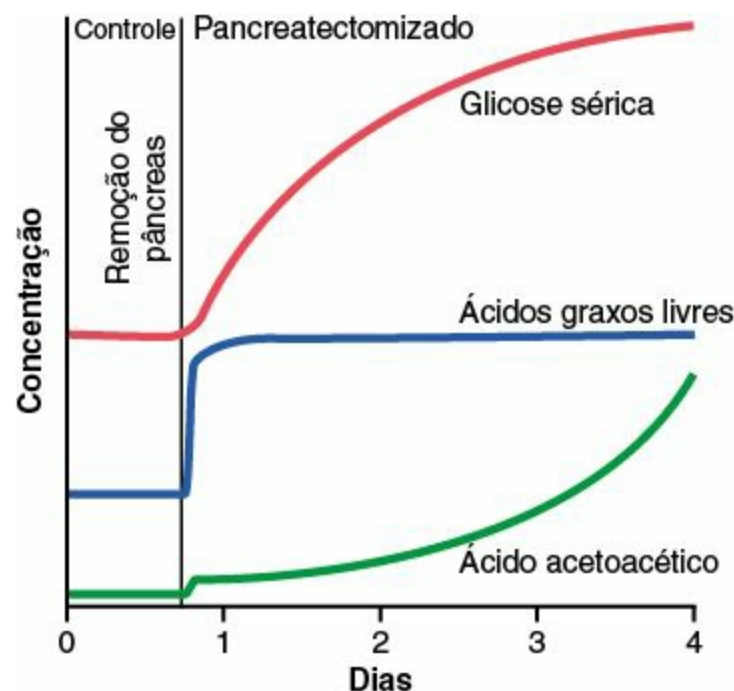



Figura 79-5. Efeito da remoção do pâncreas na concentração aproximada de glicose sanguínea, ácidos graxos livres no plasma e ácido acetoacético.

A Deficiência de Insulina Aumenta as Concentrações de Colesterol e de Fosfolipídios

Plasmáticos. O excesso de ácidos graxos no plasma, associado à deficiência de insulina, também promove a conversão hepática de alguns ácidos graxos em fosfolipídios e colesterol, dois dos principais produtos do metabolismo da gordura. Essas duas substâncias, junto com o excesso de triglicerídeos formado ao mesmo tempo no fígado, são, então, liberadas para o sangue nas lipoproteínas. Ocasionalmente, as lipoproteínas plasmáticas chegam a aumentar em até três vezes na ausência de insulina, fazendo com que a concentração total de lipídios plasmáticos fique maior que a porcentagem normal de 0,6%. Essa elevada concentração de lipídios — especialmente a elevada concentração de colesterol — promove o desenvolvimento da aterosclerose nas pessoas portadoras de diabetes grave.

A Utilização Excessiva das Gorduras durante a Falta de Insulina Causa Cetose e Acidose. A ausência de insulina também forma quantidades excessivas de *ácido acetoacético* nas células hepáticas, em consequência do seguinte efeito: na ausência de insulina, mas, na presença de grande quantidade de ácidos graxos nas células hepáticas, o mecanismo de transporte da carnitina, para levar os ácidos graxos para as mitocôndrias, fica cada vez mais ativado. Nas mitocôndrias, a betaoxidação dos ácidos graxos ocorre rapidamente, liberando quantidades extremas de acetil-CoA. Grande parte desse excesso de acetil-CoA é, então, condensada, de modo a formar o ácido acetoacético que é liberado no sangue circulante. A maior parte do ácido acetoacético passa para as células periféricas, onde é novamente convertido em acetil-CoA e utilizado como energia na forma usual.

Ao mesmo tempo, a ausência de insulina também deprime a utilização de ácido acetoacético nos tecidos periféricos. Assim, tanto ácido acetoacético é liberado pelo fígado que não pode ser metabolizado pelos tecidos. Como mostrado na Figura 79-5, a concentração de ácido acetoacético aumenta nos dias seguintes à interrupção da secreção de insulina, chegando, às vezes, a concentrações de 10 mEq/L ou mais, o que é estado grave de acidose.

Como explicado no Capítulo 69, parte do ácido acetoacético também é convertida em ácido b-hidroxibutírico e *acetona*. Essas duas substâncias, junto com o ácido acetoacético, são chamadas *corpos cetônicos,* e sua presença, em grande quantidade nos líquidos do corpo, é chamada *cetose*. Veremos adiante que, no diabetes grave, o ácido acetoacético e o ácido b-hidroxibutírico podem causar *acidose* grave e *coma,* podendo levar à morte.

O EFEITO DA INSULINA NO METABOLISMO DAS PROTEÍNAS E NO CRESCIMENTO

A Insulina Promove a Síntese e o Armazenamento de Proteínas

Durante as poucas horas depois da refeição, quando existem quantidades excessivas de nutrientes no sangue circulante, proteínas, carboidratos e gorduras são armazenados nos tecidos; há necessidade de insulina para que esse armazenamento ocorra. O modo pelo qual a insulina realiza o armazenamento de proteínas não é tão bem compreendido como os mecanismos do armazenamento da glicose e das gorduras. Alguns dos fatos são descritos a seguir.

1. *A insulina estimula o transporte de muitos dos aminoácidos para as células*. Entre os aminoácidos mais intensamente transportados, encontram-se *valina*, *leucina*, *isoleucina*, *tirosina* e *fenilalanina*. Assim, a insulina divide com o hormônio do crescimento a capacidade de aumentar a captação de aminoácidos nas células. No entanto, os aminoácidos afetados não são necessariamente os mesmos.
2. *A insulina aumenta os processos de tradução do RNA mensageiro*, formando, dessa maneira, novas proteínas. De algum modo ainda inexplicado, a insulina aciona a maquinaria ribossômica. Na ausência de insulina, os ribossomos simplesmente param de trabalhar, como se a insulina, na prática, acionasse o seu mecanismo de "ligar e desligar".
3. Em intervalo maior de tempo, *a insulina também aumenta a transcrição de sequências genéticas selecionadas de DNA* no núcleo celular, formando, assim, quantidade aumentada de RNA e síntese ainda maior de proteínas — promovendo, especialmente, grande conjunto de enzimas envolvidas no armazenamento de carboidratos, gorduras e proteínas.
4. *A insulina inibe o catabolismo das proteínas,* reduzindo, dessa forma, a liberação de aminoácidos das células, em especial das células musculares. Isso resulta, possivelmente, da capacidade de a insulina reduzir a degradação normal das proteínas pelos lisossomos celulares.
5. *No fígado*, *a insulina deprime a gliconeogênese.* Isso ocorre por meio da redução da atividade das enzimas que promovem a gliconeogênese. Como os substratos mais utilizados na síntese de glicose pela gliconeogênese são os aminoácidos plasmáticos, essa supressão da gliconeogênese conserva os aminoácidos nas reservas de proteínas do corpo.

Em resumo, a insulina proporciona a formação de proteínas e impede a sua degradação.

A Deficiência de Insulina Causa Depleção de Proteínas e Aumento dos Aminoácidos Plasmáticos

Virtualmente, cessa toda a reserva de proteínas quando não há disponibilidade de insulina. O catabolismo das proteínas aumenta, a síntese de proteínas cessa e uma grande quantidade de aminoácidos é lançada no plasma. A concentração de aminoácidos plasmáticos aumenta consideravelmente e a maior parte do excesso de aminoácidos é utilizada diretamente como energia e como substratos para a gliconeogênese. Essa degradação dos aminoácidos também leva ao aumento da excreção da ureia na urina. O resultante consumo de proteínas é um dos efeitos mais graves do

diabetes melito; pode levar à fraqueza extrema, bem como à alteração de diversas funções dos órgãos.

A Insulina e o Hormônio do Crescimento Interagem de Modo Sinérgico para Promover o Crescimento

Como a insulina é necessária para a síntese de proteínas, ela é também essencial para o crescimento do animal, como o hormônio do crescimento. Como mostrado na Figura 79-6, um rato pancreatectomizado e hipofisectomizado, sem tratamento, apresenta um crescimento muito escasso. Além do mais, a administração de hormônio do crescimento ou de insulina isoladamente quase não provoca qualquer crescimento. Entretanto, a combinação desses hormônios provoca dramático crescimento. Assim, parece que os dois hormônios funcionam de modo sinérgico para promover o crescimento, cada qual executando uma função específica, própria de cada um. É possível que uma pequena parte dessa necessidade de ambos os hormônios resulte do fato de que cada um promove a captação celular de seleção diferente de aminoácidos, todos necessários para que ocorra o crescimento.

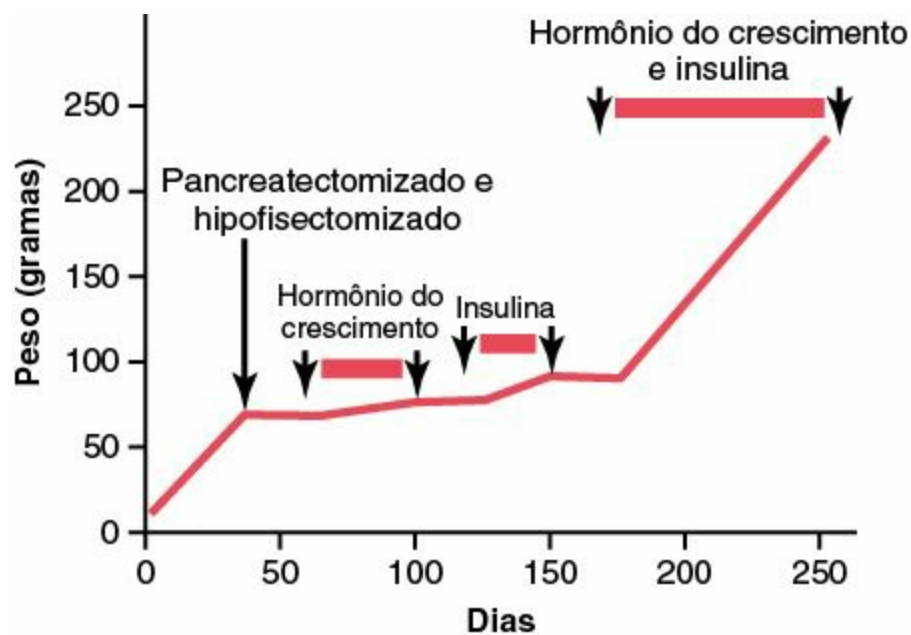



Figura 79-6. Efeito do hormônio do crescimento, da insulina e do hormônio do crescimento com a insulina, no crescimento de um rato pancreatectomizado e hipofisectomizado.

MECANISMOS DA SECREÇÃO DE INSULINA

A Figura 79-7 mostra os mecanismos celulares básicos da secreção de insulina pelas células betapancreáticas, em resposta ao aumento da concentração da glicose sanguínea, que é o controlador primário da secreção de insulina. As células beta contêm um grande número de *transportadores de glicose*, que permitem influxo de glicose proporcional à concentração plasmática na faixa

fisiológica. Uma vez nas células, a glicose é fosforilada pela *glicocinase* em glicose-6-fosfato. Essa fosforilação parece ser a etapa limitante para o metabolismo da glicose nas células beta e é considerada como o principal mecanismo sensor de glicose e de ajuste da quantidade de insulina secretada, em relação aos níveis de glicose plasmática.

A glicose-6-fosfato é, subsequentemente, oxidada, de modo a formar trifosfato de adenosina (ATP), que inibe os *canais de potássio sensíveis ao ATP* da célula. O fechamento dos canais de potássio despolariza a membrana celular, abrindo consequentemente os *canais de cálcio dependentes de voltagem,* que são sensíveis às alterações da voltagem da membrana. Isso produz influxo de cálcio, que estimula a fusão das vesículas que contêm insulina, com a membrana celular e a secreção da insulina, no líquido extracelular por meio de *exocitose*.

Outros nutrientes, tais como alguns aminoácidos, também podem ser metabolizados pelas células beta, de modo a aumentar os níveis intracelulares de ATP e estimular a secreção de insulina. Alguns hormônios, como o glucagon e o peptídio insulinotrópico dependente de glicose (peptídio inibidor gástrico) e a acetilcolina, elevam os níveis de cálcio intracelular por outras vias de sinalização e aumentam o efeito da glicose, embora eles não apresentem efeitos importantes na secreção da insulina, na ausência de glicose. Outros hormônios, incluindo a somatostatina e a norepinefrina (por meio da ativação de receptores a-adrenérgicos), inibem a exocitose da insulina.

Os fármacos do tipo sulfonilureia estimulam a secreção da insulina por meio da ligação com os canais de potássio sensíveis ao ATP, bloqueando sua atividade. Isso resulta em efeito despolarizante que desencadeia a secreção da insulina, o que torna esses fármacos úteis no estímulo da secreção de insulina em pacientes portadores de diabetes tipo 2, como discutiremos adiante. A Tabela 79-1 resume alguns dos fatores que aumentam ou diminuem a secreção da insulina.

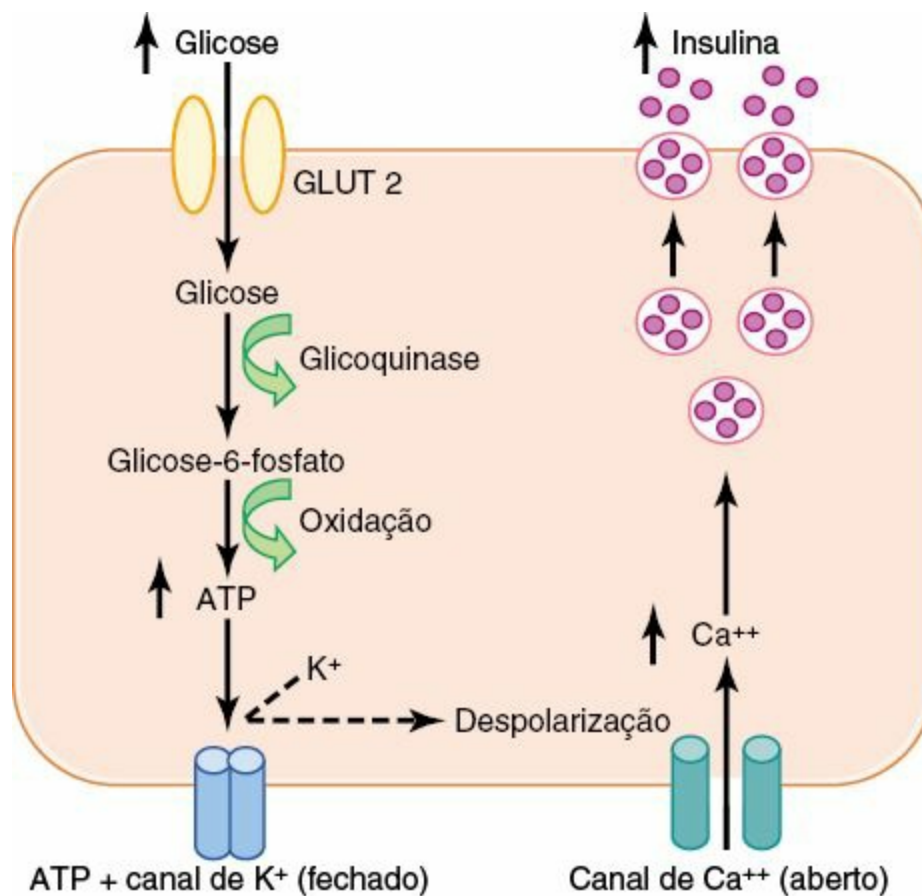



Figura 79-7. Mecanismos básicos do estímulo pela glicose da secreção da insulina pelas células beta do pâncreas. GLUT, molécula transportadora da glicose.

Tabela 79-1 Fatores e Condições que Aumentam ou Diminuem a Secreção da Insulina

Aumento da Secreção da Insulina	Diminuição da Secreção da Insulina
Aumento da glicose sanguínea	Diminuição da glicose sanguínea
Aumento de ácidos graxos livres no sangue	Jejum
Aumento de aminoácidos no sangue	Somatostatina
Hormônios gastrointestinais (gastrina, colecistocinina, secretina, peptídeo inibidor gástrico)	Atividade a-adrenérgica
Glucagon, hormônio do crescimento, cortisol	Leptina
Estimulação parassimpática; acetilcolina	
Estimulação b-adrenérgica	
Resistência insulínica; obesidade	
Medicamentos do grupo sulfonilureia (glyburide®, tolbutamida)	

CONTROLE DA SECREÇÃO DE INSULINA

Acreditava-se no passado que a secreção da insulina era controlada, quase completamente, pela concentração da glicose no sangue. Entretanto, à medida que aprendemos mais a respeito das funções metabólicas da insulina no metabolismo das proteínas e das gorduras, ficou claro que os aminoácidos e outros fatores plasmáticos também desempenham papéis importantes no controle da secreção da insulina (Tabela 79-1).

O Aumento da Glicose Sanguínea Estimula a Secreção de Insulina. Nos níveis normais de glicose sanguínea de *jejum*, entre 80 e 90 mg/100 mL, a secreção de insulina é mínima — da

ordem de 25 ng/min/kg de peso corporal, nível que apresenta apenas ligeira atividade fisiológica. Se a concentração de glicose no sangue for subitamente aumentada para um nível de duas ou três vezes o valor normal e a partir daí se mantiver nesse nível elevado, a secreção de insulina aumentará acentuadamente em dois estágios, como mostrado pelas alterações da concentração de insulina plasmática na Figura 79-8.

1. A concentração de insulina plasmática aumenta quase em 10 vezes, dentro de 3 a 5 minutos, depois da elevação aguda da glicose no sangue; isso é consequência da liberação imediata da insulina pré-formada das células beta das ilhotas de Langerhans. Contudo, a elevada taxa inicial de secreção não é mantida; pelo contrário, a concentração de insulina diminui para cerca da metade, no sentido de seu nível normal, depois de mais 5 a 10 minutos.
2. Iniciando por volta de 15 minutos, a secreção da insulina aumenta pela segunda vez e atinge novo platô depois de 2 a 3 horas, dessa vez em geral com secreção ainda mais elevada do que na fase inicial. Essa secreção resulta da liberação adicional da insulina pré-formada e da ativação do sistema enzimático, que sintetiza e libera nova insulina das células.

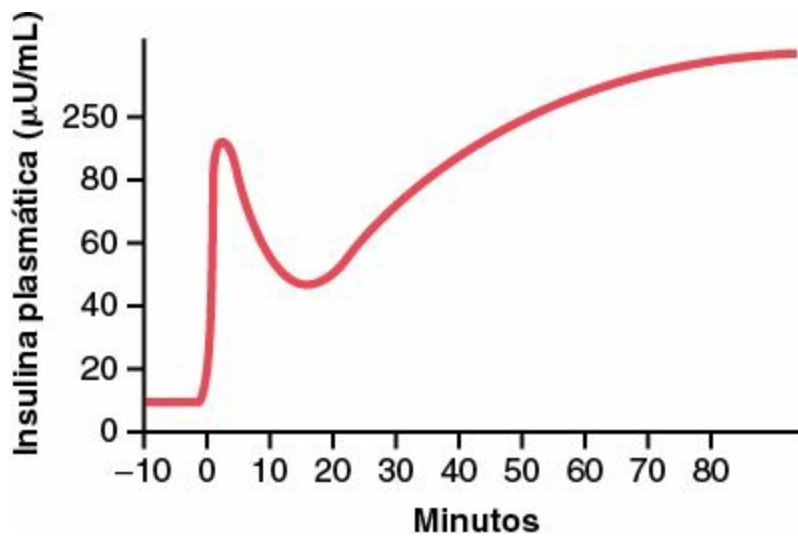



Figura 79-8. Elevação da concentração de insulina plasmática após aumento súbito da glicose sanguínea em duas a três vezes a faixa normal. Note a elevação inicial rápida na concentração de insulina e, então, um aumento tardio e continuado na concentração, começando de 15 a 20 minutos mais tarde.

Inter-relação de Feedback entre a Concentração de Glicose Sanguínea e a Taxa de Secreção de Insulina. Com o aumento da concentração da glicose plasmática acima de 100 mg/100 mL de sangue, a secreção da insulina aumenta rapidamente, atingindo seu pico entre 10 e 25 vezes o nível basal, com concentrações de glicose entre 400 e 600 mg/100 mL, como mostrado na Figura 79-9. Desse modo, o aumento da secreção da insulina pelo estímulo da glicose é dramático, tanto na sua velocidade como no nível elevado de secreção atingido. Além do mais, a interrupção da secreção de insulina é igualmente muito veloz, com sua redução ocorrendo entre 3 e 5 minutos, após a diminuição da concentração da glicose plasmática para o nível de jejum.

Essa resposta da secreção da insulina à concentração elevada de glicose plasmática forma um mecanismo de *feedback* extremamente importante para a regulação da concentração da glicose sanguínea, ou seja, qualquer elevação da glicose sanguínea aumenta a secreção de insulina, e a insulina, por sua vez, aumenta o transporte da glicose para o fígado, para os músculos e para outras células, reduzindo, consequentemente, a concentração plasmática da glicose de volta até o seu valor normal.

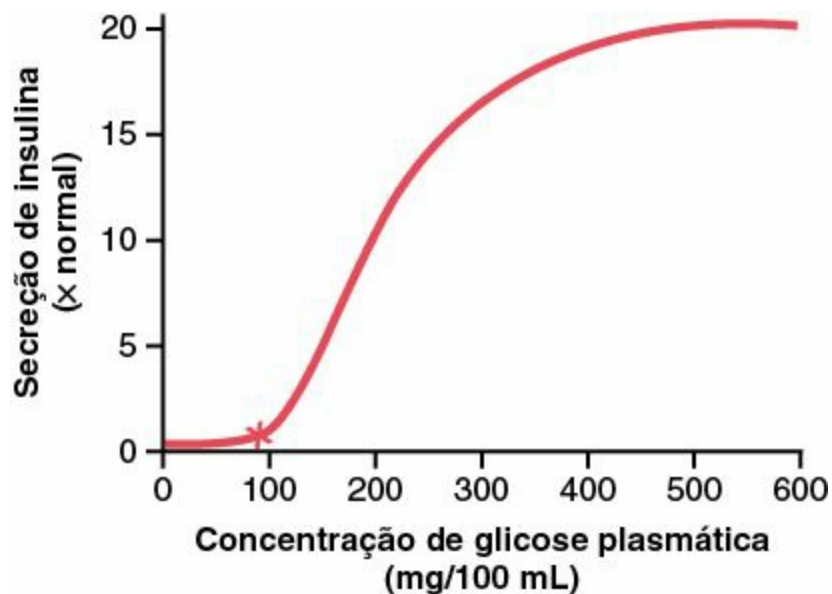



Figura 79-9. Secreção de insulina aproximada em diferentes níveis plasmáticos de glicose.

Outros Fatores que Estimulam a Secreção de Insulina

Aminoácidos. Alguns dos aminoácidos apresentam efeito similar ao excesso de glicose sanguínea na estimulação da secreção de insulina. Os mais potentes entre eles são a *arginina* e a *lisina*. Esse efeito difere do estímulo da secreção da insulina pela glicose da seguinte maneira: os aminoácidos, administrados na ausência de uma elevação da glicose no sangue, causam apenas pequeno aumento da secreção da insulina. No entanto, quando administrados ao mesmo tempo em que a concentração plasmática da glicose está elevada, a secreção induzida de insulina pode chegar a duplicar, na presença de quantidade excessiva de aminoácidos. Assim, os *aminoácidos potencializam intensamente o estímulo da glicose na secreção de insulina*.

O estímulo da secreção de insulina pelos aminoácidos é importante porque a insulina, por sua vez, promove o transporte dos aminoácidos para as células teciduais, bem como a formação intracelular de proteínas, ou seja, a insulina é importante para a utilização apropriada da quantidade excessiva de aminoácidos, do mesmo modo como é importante para a utilização dos carboidratos.

Hormônios Gastrointestinais. Uma mistura de diversos hormônios gastrointestinais importantes — *gastrina*, *secretina*, *colecistocinina, o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1)* e o *peptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP), podem provocar aumentos moderados na secreção de insulina. Dois desses hormônios, GLP-1 e GIP,* parecem ser os mais potentes e, com frequência, são chamados *incretinas*, uma vez que potencializam o ritmo de liberação de insulina pelas células betapancreáticas, em resposta ao aumento da glicose plasmática. Eles também inibem a secreção de glucagon pelas células alfa das ilhotas de Langerhans.

Esses hormônios são liberados no trato gastrointestinal depois que a pessoa ingere uma refeição. Eles são capazes de causar aumento "antecipatório" da insulina plasmática, em preparação para a glicose e os aminoácidos que serão absorvidos na refeição. Esses hormônios gastrointestinais atuam, em geral, do mesmo

modo que os aminoácidos para aumentar a sensibilidade da resposta da insulina ao aumento da glicose sanguínea, quase duplicando a secreção de insulina, à medida que o nível da glicose plasmática aumenta. Como exposto mais adiante no Capítulo, foram desenvolvidos vários fármacos para simular ou potencializar as ações das incretinas para o tratamento de diabetes melito.

Outros Hormônios e o Sistema Nervoso Autônomo. Outros hormônios que aumentam diretamente a secreção de insulina ou que potencializam o estímulo da glicose para a secreção de insulina compreendem o *glucagon*, o *hormônio do crescimento*, o *cortisol* e, em menor intensidade, a *progesterona* e o *estrogênio*. A importância dos efeitos estimulantes desses hormônios é que a secreção prolongada de qualquer um deles, em grande quantidade, pode, ocasionalmente, levar à exaustão das células beta das ilhotas de Langerhans e, consequentemente, elevar o risco de desenvolvimento de diabetes melito. De fato, o diabetes ocorre, frequentemente, em pessoas mantidas com níveis farmacológicos elevados de alguns desses hormônios. O diabetes é especialmente comum em pessoas acometidas de gigantismo ou acromegalia com tumores secretores de hormônio do crescimento, ou em pessoas cujas glândulas adrenais produzam quantidade excessiva de glicocorticoides.

As ilhotas pancreáticas estão ricamente inervadas por nervos simpáticos e parassimpáticos. A estimulação dos nervos parassimpáticos, que se dirigem ao pâncreas, é capaz de aumentar a secreção de insulina durante condições de hiperglicemia, enquanto a estimulação dos nervos simpáticos pode elevar a secreção de glucagon e diminuir a secreção de insulina durante a hipoglicemia. Acredita-se que as concentrações de glicose sejam detectadas por neurônios especializados do hipotálamo e do tronco cerebral, bem como por células detectoras de glicose em localizações periféricas, como no fígado.

O PAPEL DA INSULINA (E DE OUTROS HORMÔNIOS) NA "COMUTAÇÃO" ENTRE O METABOLISMO DE CARBOIDRATOS E O METABOLISMO DE LIPÍDIOS

Com base nas discussões anteriores, deve estar claro que a insulina proporciona a utilização dos carboidratos para energia, ao mesmo tempo em que deprime a utilização dos lipídios. Ao contrário, a ausência da insulina provoca a utilização das gorduras principalmente pela exclusão da utilização da glicose, sendo exceção o tecido neural. Além disso, o sinal que controla esse mecanismo de alternância é, em sua maior parte, a concentração da glicose sanguínea. Quando a concentração de glicose está baixa, há a supressão da secreção da insulina, e os lipídios são utilizados, quase exclusivamente, como fonte generalizada de energia, exceto no encéfalo. Quando a concentração de glicose está elevada, a secreção de insulina é estimulada, e os carboidratos são usados no lugar dos lipídios. O excesso de glicose no sangue é armazenado sob a forma de glicogênio hepático, de lipídios hepáticos e de glicogênio muscular. Por conseguinte, um dos papéis funcionais mais importantes da insulina no organismo é controlar qual desses dois alimentos, a cada instante, vai ser utilizado pelas células como fonte de energia.

Pelo menos quatro outros hormônios conhecidos também desempenham papéis importantes nesse mecanismo de alternância metabólica: o *hormônio do crescimento,* produzido pela hipófise anterior; o *cortisol,* pelo córtex adrenal; a *epinefrina*, pela medula adrenal; e o *glucagon*, pelas células alfa das ilhotas de Langerhans no pâncreas. O glucagon será discutido na próxima seção deste Capítulo.

Tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia, e ambos inibem a utilização celular da glicose enquanto promovem a utilização dos lipídios. Contudo os efeitos desses dois últimos hormônios se desenvolvem lentamente, em geral, necessitando de diversas horas para sua expressão máxima.

A epinefrina é, especialmente, importante no aumento da concentração da glicose plasmática durante períodos de estresse, quando o sistema nervoso simpático está estimulado. Contudo, a epinefrina age de modo diferente dos outros hormônios, pois aumenta simultaneamente a concentração de ácidos graxos. As razões para esses efeitos são as seguintes: (1) a epinefrina apresenta o efeito potente de provocar a glicogenólise no fígado, liberando, assim, no intervalo de minutos, grande quantidade de glicose no sangue; (2) ela apresenta também efeito lipolítico direto nas células adiposas, por ativar a lipase sensível a hormônio do tecido adiposo, aumentando também enormemente a concentração plasmática de ácidos graxos. Quantitativamente, o aumento dos ácidos graxos é bem superior ao aumento da glicose sanguínea. Em consequência, a epinefrina aumenta especialmente a utilização dos lipídios nos estados de estresse, como exercícios, choque circulatório e ansiedade.

O GLUCAGON E SUAS FUNÇÕES

O glucagon, que é hormônio secretado pelas *células alfa* das ilhotas de Langerhans quando a concentração da glicose sanguínea cai, tem diversas funções que são diametralmente opostas às da insulina. A mais importante dessas funções é aumentar a concentração da glicose sanguínea, efeito que é oposto ao da insulina.

À semelhança da insulina, o glucagon é grande polipeptídeo com peso molecular de 3.485 e é composto por uma cadeia de 29 aminoácidos. Com injeção de glucagon purificado em um animal, vamos obter intenso efeito *hiperglicêmico*. Apenas 1 mg/kg de glucagon é capaz de elevar a glicose sanguínea em torno de 20 mg/100 mL de sangue (aumento de 25%), em aproximadamente 20 minutos. Por esse motivo, o glucagon é também chamado *hormônio hiperglicêmico*.

EFEITOS NO METABOLISMO DA GLICOSE

Os principais efeitos do glucagon no metabolismo da glicose são (1) a quebra do glicogênio hepático *(glicogenólise)*; e (2) o aumento da *gliconeogênese* no fígado. Esses dois efeitos elevam, enormemente, a disponibilidade da glicose para os outros órgãos do organismo.

O Glucagon Provoca Glicogenólise e Aumento da Concentração da Glicose Sanguínea

O efeito mais dramático do glucagon é sua capacidade de provocar a glicogenólise no fígado, o que, por sua vez, aumenta a concentração da glicose sanguínea em período de minutos. Isso ocorre pela seguinte complexa cascata de eventos:

1. Glucagon ativa a *adenilil ciclase* na membrana da célula hepática.
2. Essa ativação leva à formação de *monofosfato cíclico de adenosina*.
3. Que ativa a *proteína reguladora da proteína cinase*;
4. Que ativa a *proteína cinase*.
5. Que ativa a *fosforilase cinase b*.
6. Que converte a *fosforilase b* em *fosforilase a*.
7. Que promove a degradação do glicogênio em glicose-1-fosfato.
8. Que é, então, desfosforilada, e a glicose é liberada das células hepáticas.

Essa sequência de eventos é, extremamente, importante por diversos motivos. Em primeiro lugar, é uma das funções mais completamente estudadas dentre todas as funções do monofosfato cíclico de adenosina como *segundo mensageiro*. Em segundo lugar, demonstra sistema de cascata em que *cada produto sucessivo é produzido em quantidade superior ao produto precedente*. Portanto, essa sequência representa potente mecanismo de *amplificação*. Esse tipo de mecanismo de amplificação é muito utilizado pelo organismo para controlar muitos, se não a maioria, dos sistemas metabólicos celulares, causando, frequentemente, amplificação de até um milhão de vezes na resposta. Esse mecanismo explica como *apenas uns poucos microgramas de glucagon podem fazer com que o nível de glicose sanguínea duplique ou aumente ainda mais, dentro de uns poucos minutos*.

A infusão de glucagon, durante período de 4 horas, pode levar à glicogenólise hepática tão intensa que todas as reservas de glicogênio hepático são depletadas.

O Glucagon Aumenta a Gliconeogênese

Mesmo depois do consumo de todo o glicogênio hepático sob a influência do glucagon, a continuação da infusão desse hormônio ainda causa hiperglicemia continuada. Essa hiperglicemia resulta do efeito do glucagon para aumentar a captação de aminoácidos pelas células hepáticas e, então, converter muitos dos aminoácidos em glicose por gliconeogênese. Esse efeito é produzido por meio da ativação de múltiplas enzimas, necessárias para o transporte de aminoácidos e gliconeogênese, em especial para a ativação do sistema enzimático para conversão de piruvato em fosfoenolpiruvato, etapa que limita a gliconeogênese.

Outros Efeitos do Glucagon

A maioria dos outros efeitos do glucagon só ocorre quando sua concentração sobe bem acima do nível máximo, encontrado normalmente no sangue. Talvez o efeito mais importante é que o glucagon

ativa a lipase das células adiposas, disponibilizando quantidades aumentadas de ácidos graxos para os sistemas de energia do organismo. O glucagon também inibe o armazenamento de triglicerídeos no fígado, o que impede esse órgão de remover os ácidos graxos do sangue; isso também ajuda na disponibilização de quantidades adicionais de ácidos graxos para outros tecidos do organismo.

O glucagon em concentrações elevadas também (1) aumenta a força do coração; (2) aumenta o fluxo do sangue para alguns tecidos, especialmente os rins; (3) aumenta a secreção de bile; e (4) inibe a secreção de ácido gástrico. Provavelmente, todos esses efeitos do glucagon apresentam importância muito menor no funcionamento normal do organismo, quando comparados aos seus efeitos na glicose.

REGULAÇÃO DA SECREÇÃO DO GLUCAGON

A Glicose Sanguínea Aumentada Inibe a Secreção do Glucagon. A concentração da glicose sanguínea é, de longe, o fator mais potente que controla a secreção do glucagon. Note especificamente, no entanto, que *o efeito da concentração da glicose sanguínea na secreção de glucagon se encontra exatamente na direção oposta do efeito da glicose na secreção de insulina.*

Isso é demonstrado na Figura 79-10, que a *redução* da concentração de glicose sanguínea do nível normal de jejum, em torno de 90 mg/100 mL de sangue, para níveis hipoglicêmicos é capaz de aumentar em várias vezes a concentração do glucagon plasmático. Inversamente, o aumento da glicose sanguínea para níveis hiperglicêmicos diminui o glucagon plasmático. Assim, na hipoglicemia, o glucagon é secretado em grandes quantidades e, então, aumenta muito o débito hepático de glicose, realizando, assim, a importante função de corrigir a hipoglicemia.

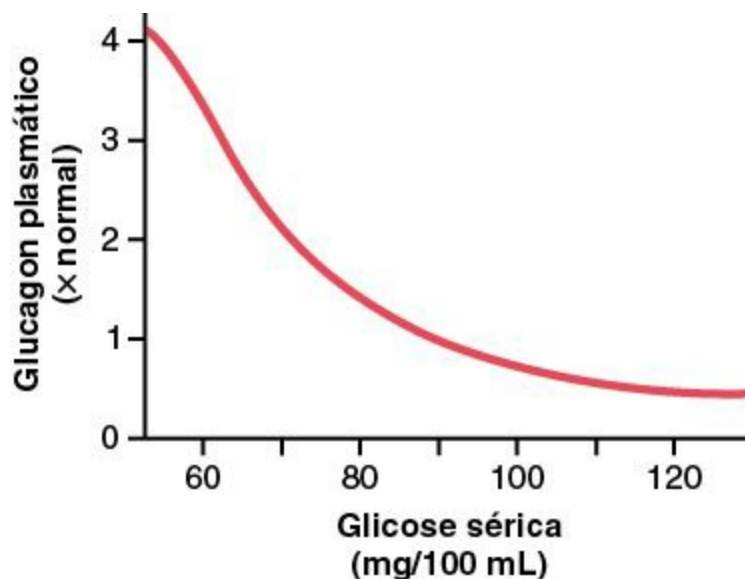



Figura 79-10. Concentração aproximada de glucagon no plasma em diferentes níveis de glicose sanguínea.

O Aumento de Aminoácidos no Sangue Estimula a Secreção de Glucagon. Concentrações elevadas de aminoácidos, como ocorre no sangue depois de uma refeição de proteína

(especialmente, os aminoácidos *alanina* e *arginina)*, *estimulam* a secreção do glucagon. Esse é o mesmo efeito que os aminoácidos apresentam no estímulo da secreção de insulina. Desse modo, nessas circunstâncias, as respostas do glucagon e da insulina não são opostas. A importância do estímulo da secreção do glucagon pelos aminoácidos é que o glucagon promove, então, a conversão rápida dos aminoácidos em glicose, disponibilizando ainda mais glicose para os tecidos.

O Exercício Estimula a Secreção do Glucagon. Em exercícios exaustivos, a concentração plasmática de glucagon aumenta de quatro a cinco vezes. Não se sabe ao certo o que provoca esse aumento, porque a concentração da glicose sanguínea não cai obrigatoriamente. Efeito benéfico do glucagon é que ele impede a redução da glicose sanguínea.

Um dos fatores que podem elevar a secreção do glucagon no exercício é o aumento dos aminoácidos circulantes. Outros fatores, tais como o estímulo b-adrenérgico das ilhotas de Langerhans, também podem ter participação.

A Somatostatina Inibe a Secreção de Glucagon e de Insulina

As *células delta* das ilhotas de Langerhans secretam o hormônio *somatostatina*, polipeptídeo com 14 aminoácidos e meia-vida extremamente curta, de apenas 3 minutos, no sangue circulante. Quase todos os fatores relacionados à ingestão de alimentos estimulam a secreção de somatostatina. Eles compreendem (1) glicose sanguínea aumentada; (2) aminoácidos aumentados; (3) ácidos graxos aumentados; e (4) concentrações elevadas de diversos hormônios gastrointestinais, liberados do trato gastrointestinal superior, em resposta à ingestão de alimentos.

Por sua vez, a somatostatina apresenta efeitos inibidores múltiplos, como veremos a seguir:

1. A somatostatina age localmente nas próprias ilhotas de Langerhans para deprimir a secreção de insulina e de glucagon.
2. A somatostatina diminui a motilidade do estômago, do duodeno e da vesicular biliar.
3. A somatostatina diminui a secreção e a absorção no trato gastrointestinal.

Reunindo todas essas informações, sugeriu-se que o principal papel da somatostatina é prolongar o tempo em que os nutrientes alimentares são assimilados pelo sangue. Ao mesmo tempo, o efeito da somatostatina de deprimir a secreção da insulina e do glucagon reduz a utilização dos nutrientes absorvidos pelos tecidos, impedindo, assim, consumo imediato dos alimentos, o que os torna disponíveis durante um período de tempo mais longo.

Devemos também recordar que a somatostatina é a mesma substância química que o *hormônio inibidor do hormônio do crescimento*, secretado no hipotálamo e que suprime a secreção do hormônio do crescimento pela hipófise anterior.

RESUMO DA REGULAÇÃO DA GLICOSE SANGUÍNEA

Na pessoa normal, a concentração de glicose sanguínea está sob controle estrito, geralmente entre 80 e 90 mg/100 mL de sangue na pessoa em jejum, a cada manhã, antes do desjejum. Essa concentração aumenta para 120 a 140 mg/100 mL durante a primeira hora ou um pouco mais, depois da refeição, mas os sistemas de *feedback* para o controle da glicose sanguínea restabelecem a concentração de

glicose rapidamente de volta aos níveis de controle, em geral, dentro de 2 horas depois da última absorção de carboidratos. Inversamente, na ausência de alimentação, a função da gliconeogênese do fígado produz a glicose necessária para manter o nível sérico de glicose em jejum.

Os mecanismos para atingir esse alto nível de controle foram apresentados neste Capítulo e podem resumir-se do seguinte modo:

1. *O fígado funciona como importante sistema tampão da glicose sanguínea*. Ou seja, quando a glicose sanguínea sobe a uma concentração elevada depois de uma refeição e a secreção da insulina também aumenta até uns dois terços da glicose absorvida pelo intestino, são quase imediatamente armazenadas no fígado, sob a forma de glicogênio. Então, durante as horas seguintes, quando tanto a concentração de glicose sanguínea quanto a secreção de insulina caem, o fígado libera a glicose de volta ao sangue. Dessa maneira, o fígado reduz as flutuações da concentração da glicose sanguínea para cerca de um terço do que seria na ausência desse mecanismo. De fato, nos pacientes portadores de doença hepática grave, é quase impossível manter a faixa estreita da concentração da glicose sanguínea.
2. *Tanto a insulina como o glucagon funcionam como importantes sistemas de controle por* feedback *para manter a concentração de glicose sanguínea normal.* Quando a concentração da glicose está muito elevada, a secreção aumentada de insulina faz com que a concentração de glicose sanguínea diminua em direção aos valores normais. Inversamente, a redução da glicose sanguínea estimula a secreção do glucagon; o glucagon, então, funciona na direção oposta, para aumentar a glicose até o normal. Na maioria das condições normais, o mecanismo de *feedback* da insulina é mais importante do que o mecanismo do glucagon, mas, nos casos de falta de ingestão ou de utilização excessiva da glicose durante o exercício e outras situações de estresse, o mecanismo do glucagon também torna-se valioso.
3. Também, na hipoglicemia grave, o efeito direto dos baixos níveis de glicose sanguínea no hipotálamo estimula o sistema nervoso simpático. A epinefrina secretada pelas glândulas adrenais aumenta ainda mais a liberação de glicose pelo fígado, o que também ajuda a proteger contra a hipoglicemia grave.
4. E finalmente, durante um período de horas e dias, tanto o hormônio do crescimento como o cortisol são secretados em resposta à hipoglicemia e ambos diminuem a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, convertendo, por sua vez, uma quantidade maior de utilização das gorduras. Isso também ajuda a concentração da glicose sanguínea a retornar ao normal.

A Importância da Regulação da Glicose Sanguínea. A pergunta poderia ser feita: Por que é tão importante manter a concentração constante da glicose no sangue se, particularmente, a maioria dos tecidos pode mudar para a utilização das gorduras e proteínas como fonte de energia, na ausência da glicose? A resposta é que a glicose é o único nutriente que pode ser utilizado normalmente pelo

encéfalo, pela *retina* e pelo *epitélio germinativo das gônadas*, em quantidade suficiente para supri-los de modo ideal com a energia requerida. Consequentemente, isso é importante para manter a concentração da glicose sanguínea em níveis suficientes para fornecer essa nutrição necessária.

A maioria da glicose formada pela gliconeogênese durante o período interdigestivo é empregada no metabolismo neural. De fato, é importante que o pâncreas não secrete qualquer quantidade de insulina durante esse período; de outra forma, as escassas reservas de glicose disponíveis seguiriam todas para os músculos e outros tecidos periféricos, deixando o cérebro sem fonte de nutrição.

É também importante que a concentração da glicose sanguínea não aumente demais por vários motivos:

1. A glicose contribui de forma importante para a pressão osmótica no líquido extracelular, e, se a concentração de glicose aumentar para valores excessivos, isso pode provocar considerável desidratação celular.
2. Nível excessivamente elevado da concentração de glicose sanguínea provoca a perda de glicose na urina.
3. A perda de glicose na urina também provoca diurese osmótica pelos rins, que pode depletar o organismo de seus líquidos e eletrólitos.
4. Aumentos duradouros da glicose sanguínea podem causar lesões em diversos tecidos, especialmente nos vasos sanguíneos. A lesão vascular associada ao diabetes descontrolado leva a maior risco de ataques cardíacos, derrame, doença renal no estágio terminal e cegueira.

Diabetes Melito

O diabetes melito é uma síndrome do metabolismo defeituoso de carboidratos, lipídios e proteínas, causada tanto pela ausência de secreção de insulina como pela diminuição da sensibilidade dos tecidos à insulina. Existem dois tipos gerais de diabetes melito:

1. *O diabetes tipo 1*, também chamado *diabetes melito dependente de insulina*, é ocasionado pela ausência de secreção de insulina.
2. *O diabetes tipo 2*, também chamado *diabetes melito não dependente de insulina*, é inicialmente provocado pela diminuição da sensibilidade dos tecidos-alvo ao efeito metabólico da insulina. Essa sensibilidade reduzida à insulina é frequentemente chamada *resistência insulínica*.

Em ambos os tipos de diabetes melito, o metabolismo de todos os nutrientes está alterado. O efeito básico da ausência de insulina ou da resistência à insulina no metabolismo da glicose é impedir a captação eficiente e a utilização da glicose pela maioria das células do organismo, exceto pelo cérebro. Como resultado, a concentração de glicose sanguínea aumenta, a utilização celular da glicose cai ainda mais, e a utilização dos lipídios e das proteínas aumenta.

Diabetes Tipo 1 — Deficiência de Produção de Insulina pelas Células Beta do Pâncreas

Lesão das células beta do pâncreas ou doenças que prejudiquem a produção de insulina podem levar ao diabetes tipo 1. *As infecções virais* ou *distúrbios autoimunes* podem estar envolvidos na destruição das células beta em diversos pacientes portadores de diabetes tipo 1, embora a hereditariedade também desempenhe papel importante na determinação da suscetibilidade das células beta à sua destruição, em consequência dessas-agressões. Em algumas circunstâncias, pode existir tendência hereditária para a degeneração das células beta,

até mesmo na ausência de infecções virais ou de distúrbios autoimunes.

O início usual do diabetes tipo 1 ocorre por volta dos 14 anos de idade nos Estados Unidos, e por esse motivo é, com frequência, chamado *diabetes melito juvenil*. Entretanto, o diabetes tipo 1 pode ocorrer em qualquer idade, incluindo na fase adulta, após distúrbios que levem à destruição das células betapancreáticas. O diabetes tipo 1 pode se desenvolver de modo repentino, em período de alguns dias ou semanas, com três sequelas principais: (1) glicose sanguínea aumentada; (2) aumento da utilização dos lipídios como fonte de energia e para a formação de colesterol pelo fígado; e (3) depleção das proteínas do organismo. Aproximadamente 5% a 10% das pessoas com diabetes melito apresentam a forma tipo 1 da doença.

A Concentração da Glicose Sanguínea Atinge Níveis Elevados no Diabetes Melito. A ausência de insulina reduz a eficiência da utilização periférica da glicose e aumenta a produção de glicose, elevando a glicose plasmática para cerca de 300 a 1.200 mg/100 mL. O aumento da glicose plasmática então apresenta efeitos múltiplos por todo o organismo.

A Glicose Sanguínea Aumentada Provoca Perda de Glicose na Urina. A glicose sanguínea elevada faz com que mais glicose chegue aos túbulos renais em quantidade maior do que pode ser reabsorvida, e o excesso da glicose é eliminado na urina. Isso ocorre, usualmente, quando a concentração de glicose fica acima de 180 mg/100 mL, o nível chamado "limiar" sanguíneo para o aparecimento da glicose na urina. Quando o nível de glicose sanguínea atinge entre 300 e 500 mg/100 mL — valores comuns nas pessoas portadoras de diabetes grave não tratado — 100 ou mais gramas de glicose podem ser perdidos pela urina a cada dia.

A Glicose Sanguínea Aumentada Causa Desidratação. Níveis de glicose sanguínea muito elevados (chegando a atingir, às vezes, até 8 a 10 vezes o seu valor normal no diabetes grave não tratado) podem causar grave desidratação celular em todo o organismo. Esse fenômeno ocorre, em parte, porque a glicose não se difunde facilmente pelos poros das membranas celulares, e o aumento da pressão osmótica nos líquidos extracelulares causa transferência osmótica de água para fora das células.

Além do efeito direto de desidratação celular devido ao excesso de glicose, a perda da glicose na urina causa *diurese osmótica*, o que significa que o efeito osmótico da glicose nos túbulos renais reduz muito a reabsorção tubular de líquidos. O efeito global é a perda maciça de líquido na urina, ocasionando desidratação do líquido extracelular, que, por sua vez, causa desidratação compensatória do líquido intracelular. Assim, a *poliúria* (excreção excessiva de urina), as *desidratações intracelular e extracelular* e o *aumento da sede* são sintomas clássicos do diabetes.

A Concentração da Glicose Elevada Crônica Causa Injúria Tecidual. Quando a glicose sanguínea é mal controlada durante longos períodos no diabetes melito, os vasos sanguíneos, em diversos tecidos do organismo, começam a funcionar anormalmente e passam por alterações estruturais que resultam em aporte inadequado de sangue para os tecidos. Por sua vez, essa situação leva a aumento do risco de ataque cardíaco, derrame, doença renal no estágio terminal, retinopatia, cegueira, isquemia e gangrena nos membros.

A concentração da elevada glicose crônica também provoca lesões em muitos outros tecidos. Por exemplo, *neuropatia periférica*, que consiste no funcionamento anormal dos nervos periféricos, e *disfunção do sistema nervoso autônomo* são complicações frequentes do diabetes melito crônico descontrolado. Essas anormalidades podem resultar em alteração dos reflexos cardiovasculares, deterioração do controle vesical, diminuição da sensibilidade nas extremidades e outros sintomas de lesão de nervos periféricos.

Os mecanismos exatos que levam à lesão tecidual no diabetes não são bem compreendidos, mas provavelmente envolvem efeitos múltiplos das elevadas concentrações de glicose e outras anormalidades metabólicas nas proteínas das células endoteliais vasculares e das células musculares lisas, assim como de outros tecidos. Além disso, a *hipertensão,* secundária à lesão renal, e a *aterosclerose*, secundária ao metabolismo anormal dos lipídios, frequentemente desenvolvem-se nos pacientes portadores de diabetes e amplificam a lesão tecidual causada pela glicose elevada.

O Diabetes Melito Causa Aumento da Utilização dos Lipídios e Acidose Metabólica. A alteração do

metabolismo de carboidratos para metabolismo de lipídios no diabetes aumenta a liberação de cetoácidos, tais como o ácido acetoacético e o ácido b-hidroxibutírico, no plasma mais rapidamente do que as células teciduais são capazes de captá-los e realizar sua oxidação. Como consequência, desenvolve-se *acidose metabólica* grave, devido ao excesso de cetoácidos, que, por sua vez, em associação à desidratação causada pela formação excessiva de urina, pode provocar acidose grave. Esse cenário conduz rapidamente ao *coma diabético* e à morte, a menos que o paciente receba tratamento imediatamente, com grande quantidade de insulina.

Todas as compensações fisiológicas usuais que ocorrem na acidose metabólica também ocorrem na acidose diabética. Entre elas incluem-se *respiração rápida e profunda*, que provoca aumento da expiração de dióxido de carbono; esse mecanismo age como tampão para a acidose, mas também depleta o líquido extracelular de suas reservas de bicarbonato. Os rins compensam por meio da redução da excreção de bicarbonato, gerando novo bicarbonato, que é devolvido ao líquido extracelular.

Embora a acidose extrema só ocorra nas circunstâncias mais graves do diabetes descontrolado, quando o pH do sangue cai abaixo de 7,0, *coma acidótico* e morte podem ocorrer em questão de horas. As alterações globais nos eletrólitos do sangue como consequência de acidose diabética grave são mostradas na Figura 79-11.

A utilização excessiva de lipídios no fígado, durante um longo período, provoca a presença de grande quantidade de colesterol no sangue circulante e aumento da deposição do colesterol nas paredes arteriais. Isso leva à *arteriosclerose* grave e a outras lesões vasculares, como discutido antes.

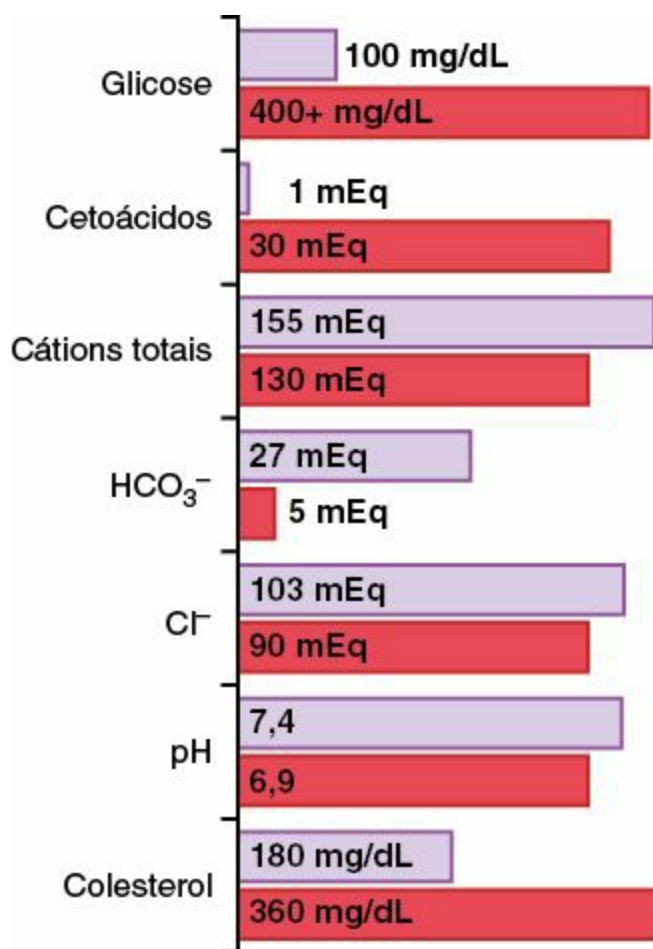



Figura 79-11. Alterações dos constituintes sanguíneos no coma diabético, mostrando valores normais (*barras lilás*) e valores no coma diabético (*barras vermelhas*).

O Diabetes Causa Depleção das Proteínas do Organismo. A incapacidade de utilização da glicose como fonte de energia leva ao aumento da utilização e à diminuição do armazenamento das proteínas, assim como dos lipídios. Por conseguinte, a pessoa portadora de diabetes melito grave não tratado apresenta perda de peso rápida e *astenia* (ausência de energia), apesar de ingerir grande quantidade de alimentos (*polifagia*). Sem tratamento,

essas anormalidades metabólicas podem provocar severo consumo dos tecidos corporais e óbito, em poucas semanas.

Diabetes Tipo 2 — Resistência aos Efeitos Metabólicos da Insulina

O diabetes tipo 2 é de longe mais comum que o tipo 1, correspondendo a cerca de 90% a 95% de todos os casos de diabetes melito. Na maioria dos casos, o início do diabetes tipo 2 ocorre depois dos 30 anos de idade, geralmente entre os 50 e 60 anos, e a evolução da doença é gradual. Portanto, a síndrome é frequentemente descrita como *diabetes do adulto*. Nos últimos anos, entretanto, ocorreu um aumento sistemático no número de indivíduos mais jovens, alguns com menos de 20 anos de idade, com diabetes tipo 2. Essa tendência parece estar relacionada principalmente ao aumento da prevalência da *obesidade*, *que é o fator de risco mais importante para o diabetes tipo 2* em crianças, assim como em adultos.

Obesidade, Resistência à Insulina e "Síndrome Metabólica" Geralmente Precedem o Desenvolvimento do Diabetes Tipo 2. O diabetes tipo 2, ao contrário do tipo 1, está associado ao *aumento* da concentração de insulina plasmática *(hiperinsulinemia)*. Isso acontece como resposta compensatória das células betapancreáticas à *resistência à insulina*, uma sensibilidade diminuída dos tecidos-alvo aos efeitos metabólicos da insulina. A redução da sensibilidade à insulina prejudica a utilização e o armazenamento dos carboidratos, elevando o nível da glicose sanguínea e estimulando o aumento compensatório da secreção de insulina.

O desenvolvimento da resistência à insulina e do metabolismo alterado da glicose é geralmente um processo gradual, começando com excesso de ganho de peso e obesidade. Os mecanismos que relacionam a obesidade à resistência insulínica, no entanto, ainda não estão bem esclarecidos. Alguns estudos sugerem que pode haver menos receptores de insulina, especialmente no músculo esquelético, no fígado e no tecido adiposo, nos indivíduos obesos do que nos de peso normal. Entretanto, a maior parte da resistência à insulina parece ser provocada por anormalidades nas vias de sinalização que ligam a ativação do receptor a diversos efeitos celulares. Alteração da sinalização da insulina parece estar intimamente relacionada aos efeitos tóxicos do acúmulo dos lipídios nos tecidos, como o músculo esquelético e fígado, em consequência do ganho excessivo de peso.

A resistência insulínica faz parte de uma cascata de distúrbios que frequentemente é chamada *"síndrome metabólica"*. Algumas das características da síndrome metabólica incluem: (1) obesidade, especialmente acúmulo de gordura abdominal; (2) resistência à insulina; (3) hiperglicemia de jejum; (4) anormalidades lipídicas, tais como aumento dos triglicerídeos no sangue e redução da lipoproteína de alta densidade; e (5) hipertensão. Todas as características da síndrome metabólica estão intimamente relacionadas com o acúmulo do excesso de tecido adiposo na cavidade abdominal em torno das vísceras.

O papel da resistência insulínica que contribui com alguns dos componentes da síndrome metabólica ainda não foi bem esclarecido, apesar de estar claro que a resistência à insulina é a causa primária do aumento da concentração da glicose no sangue. A principal consequência negativa da síndrome metabólica é a doença cardiovascular, incluindo aterosclerose e lesões em diversos órgãos do corpo. Várias das anormalidades metabólicas, associadas a essa síndrome, aumentam o risco de doença cardiovascular, e a resistência à insulina predispõe ao desenvolvimento de diabetes melito tipo 2, que é também importante causa de doença cardiovascular.

Outros Fatores Capazes de Provocar Resistência Insulínica e Diabetes Tipo 2. Embora a maioria dos pacientes portadores de diabetes tipo 2 esteja com excesso de peso ou apresente acúmulo substancial de gordura visceral, grave resistência à insulina e diabetes tipo 2 também podem ocorrer como resultado de outras condições genéticas ou adquiridas que prejudicam a sinalização da insulina nos tecidos periféricos (Tabela 79-2).

A síndrome do ovário policístico (PCOS), por exemplo, está associada aos aumentos acentuados da produção de androgênios ovarianos e resistência à insulina. É um dos distúrbios endócrinos mais comuns em mulheres, acometendo aproximadamente 6% de todas as mulheres durante sua vida reprodutiva. Embora a patogênese da PCOS continue pouco elucidada, a resistência insulínica e a hiperinsulinemia são encontradas em torno de 80%

das mulheres afetadas. As consequências em longo prazo incluem maior risco de diabetes melito, de aumento da concentração dos lipídios sanguíneos e doença cardiovascular.

A formação excessiva de glicocorticoides (síndrome de Cushing) ou de *hormônio do crescimento (acromegalia)* também diminui a sensibilidade de diversos tecidos aos efeitos metabólicos da insulina e pode levar ao desenvolvimento de diabetes melito. As causas genéticas da obesidade e da resistência insulínica, se forem bastante graves, também podem dar origem ao diabetes tipo 2, assim como a muitas outras características da síndrome metabólica, incluindo a doença cardiovascular.

Tabela 79-2 Algumas Causas de Resistência à Insulina

- Obesidade/excesso de peso (especialmente excesso de adiposidade visceral)
- Excesso de glicocorticoides (síndrome de Cushing ou terapia com esteroides)
- Excesso de hormônio do crescimento (acromegalia)
- Gestação, diabetes gestacional
- Doença do ovário policístico
- Lipodistrofia (adquirida ou genética; associada ao acúmulo de lipídios no fígado)
- Autoanticorpos ao receptor de insulina
- Mutações do receptor de insulina
- Mutações do receptor g ativador do proliferador de peroxissomo (PPARg)
- Mutações que causam obesidade genética (p. ex., mutações no receptor de melanocortina)
- Hemocromatose (uma doença hereditária que causa acúmulo de ferro tecidual)

Desenvolvimento do Diabetes Tipo 2 Durante Prolongada Resistência à Insulina. Nos casos de resistência insulínica prolongada e grave, até mesmo níveis aumentados de insulina não são suficientes para manter a regulação normal da glicose. Como consequência, vamos encontrar hiperglicemia moderada, após a ingestão de carboidratos, nos estágios iniciais da doença.

Nos estágios mais avançados do diabetes tipo 2, as células betapancreáticas tornam-se “exauridas” ou lesadas e são incapazes de produzir insulina suficiente para impedir hiperglicemia mais grave, em especial depois de a pessoa ingerir refeição rica em carboidratos.

Algumas pessoas obesas, apesar de apresentarem acentuada resistência à insulina e aumentos acima do normal de glicose sanguínea após uma refeição, nunca desenvolvem diabetes melito clinicamente significativo; aparentemente, o pâncreas, nessas pessoas, produz insulina suficiente para impedir anormalidades graves do metabolismo da glicose. No entanto, em outras pessoas obesas, o pâncreas gradativamente se esgota por secretar grandes quantidades de insulina ou fica prejudicado por fatores associados ao acúmulo de lipídios no pâncreas, e se instala o diabetes melito completo. Alguns estudos sugerem que fatores genéticos desempenham papel importante na determinação da capacidade do pâncreas da pessoa de manter o débito elevado da insulina durante o período de longos anos, necessário para evitar as graves anormalidades do metabolismo da glicose no diabetes tipo 2.

Em muitas circunstâncias, o diabetes tipo 2 pode ser tratado eficazmente pelo menos nos estágios iniciais, com exercícios, restrição calórica e redução de peso, sem necessidade da administração exógena de insulina. Os fármacos que aumentam a sensibilidade à insulina, tais como as *tiazolidinedionas*, fármacos que suprimem a produção de glicose no fígado, como a *metformina*, ou fármacos que provocam liberação adicional da insulina pelo pâncreas, tais como as *sulfonilureias*, também podem ser empregados. No entanto, nos estágios mais avançados do diabetes tipo 2, a administração de insulina é, geralmente, necessária para controlar a glicemia.

Foram desenvolvidos fármacos que simulam as ações da incretina GLP-1 para o tratamento do diabetes tipo 2. Esses fármacos favorecem a secreção de insulina e estão destinados a ser utilizados conjuntamente com outros antidiabéticos. Outro enfoque terapêutico consiste em inibir a enzima *dipeptidil peptidase 4 (DPP-4)*, que inativa os hormônios GLP-1 e GIP. Ao bloquear as ações da DPP-4, os efeitos das incretinas GLP-1 e GIP podem ser prolongados, conduzindo a uma elevação da secreção de insulina e a um melhor controle dos níveis sanguíneos

de glicose.

Fisiologia do Diagnóstico do Diabetes Melito

A Tabela 79-3 compara algumas das características clínicas do diabetes melito tipos 1 e 2. Os métodos usuais para estabelecer o diagnóstico do diabetes se baseiam em diversos testes químicos realizados na urina e no sangue.

Tabela 79-3 Características Clínicas de Pacientes com Diabetes Melito Tipos 1 e 2

Característica	Tipo 1	Tipo 2
Idade na apresentação	Geralmente < 20 anos	Geralmente > 30 anos
Massa corporal	Pequena (consumida) a normal	Obesidade visceral
Insulina plasmática	Baixa ou ausente	Inicialmente de normal a elevada
Glucagon plasmático	Elevado, pode ser suprimido	Elevado, resistente à supressão
Glicose plasmática	Aumentada	Aumentada
Sensibilidade à insulina	Normal	Reduzida
Terapia	Insulina	Perda de peso, tiazolidinedionas, metformina, sulfonilureias, insulina

Glicose Urinária. Exames simples de realização ambulatorial ou testes laboratoriais quantitativos mais complicados podem ser usados para determinar a quantidade de glicose eliminada na urina. Em geral, a pessoa normal perde quantidade indetectável de glicose, enquanto a pessoa portadora de diabetes elimina glicose em quantidades que variam de pequenas a grandes, segundo a gravidade da doença e a ingestão de carboidratos.

Glicose Sanguínea de Jejum e Níveis de Insulina. O nível de glicose sanguínea em jejum no começo da manhã está, normalmente, entre 80 e 90 mg/100 mL, e o valor de 110 mg/100 mL é considerado o limite superior da normalidade. O nível de glicose sanguínea em jejum acima desses valores, com frequência, indica diabetes melito ou, pelo menos, resistência acentuada à insulina.

Nos indivíduos com diabetes tipo 1, os níveis de insulina plasmáticos são muito baixos ou indetectáveis durante o jejum e até mesmo depois de uma refeição. No diabetes tipo 2, a concentração de insulina plasmática pode ser várias vezes mais alta que o normal e, em geral, aumenta em maior grau depois da ingestão de uma carga padrão de glicose, durante o teste de tolerância à glicose (ver o próximo parágrafo).

Teste de Tolerância à Glicose. Como demonstrado pela curva inferior na Figura 79-12, chamada “curva de tolerância à glicose”, quando uma pessoa normal, em jejum, ingere 1 grama de glicose por quilograma de peso corporal, o nível sérico de glicose aumenta de cerca de 90 mg/100 mL para 120 a 140 mg/100 mL e volta para o nível abaixo do normal em cerca de 2 horas.

Em pessoa portadora de diabetes, a concentração da glicose sanguínea de jejum está, quase sempre, acima de 110 mg/100 mL e, com frequência, acima de 140 mg/100 mL. O teste de tolerância à glicose está, também, quase sempre anormal. Com a ingestão de glicose, essas pessoas apresentam elevação muito acima da prevista para o seu nível de glicose sanguínea, como vemos na curva superior, mostrada naFigura 79-12, e o nível de glicose sanguínea somente retorna ao valor de controle depois de 4 a 6 horas; além do mais, não chega a cair *abaixo* do nível de controle. A queda lenta dessa curva e a sua incapacidade de cair abaixo do nível de controle demonstram que (1) o aumento normal na secreção de insulina após a ingestão de glicose não ocorre; ou (2) existe redução da sensibilidade à insulina. O diagnóstico de diabetes melito pode, em geral, ser estabelecido com base em curva como essa, e os tipos 1 e 2 do diabetes podem ser distinguidos um do outro por meio de dosagens de insulina plasmática, e, no diabetes tipo 1, a insulina se encontra baixa ou indetectável, e aumentada no diabetes tipo 2.

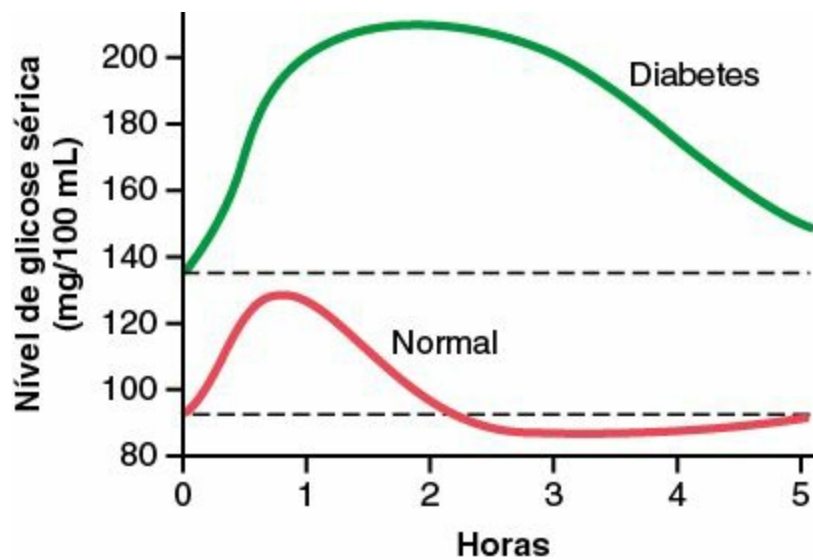



Figura 79-12. Curva de tolerância à glicose em pessoa normal e em pessoa com diabetes.

Hálito Cetônico. Como ressaltado no Capítulo 69, pequenas quantidades de ácido acetoacético no sangue, que aumenta muito no diabetes grave, são transformadas em acetona. Esta é volátil e vaporizada no ar expirado. Consequentemente, podemos, com frequência, estabelecer diagnóstico de diabetes melito tipo 1 simplesmente ao percebermos a presença de acetona no hálito do paciente. Também, os cetoácidos podem ser detectados por meios químicos na urina, e sua quantificação ajuda na determinação da gravidade do diabetes. Nos estágios iniciais do diabetes tipo 2, no entanto, os cetoácidos não são, geralmente, produzidos em quantidade excessiva. Entretanto, quando a resistência à insulina é grave e existe grande aumento da utilização de lipídios como fonte de energia, os cetoácidos são, então, produzidos pelas pessoas portadoras de diabetes tipo 2.

Tratamento do Diabetes

O tratamento efetivo do diabetes melito tipo 1 requer administração de insulina suficiente, de modo que o paciente possa ter metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas tão normal quanto for possível. A insulina é disponível em diversas formulações. A insulina “regular” apresenta duração de ação que vai de 3 a 8 horas, enquanto outras formas de insulina (precipitada com zinco ou com diversos derivados de proteínas) são absorvidas lentamente no local da injeção e, consequentemente, apresentam efeitos que duram de 10 a 48 horas. Usualmente, o paciente portador da forma grave do diabetes tipo 1 recebe uma só dose de uma das insulinas com ação prolongada a cada dia, de modo a aumentar o metabolismo global dos carboidratos durante o dia. Então, quantidades adicionais de insulina regular são administradas durante o dia, nos momentos em que o nível da glicose sanguínea costuma subir muito, por exemplo, nas refeições. Assim, cada paciente recebe padrão de tratamento individualizado.

No passado, a insulina usada para o tratamento era extraída do pâncreas de animais. No entanto, a insulina produzida pelo processo do DNA recombinante se tornou mais amplamente utilizada porque alguns pacientes desenvolvem imunidade e sensibilização contra a insulina animal, limitando, assim, sua eficácia.

Nas pessoas portadoras de diabetes tipo 2, dieta e exercícios são, geralmente, recomendados na tentativa de induzir a perda de peso e reverter a resistência à insulina. Se essa estratégia falhar, podem ser administrados medicamentos para elevar a sensibilidade à insulina ou para estimular o aumento da produção da insulina pelo pâncreas, como indicado anteriormente. Contudo, em muitas pessoas, deve-se empregar insulina exógena para regular a glicose sanguínea.

Relação Entre o Tratamento e a Arteriosclerose. Os pacientes diabéticos, principalmente devido a seus altos níveis de colesterol e outros lipídios circulantes, desenvolvem aterosclerose, arteriosclerose, doença coronariana grave e múltiplas lesões microcirculatórias bem mais facilmente do que as pessoas saudáveis. Na verdade, os pacientes portadores de diabetes mal controlado durante a infância apresentam risco de morte pela

doença no início da idade adulta.

No passado, o tratamento do diabetes tendia a reduzir drasticamente os carboidratos na dieta, para diminuir a necessidade de insulina. Esse procedimento impedia que a glicose sanguínea aumentasse demais e atenuava a perda da glicose pela urina, mas não evitava a ocorrência de muitas das anormalidades no metabolismo dos lipídios. Por conseguinte, a tendência atual é permitir que o paciente ingira dieta praticamente normal de carboidratos e administrar quantidade bastante de insulina para metabolizar os carboidratos. Isso reduz o metabolismo lipídico e os altos níveis de colesterol sérico.

Como as complicações do diabetes, tais como aterosclerose, suscetibilidade aumentada a infecções, retinopatia diabética, catarata, hipertensão e doença renal crônica, estão intimamente associadas aos níveis de lipídios e de glicose sanguínea, a maioria dos médicos também utiliza fármacos redutores dos lipídios para ajudar a prevenir essas alterações.

Insulinoma — Hiperinsulinismo

Apesar de ser muito mais rara do que o diabetes, ocasionalmente encontramos produção excessiva de insulina, provocada por adenoma de uma ilhota de Langerhans. Cerca de 10% a 15% desses adenomas são malignos, e, ocasionalmente, metástases derivadas das ilhotas de Langerhans se disseminam pelo organismo, causando extraordinária produção de insulina, tanto pelo tumor primário como pelas lesões metastáticas. De fato, em alguns desses pacientes já houve necessidade de mais de 1.000 gramas de glicose a cada 24 horas, para impedir a hipoglicemia.

Choque Insulínico e Hipoglicemia. Como já enfatizado, o sistema nervoso central, em geral, obtem essencialmente toda a sua energia do metabolismo da glicose, e não há necessidade de insulina para sua utilização. No entanto, se os níveis elevados de insulina fazem com que a glicose sanguínea caia a valores muito baixos, o metabolismo do sistema nervoso central fica deprimido. Consequentemente, nos pacientes portadores de tumores secretores de insulina ou nos portadores de diabetes que autoadministram quantidade muito elevada de insulina, ocorre *choque insulínico*, como veremos a seguir.

Quando o nível de glicose sanguínea atinge a faixa de 50 a 70 mg/100 mL, o sistema nervoso central fica, em geral, excitável, porque esse grau de hipoglicemia sensibiliza a atividade neuronal. Algumas vezes, ocorrem diversas formas de alucinações, mas, frequentemente, o paciente simplesmente experiencia nervosismo extremo, com tremor por todo o corpo, e apresenta sudorese profusa. Quando a glicose sanguínea cai para o nível entre 20 e 50 mg/100 mL, existe a probabilidade de ocorrer convulsões clônicas e perda da consciência. À medida que o nível sérico da glicose cai ainda mais, as convulsões cessam e permanece apenas o estado de coma. Às vezes, de fato é difícil distinguir, apenas pela observação clínica, entre o coma diabético, como resultado de acidose por falta de insulina, e coma provocado por hipoglicemia, causado pelo excesso de insulina. O hálito cetônico e a respiração rápida e profunda do coma diabético não estão presentes nas pessoas em coma hipoglicêmico.

O tratamento apropriado ao paciente que se encontra em choque hipoglicêmico ou em coma é a administração intravenosa imediata de grande quantidade de glicose. Isso, em geral, traz o paciente de volta do choque dentro de 1 minuto ou um pouco mais. A administração de glucagon (ou, com menos eficácia, de epinefrina) também pode causar glicogenólise no fígado e, consequentemente, aumentar o nível sanguíneo da glicose de modo extremamente rápido. Se o tratamento não for prontamente administrado, é frequente ocorrer lesão permanente nas células neuronais do sistema nervoso central.

Bibliografia

Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW: Type 1 diabetes. Lancet 383:69, 2014.

Bansal P, Wang Q: Insulin as a physiological modulator of glucagon secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 295:E751, 2008.

Bashan N, Kovsan J, Kachko I, et al: Positive and negative regulation of insulin signaling by reactive oxygen and nitrogen species. Physiol Rev 89:27, 2009.

Bryant NJ, Govers R, James DE: Regulated transport of the glucose transporter GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 3:267, 2002.

Forbes JM, Cooper ME: Mechanisms of diabetic complications. Physiol Rev 93:137, 2013.

Hall JE, Summers RL, Brands MW, et al: Resistance to the metabolic actions of insulin and its role in hypertension. Am J Hypertens 7:772, 1994.

Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. Physiol Rev 87:1409, 2007.

Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S: Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. Lancet 383:1068, 2014.

Konrad D, Wueest S: The gut-adipose-liver axis in the metabolic syndrome. Physiology (Bethesda) 29:304, 2014.

Leto D, Saltiel AR: Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. Nat Rev Mol Cell Biol 13:383, 2012.

MacDonald PE, Rorsman P: The ins and outs of secretion from pancreatic beta-cells: control of single-vesicle exo- and endocytosis. Physiology (Bethesda) 22:113, 2007.

Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. Physiol Rev 91:389, 2011.

Mussa BM, Verberne AJ: The dorsal motor nucleus of the vagus and regulation of pancreatic secretory function. Exp Physiol 98:25, 2013.

Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. Nature 510:84, 2014.

Richter EA, Hargreaves M: Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. Physiol Rev 93:993, 2013.

Ruderman NB, Carling D, Prentki M, Cacicedo JM: AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. J Clin Invest 123:2764, 2013.

Samuel VT, Shulman GI: Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. Cell 148:852, 2012.

Schwartz MW, Seeley RJ, Tschöp MH, et al: Cooperation between brain and islet in glucose homeostasis and diabetes. Nature 503:59, 2013.

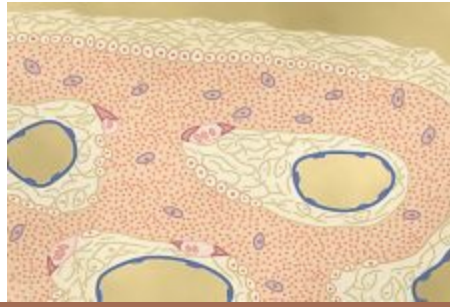
Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. Physiol Rev 93:359, 2013.

Thorens B: Neural regulation of pancreatic islet cell mass and function. Diabetes Obes Metab 16(Suppl 1):87, 2014.

Unger RH, Cherrington AD: Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. J Clin Invest 122:4, 2012.

Westermark P, Andersson A, Westermark GT: Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev 91:795, 2011.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev 91:733, 2011.

CAPÍTULO 80

Paratormônio, Calcitonina, Metabolismo de Cálcio e Fosfato, Vitamina D, Ossos e Dentes

A fisiologia do metabolismo de cálcio e fosfato, a formação dos ossos e dos dentes, bem como a regulação da *vitamina D*, do *paratormônio* (PTH) e da *calcitonina* estão intimamente interligadas. A concentração extracelular do cálcio iônico, por exemplo, é determinada pela interação entre a absorção intestinal, a excreção renal e a captação/liberação óssea desse elemento; cada um desses processos, por sua vez, é regulado pelos hormônios aqui mencionados. Como a homeostasia do fosfato e a do cálcio estão estritamente associadas, elas serão discutidas em conjunto, neste Capítulo.

VISÃO GERAL DA REGULAÇÃO DE CÁLCIO E FOSFATO NO LÍQUIDO EXTRACELULAR E NO PLASMA

A concentração de cálcio no líquido extracelular é, normalmente, regulada de forma precisa, raras vezes apresentando elevação ou baixa de algumas porcentagens a mais ou a menos do valor normal em torno de 9,4 mg/dL, o que equivale a 2,4 mmol de cálcio por litro. Esse controle preciso é essencial, já que o cálcio desempenha um papel fundamental em muitos processos fisiológicos, incluindo a contração dos músculos esqueléticos, cardíacos e lisos, a coagulação sanguínea e a transmissão de impulsos nervosos, citando apenas alguns deles. As células excitáveis, como os neurônios, são sensíveis às alterações das concentrações do cálcio iônico; assim, aumentos da concentração deste elemento iônico acima do normal (*hipercalcemia*) provocam depressão progressiva do sistema nervoso, enquanto a diminuição dessa concentração (*hipocalcemia*) causa

mais excitação desse sistema.

Uma característica importante da regulação extracelular do cálcio repousa no fato de que apenas 0,1% deste elemento corporal total encontra-se no líquido extracelular, cerca de 1% nas células e suas organelas, e o restante é armazenado nos ossos. Portanto, os ossos podem servir como amplos reservatórios, liberando cálcio em caso de queda na concentração do líquido extracelular e armazenando o cálcio, em casos de excesso.

Aproximadamente 85% do fosfato corporal se encontram armazenados nos ossos, 14% a 15% nas células e menos de 1% no líquido extracelular. Embora a concentração de fosfato no líquido extracelular não seja tão bem regulada como a concentração de cálcio, o fosfato desempenha diversas funções importantes, sendo controlado por muitos dos fatores reguladores do cálcio.

CÁLCIO NO PLASMA E NO LÍQUIDO INTERSTICIAL

O cálcio no plasma está presente em três formas, como mostrado na Figura 80-1: (1) cerca de 41% (1 mmol/L) do cálcio encontram-se combinado às proteínas plasmáticas e, nessa forma, não é difusível através da membrana dos capilares; (2) aproximadamente 9% do cálcio (0,2 mmol/L) são difusíveis através da membrana dos capilares, mas está combinado às substâncias aniônicas do plasma e líquidos intersticiais (p. ex., citrato e fosfato) e, desse modo, não é ionizado; e (3) os 50% restantes do cálcio no plasma apresentam-se como difusíveis através da membrana dos capilares e ionizados.

Dessa forma, os líquidos plasmáticos e intersticiais mostram concentração normal do cálcio *iônico* de aproximadamente 1,2 mmol/L (ou 2,4 mEq/L, por ser íon divalente), nível correspondente apenas à metade da concentração plasmática total desse elemento. Esse cálcio iônico é a forma relevante para a maior parte das funções do cálcio no corpo, incluindo seu efeito sobre o coração, o sistema nervoso e a formação óssea.

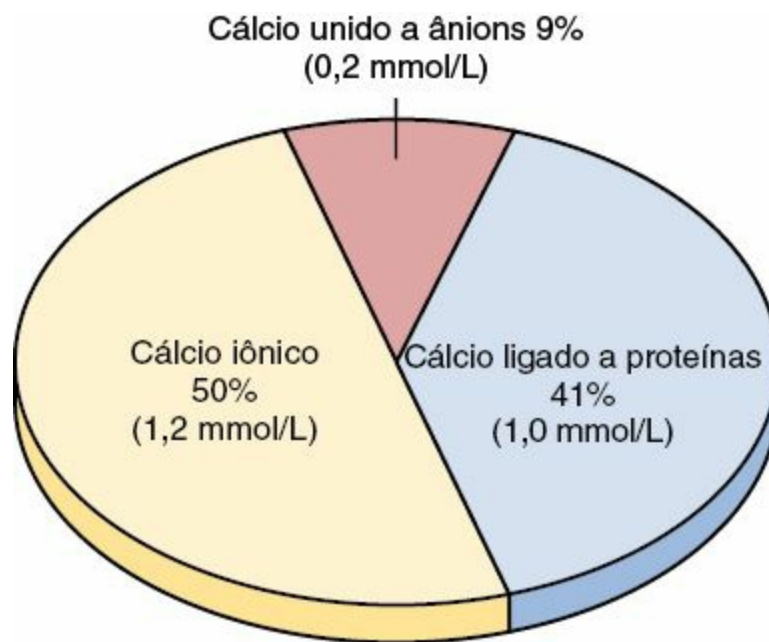



Figura 80-1. Distribuição de cálcio iônico (Ca^{++}) difusível, mas não ionizado, unido a ânions, e cálcio não difusível, ligado a proteínas no plasma sanguíneo.

FOSFATO INORGÂNICO NOS LÍQUIDOS EXTRACELULARES

O fosfato inorgânico no plasma se encontra, em grande parte, sob duas formas: $HPO_4^{=}$ e $H_2PO_4^{-}$. A concentração de $HPO_4^{=}$ é cerca de 1,05 mmol/L, enquanto a de $H_2PO_4^{-}$ oscila em torno de 0,26 mmol/L. Quando a quantidade total de fosfato no líquido extracelular aumenta, também se eleva a quantidade de cada um desses dois tipos de íons fosfato. Além disso, quando o pH do meio extracelular fica mais ácido, há aumento e declínio relativos em $H_2PO_4^{-}$ e $HPO_4^{=}$, respectivamente, enquanto ocorre o oposto quando esse meio fica alcalino. Essas relações foram apresentadas na discussão do equilíbrio acidobásico, no Capítulo 31.

Como é difícil a determinação química das quantidades exatas de $HPO_4^{=}$ e $H_2PO_4^{-}$ no sangue, a quantidade total do fosfato costuma ser expressa em termos de miligramas de *fósforo* por decilitro (100 mL) de sangue. A quantidade total média do fósforo inorgânico, representado por ambos os íons fosfato, está por volta de 4 mg/dL, variando entre os limites normais de 3 a 4 mg/dL nos adultos e 4 a 5 mg/dL nas crianças.

EFEITOS FISIOLÓGICOS NÃO ÓSSEOS DAS ALTERAÇÕES DAS CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO E DE FOSFATO NOS LÍQUIDOS CORPORAIS

A variação dos níveis de fosfato, no líquido extracelular, para valores bem abaixo do normal até duas a três vezes a mais, não provoca efeitos imediatos importantes no organismo. Em contraste, até leves aumentos ou quedas do íon cálcio no líquido extracelular podem causar efeitos fisiológicos extremos e imediatos. Além disso, a hipocalcemia ou a hipofosfatemia crônicas reduzem

intensamente a mineralização óssea, como é explicado adiante, neste Capítulo.

A Hipocalcemia Causa Excitação do Sistema Nervoso e Tetania. Quando a concentração de íons cálcio no líquido extracelular cai abaixo do normal, o sistema nervoso fica progressivamente mais excitável, pois isso leva ao aumento da permeabilidade da membrana neuronal dos íons sódio, permitindo o desencadeamento natural de potenciais de ação. Em concentrações plasmáticas do cálcio iônico de aproximadamente 50% abaixo do normal, as fibras nervosas periféricas ficam tão excitáveis, a ponto de induzir descargas espontâneas, desencadeando uma série de impulsos nervosos; tais impulsos, por sua vez, são transmitidos até os músculos esqueléticos periféricos, provocando a contração muscular tetânica. Consequentemente, a hipocalcemia causa tetania e, ocasionalmente, crises epilépticas devido à sua ação de aumento da excitabilidade do cérebro.

A Figura 80-2 exibe a tetania na mão, que costuma ocorrer, antes do desenvolvimento desse quadro, em muitas outras partes do corpo. Esse evento recebe o nome de "espasmo carpopédico".

Em geral, a tetania ocorre quando a concentração sanguínea de cálcio diminui de seu nível normal de 9,4 mg/dL para cerca de 6 mg/dL, o que corresponde a apenas 35% abaixo da concentração normal desse elemento; a concentração letal costuma ser de aproximadamente 4 mg/dL.

Em animais de laboratório, a hipocalcemia extrema pode ocasionar outros efeitos raramente evidentes em pacientes humanos, como dilatação acentuada do coração, alterações nas atividades enzimáticas celulares, aumento da permeabilidade da membrana em algumas células (além dos neurônios) e distúrbio na coagulação sanguínea.

Figura 80-2. Tetania hipocalcêmica na mão, denominada *espasmo carpopédico*.

A Hipercalcemia Deprime o Sistema Nervoso e a Atividade Muscular. Quando o nível de cálcio nos líquidos corporais se eleva acima do normal, o sistema nervoso fica deprimido, e as atividades reflexas do sistema nervoso central tornam-se lentificadas. Além disso, o aumento da concentração de cálcio iônico reduz o intervalo QT do coração e provoca falta de apetite e constipação, provavelmente em decorrência da contratilidade deprimida das paredes musculares do trato gastrointestinal.

Esses efeitos depressores começam a aparecer quando o nível sanguíneo do cálcio se eleva acima de 12 mg/dL, podendo ser intensificados no momento em que o nível desse elemento passa de 15 mg/dL. Quando o nível do cálcio ultrapassa 17 mg/dL no sangue, é provável a ocorrência de precipitação dos cristais de fosfato de cálcio por todo o corpo; essa condição é discutida, adiante, em associação à intoxicação paratireóidea.

ABSORÇÃO E EXCREÇÃO DE CÁLCIO E FOSFATO

Absorção Intestinal e Excreção Fecal de Cálcio e Fosfato. Os valores usuais da ingestão são em torno de 1.000 mg/dia de cálcio e fósforo, separadamente, o que corresponde às quantidades presentes em 1 litro de leite. Normalmente, os cátions divalentes, como os íons cálcio, são mal absorvidos pelos intestinos. Entretanto, como discutido adiante, a *vitamina D* promove a absorção de cálcio pelos intestinos, e cerca de 35% (350 mg/dia) do cálcio ingerido costuma ser absorvido; o cálcio, remanescente no intestino, é excretado nas fezes. Quantidade adicional de 250 mg/dia de cálcio chega aos intestinos por meio dos sucos gastrointestinais secretados e pelas células descamadas da mucosa. Dessa forma, aproximadamente 90% (900 mg/dia) da ingestão diária de cálcio é excretada nas fezes (Figura 80-3).

A absorção intestinal de fosfato ocorre com facilidade. Exceto pela porção de fosfato excretada nas fezes, em combinação ao cálcio não absorvido, quase todo o fosfato da dieta é absorvido para o sangue do intestino e depois excretado na urina.

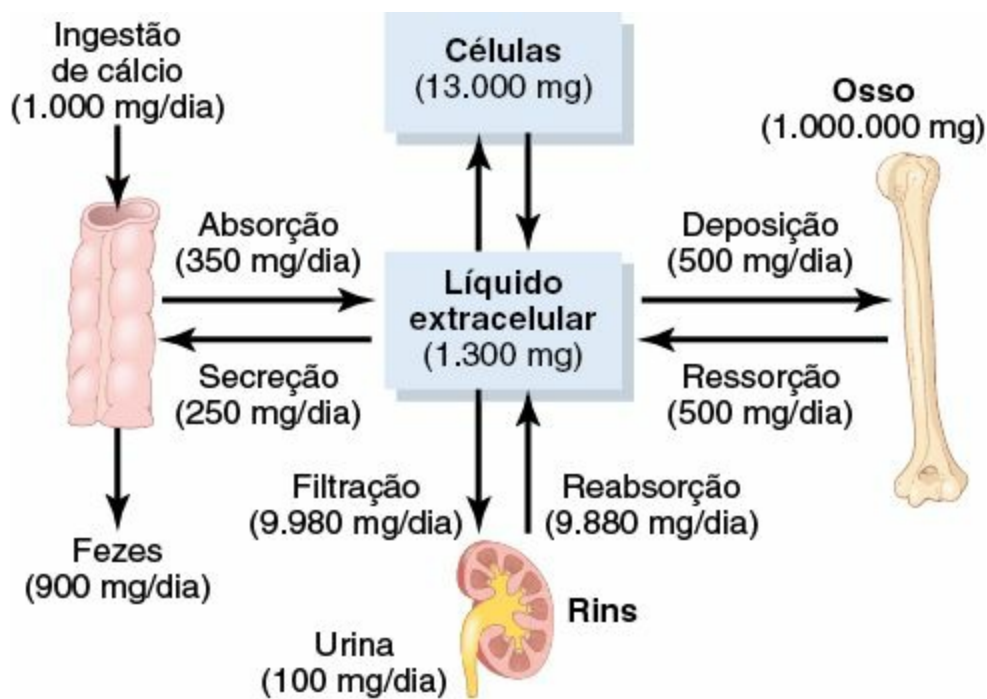



Figura 80-3. Visão geral da troca de cálcio entre os diferentes compartimentos teciduais, em pessoa submetida à ingestão de 1.000 mg de cálcio por dia. Note que grande parte do cálcio ingerido é, normalmente, eliminada nas fezes, embora os rins tenham a capacidade de excretar quantidades abundantes de cálcio, por meio de redução na reabsorção tubular de cálcio.

Excreção Renal de Cálcio e Fosfato. Por volta de 10% (100 mg/dia) do cálcio ingerido são excretados na urina. Cerca de 41% do cálcio plasmático estão ligados às proteínas plasmáticas e, portanto, não é filtrado pelos capilares glomerulares. O restante é combinado aos ânions como fosfato (9%) ou ionizado (50%), sendo filtrado pelos glomérulos para os túbulos renais.

Normalmente, os túbulos renais reabsorvem 99% do cálcio filtrado e em torno de 100 mg/dia são excretados na urina. Aproximadamente 90% do cálcio no filtrado glomerular são reabsorvidos nos túbulos proximais, nas alças de Henle e nos túbulos distais iniciais.

Nos túbulos distais finais e nos ductos coletores iniciais, a reabsorção dos 10% remanescentes é seletiva, dependendo da concentração do cálcio iônico no sangue.

Quando a concentração do cálcio é baixa, essa reabsorção se mostra acentuada; assim, quase nenhum cálcio é perdido na urina. Inversamente, até mesmo um aumento insignificante da concentração sanguínea de cálcio iônico acima do normal eleva acentuadamente a excreção desse elemento. Veremos adiante, neste Capítulo, que o PTH representa o fator mais importante de controle dessa reabsorção de cálcio nas porções distais do néfron e, consequentemente, de controle da intensidade da excreção desse elemento.

A excreção renal do fosfato é controlada por um *mecanismo de transbordamento*, como explicado no Capítulo 30. Ou seja, quando a concentração de fosfato no plasma está abaixo do valor crítico de aproximadamente 1 mmol/L, todo o fosfato no filtrado glomerular é reabsorvido, não ocorrendo qualquer perda pela urina. No entanto, acima dessa concentração crítica, a perda de fosfato é diretamente proporcional ao aumento adicional. Dessa forma, os rins regulam a concentração do

fosfato no líquido extracelular, mediante alteração da excreção desse elemento, de acordo com sua concentração plasmática e filtração pelos rins.

Entretanto, conforme será discutido mais adiante neste Capítulo, o PTH pode aumentar intensamente a excreção do fosfato pelos rins, desempenhando papel importante no controle da concentração plasmática não só desse elemento, mas também do cálcio.

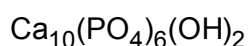
OSSO E SUA RELAÇÃO COM O CÁLCIO E O FOSFATO EXTRACELULARES

O osso é composto por uma *matriz orgânica* resistente, fortalecida por depósitos de *sais de cálcio*. O *osso compacto* médio contém, por peso, cerca de 30% de matriz e 70% de sais. Já o *osso recém-formado* pode ter porcentagem consideravelmente maior da matriz em relação aos sais.

Matriz Orgânica Óssea. A matriz orgânica do osso apresenta 90% a 95% de *fibras colágenas*, enquanto o restante corresponde a meio gelatinoso homogêneo, denominado *substância fundamental*. As fibras colágenas se estendem, principalmente, ao longo das linhas da força de tensão e conferem ao osso sua vigorosa resistência à tração.

A substância fundamental constitui-se de líquido extracelular acrescido de *proteoglicanos*, especialmente *sulfato de condroitina* e *ácido hialurônico*. A função exata de cada um desses *proteoglicanos* não é conhecida, embora eles ajudem a controlar a deposição dos sais de cálcio.

Sais Ósseos. Os sais cristalinos depositados na matriz orgânica do osso são basicamente compostos por *cálcio* e *fosfato*. A fórmula do sal cristalino predominante, conhecido como *hidroxiapatita*, é a seguinte:

$$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$$

Cada cristal — com cerca de 400 angströms de comprimento, 10 a 30 angströms de espessura e 100 angströms de largura — tem formato semelhante a uma placa achatada e longa. A relação cálcio/fósforo pode variar acentuadamente, sob condições nutricionais distintas, e em base ponderal varia de 1,3 a 2,0.

Os íons *magnésio, sódio, potássio* e *carbonato* também estão presentes entre os sais ósseos, embora os estudos de difração por raios X não consigam demonstrar os cristais finais formados por eles. Portanto, acredita-se que esses íons sejam conjugados aos cristais de hidroxiapatita e não organizados em cristais distintos próprios. Essa capacidade de muitos tipos de íon se conjugarem aos cristais ósseos estende-se a muitos íons normalmente estranhos ao osso, como *estrôncio*, *urânio*, *plutônio*, *os outros elementos transurânicos, chumbo*, *ouro* e *outros metais pesados*. A deposição de substâncias radioativas no osso pode causar irradiação prolongada dos tecidos ósseos, e, se uma

quantidade suficiente for depositada, pode ocorrer o desenvolvimento de um sarcoma osteogênico (câncer ósseo).

Resistências Tênsil e Compressiva do Osso. Cada fibra colágena do osso *compacto* se compõe de segmentos periódicos repetidos a cada 640 angströms ao longo de seu comprimento; os cristais de hidroxiapatita se situam adjacentes a cada segmento da fibra, unidos firmemente a ela. Essa estreita união evita o "cisalhamento" do osso; ou seja, impede o deslocamento dos cristais e das fibras colágenas, o que é essencial para a força do osso. Além disso, os segmentos de fibras colágenas adjacentes se sobrepõem, provocando também a sobreposição dos cristais de hidroxiapatita como espécies de tijolos empilhados em um muro.

As fibras colágenas do osso, semelhantes às dos tendões, têm muita força tênsil, enquanto os sais de cálcio apresentam grande força compressiva. Essas propriedades combinadas mais o grau de dependência entre as fibras colágenas e os cristais produzem uma estrutura óssea dotada de forças tênsil e compressiva.

PRECIPITAÇÃO E ABSORÇÃO DE CÁLCIO E FOSFATO NO OSSO — EQUILÍBRIO COM OS LÍQUIDOS EXTRACELULARES

A Hidroxiapatita Não Precipita no Líquido Extracelular Apesar da Supersaturação dos Íons Cálcio e Fosfato. As concentrações de íons cálcio e fosfato no líquido extracelular são, consideravelmente, maiores que as necessárias para causar a precipitação da hidroxiapatita. Contudo, existem inibidores presentes em quase todos os tecidos do corpo, bem como no plasma, para evitar tal precipitação; um desses inibidores é o *pirofosfato*. Por isso, os cristais de hidroxiapatita não conseguem se precipitar nos tecidos normais, exceto no osso, apesar do estado de supersaturação iônica.

Mecanismo da Calcificação Óssea. O estágio inicial da produção óssea consiste na secreção de *moléculas de colágeno* (chamadas monômeros de colágeno) e na *substância fundamental* (constituída principalmente por proteoglicanos) por *osteblastos*. Os monômeros de colágeno passam por rápida polimerização, formando fibras colágenas; o tecido resultante, por sua vez, transforma-se em *osteoide*, material parecido com a cartilagem, mas distinto devido à fácil precipitação dos sais de cálcio nele. No momento em que o osteoide é formado, certa quantidade de osteoblastos vem a ser encarcerada no osteoide e fica quiescente. Nesse estágio, essas células recebem o nome de *osteócitos*.

Dentro de alguns dias após a formação do osteoide, os sais de cálcio começam a se precipitar nas superfícies das fibras colágenas. Os precipitados aparecem primeiro espaçados ao longo de cada fibra colágena, constituindo ninhos minúsculos, que se multiplicam e se desenvolvem rapidamente no

período de alguns dias a semanas, até formar o produto final, os *cristais de hidroxiapatita*.

Os sais iniciais de cálcio a serem depositados não são cristais de hidroxiapatita, mas, sim, compostos amorfos (não cristalinos), uma mistura de sais, como $CaHPO_4 \times 2H_2O$, $Ca_3(PO_4)_2 \times 3H_2O$ e outros. Então, por meio de um processo de substituição e adição de átomos, ou reabsorção e nova precipitação, esses sais são convertidos em cristais de hidroxiapatita, em semanas ou meses. Certa porcentagem pode permanecer para sempre na forma amorfa. Isso é dado importante, visto que esses sais amorfos podem ser absorvidos com rapidez, quando houver necessidade de cálcio extra no líquido extracelular.

Embora o mecanismo indutor da deposição dos sais de cálcio no osteoide não seja totalmente compreendido, a regulação desse processo parece depender, em grande medida, do *pirofosfato*, que inibe a cristalização da hidroxiapatita e a calcificação do osso. Por sua vez, os níveis de pirofosfato são regulados por, pelo menos, três outras moléculas. Uma das mais importantes é uma substância chamada *fosfatase alcalina não específica de tecido (TNAP)*, que quebra o pirofosfato e mantem o controle dos seus níveis, de modo que a calcificação óssea possa ocorrer, se necessário. A TNAP é secretada pelos osteoblastos no osteoide, para neutralizar o pirofosfato. Uma vez neutralizado o pirofosfato, a afinidade natural das fibras colágenas com os sais de cálcio determina a cristalização da hidroxiapatita. A importância da TNAP na mineralização óssea é ilustrada pela descoberta de que camundongos com deficiência genética de TNAP, que provoca um aumento excessivo dos níveis de pirofosfato, nascem com ossos moles que não estão adequadamente cristalizados.

O osteoblasto secreta ainda, pelo menos, duas outras substâncias que regulam a calcificação óssea: (1) *nucleotídeo pirofosfatase fosfodiesterase 1 (NPP1)*, que produz pirofosfato fora das células; e (2) *proteína de anquilose (ANK)*, que contribui para a reserva extracelular de pirofosfato mediante seu transporte do interior para a superfície celular. As deficiências de NPP1 ou ANK originam diminuição do pirofosfato extracelular e excessiva calcificação do osso, como esporões ósseos, ou ainda a calcificação de outros tecidos, como tendões e ligamentos da coluna, que ocorre em pessoas com uma forma de artrite chamada *espondilite anquilosante*.

Precipitação do Cálcio em Tecidos Não Ósseos Sob Condições Anormais. Embora os sais de cálcio quase nunca precipitem em tecidos normais além do osso, sua precipitação é possível sob condições anormais. Por exemplo, tal precipitação ocorre nas paredes arteriais na *arteriosclerose*, levando as artérias a se transformar em tubos semelhantes a ossos. Do mesmo modo, os sais de cálcio frequentemente se depositam nos tecidos em processo de degeneração ou nos coágulos sanguíneos antigos. Presumivelmente nessas circunstâncias, os fatores inibidores, que costumam evitar a deposição dos sais de cálcio, desaparecem dos tecidos, permitindo, com isso, a ocorrência de precipitação.

INTERCÂMBIO DE CÁLCIO ENTRE O OSSO E O LÍQUIDO EXTRACELULAR

Se forem injetados sais solúveis de cálcio por via intravenosa, a concentração do cálcio iônico poderá aumentar imediatamente para níveis elevados. Entretanto, essa concentração de cálcio iônico retorna ao normal dentro de 30 a 60 minutos. Do mesmo modo, se quantidades abundantes de íons cálcio forem removidas dos líquidos corporais circulantes, essa concentração de cálcio iônico novamente retornará ao normal de 30 minutos a cerca de 1 hora. Esses efeitos se devem, em grande parte, à presença de cálcio do tipo *intercambiável* na composição óssea, que sempre está em equilíbrio com os íons cálcio nos líquidos extracelulares.

Pequena porção desse cálcio intercambiável também corresponde ao cálcio encontrado em todas as células, particularmente nos tipos celulares com alta permeabilidade, como as células do fígado e do trato gastrointestinal. No entanto, a maior parte do cálcio intercambiável está no osso, representando, normalmente, um valor em torno de 0,4% a 1% do cálcio ósseo total. Esse cálcio é depositado nos ossos em forma de sal prontamente mobilizável, como o $CaHPO_4$ e outros sais cálcicos amorfos.

A importância do cálcio intercambiável está na provisão de um mecanismo rápido de *tamponamento* para manter a concentração de cálcio iônico nos líquidos extracelulares, evitando sua ascensão a níveis excessivos, ou sua queda a níveis baixos, em condições transitórias de alta ou baixa disponibilidade de cálcio.

DEPOSIÇÃO E REABSORÇÃO ÓSSEAS — REMODELAGEM DO OSSO

Deposição Óssea pelos Osteoblastos. O osso passa por deposição contínua de *osteoblastos* e ininterrupta absorção nos locais onde os *osteoclastos* estão ativos (Figura 80-4). Os osteoblastos são encontrados nas superfícies externas dos ossos e nas cavidades ósseas. Ocorre, continuamente, discreta atividade osteoblástica em todos os ossos vivos (em torno de 4% de todas as superfícies em determinado momento no adulto), assim, pelo menos, há neoformação óssea constante.

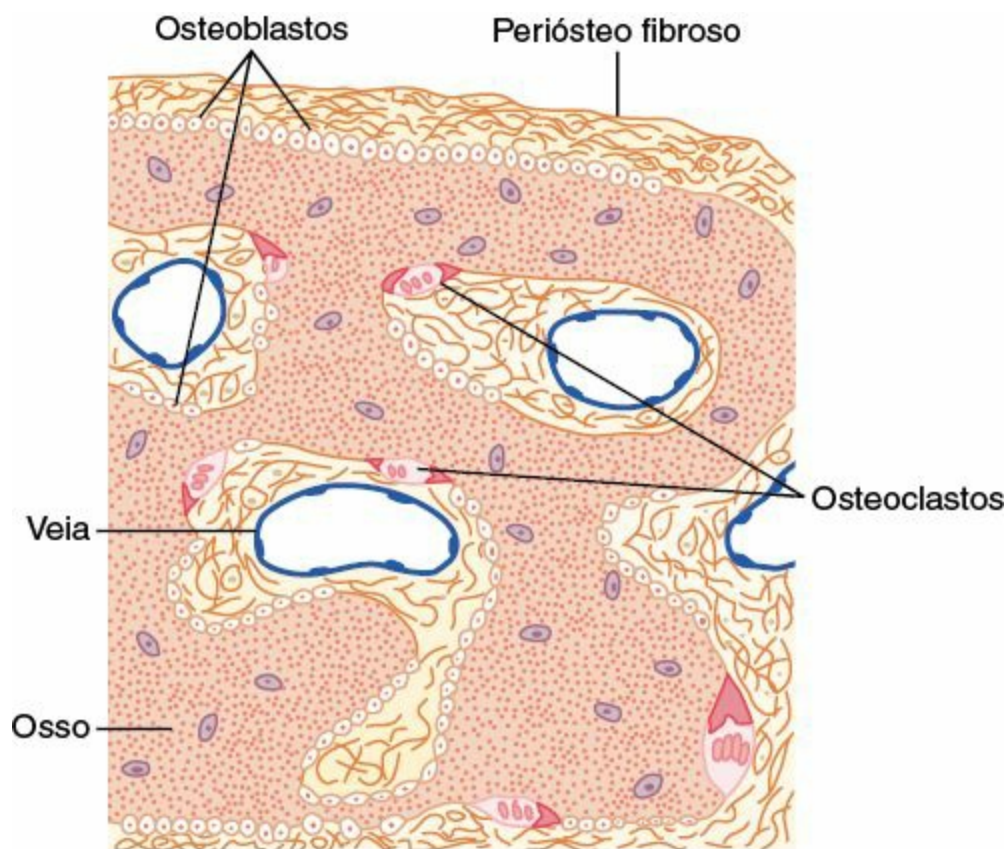



Figura 80-4. Atividades osteoblástica e osteoclástica no mesmo osso.

Reabsorção Óssea — Função dos Osteoclastos. O osso também passa por contínua absorção na presença de osteoclastos, que correspondem as grandes células fagocitárias multinucleadas (com o equivalente a 50 núcleos), derivadas de monócitos ou células semelhantes a monócitos, formadas na medula óssea. Os osteoclastos se apresentam normalmente ativos em menos de 1% das superfícies ósseas do adulto. Adiante, neste Capítulo, veremos o controle da atividade absortiva óssea dos osteoclastos pelo PTH.

Do ponto de vista histológico, a absorção óssea ocorre imediatatamente adjacente aos osteoclastos. Acredita-se que o mecanismo dessa ressorção seja o seguinte: os osteoclastos emitem suas projeções semelhantes a vilos em direção ao osso, formando uma borda pregueada adjacente ao osso (Figura 80-5). Esses vilos secretam dois tipos de substância: (1) enzimas proteolíticas, liberadas de lisossomos dos osteoclastos; e (2) diversos ácidos, incluindo o ácido cítrico e o ácido lático, liberados das mitocôndrias e vesículas secretoras. As enzimas digerem ou dissolvem a matriz orgânica do osso, enquanto os ácidos provocam a dissolução dos sais ósseos. As células osteoclásticas também absorvem minúsculas partículas de matriz óssea e cristais por fagocitose, dissolvendo-os e liberando os produtos no sangue.

Como discutido adiante, o PTH estimula a atividade dos osteoclastos e a ressorção óssea, mas isso ocorre por meio de mecanismo indireto. As células osteoclásticas de reabsorção óssea não apresentam receptores de PTH. Pelo contrário, os osteoblastos indicam aos precursores osteoclastos que formem osteoblastos maduros. Duas proteínas de osteoblastos responsáveis por essa sinalização

são o *ativador de receptor para o ligante B do fator nuclear* k *(RANKL)* e o *fator estimulador de colônias de macrófagos*, que parecem necessários para a formação de osteoclastos maduros.

O PTH se liga a receptores nos osteoblastos adjacentes, que estimulam a síntese de RANKL, também chamado *ligante de osteoprotegerina* (OPGL). O RANKL se liga aos seus receptores RANK nas células pré-osteoclastos, fazendo com que eles se diferenciem em osteoclastos multinucleados maduros. Os osteoclastos maduros, então, desenvolvem uma borda pregueada e liberam enzimas e ácidos que promovem a ressorção óssea.

Os osteoblastos também produzem osteoprotegerina (OPG), por vezes denominado *fator de inibição da osteoclastogênese*, citocina que inibe a ressorção óssea. A OPG atua como um receptor "isca", ligando-se a RANKL e impedindo-o de interagir com esse receptor, inibindo, assim, a diferenciação de pré-osteoclastos em osteoclastos maduros que ressorvem osso. A OPG se opõe à atividade da ressorção óssea do PTH, e camundongos com deficiência genética de OPG apresentam diminuição grave de massa óssea, comparados aos camundongos com formação normal de OPG.

Apesar de os fatores que regulam a OPG não estarem completamente entendidos, a vitamina D e o PTH parecem estimular a produção de osteoclastos maduros através de uma dupla ação, inibindo a produção de OPG e estimulando a formação de RANKL. Os glicocorticoides também favorecem a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea ao aumentar a produção de RANKL e reduzir a formação de OPG. Por outro lado, o hormônio estrogênio estimula a produção de OPG. O equilíbrio entre OPG e RANKL, produzido pelos osteoclastos, desempenha, assim, um papel importante na determinação da atividade osteoclástica e na reabsorção óssea.

A importância terapêutica da via de OPG-RANKL está sendo explorada atualmente. Novos fármacos, que imitam a ação da OPG de bloqueio da interação de RANKL com seu receptor, parecem ser úteis no tratamento da perda óssea em mulheres pós-menopausa e em alguns pacientes com câncer ósseo.

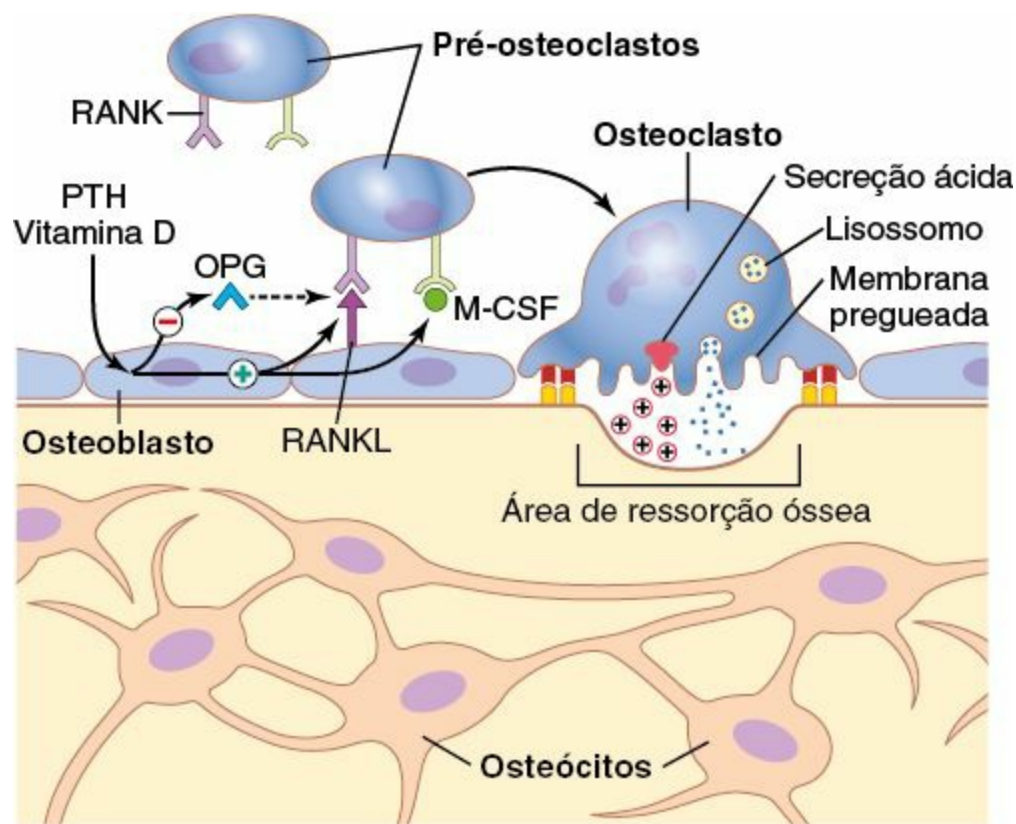



Figura 80-5. Ressorção óssea por osteoclastos. O paratormônio (PTH) se liga aos receptores nos osteoblastos, para formar o ativador de receptor para o ligante B do fator nuclear k *(RANKL)* e liberar o fator estimulador de colônias de macrófagos (*M-CSF*). O RANKL se liga ao RANK, e o M-CSF se liga aos seus receptores nas células pré-osteoclastos, o que provoca a sua diferenciação em osteoclastos maduros. O PTH reduz também a produção de osteoprotegerina *(OPG)*, que inibe a diferenciação dos pré-osteoclastos em osteoclastos maduros por união ao RANKL, impedindo que este interaja com o seu receptor nos pré-osteoclastos. Os osteoclastos maduros desenvolvem borda pregueada e liberam enzimas dos lisossomos, assim como ácidos que promovem a ressorção óssea. Osteócitos são osteoblastos que ficaram presos na matriz óssea, durante a produção do tecido ósseo; os osteócitos formam um sistema de células interligadas que se espalham por todo o osso.

A Deposição e a Absorção Ósseas Normalmente Estão em Equilíbrio. Exceto nos ossos em crescimento, a deposição e a absorção ósseas costumam ser equivalentes entre si; assim, a massa total de tecido ósseo permanece constante. Os osteoclastos comumente subsistem em massas pequenas, mas concentradas, e, uma vez desencadeado seu desenvolvimento, essas massas costumam destruir o osso por cerca de 3 semanas, criando um túnel com diâmetro entre 0,2 e 1 milímetro e alguns milímetros de comprimento. No término desse período, os osteoclastos desaparecem, e o túnel é invadido pelos osteoblastos; em seguida, tem início o desenvolvimento de um novo tecido ósseo. A deposição óssea, então, prossegue por vários meses, ocorrendo o assentamento do novo tecido em sucessivas camadas de círculos concêntricos (*lamelas*), nas superfícies internas da cavidade, até o preenchimento do túnel. Essa deposição de novo tecido ósseo cessa quando o osso começa a invadir os vasos sanguíneos da área. O canal de passagem desses vasos, denominado *canal de Havers*, é tudo o que sobra da cavidade original. Cada nova área de osso depositado dessa forma recebe o nome de *ósteon*, como mostrado na Figura 80-6.

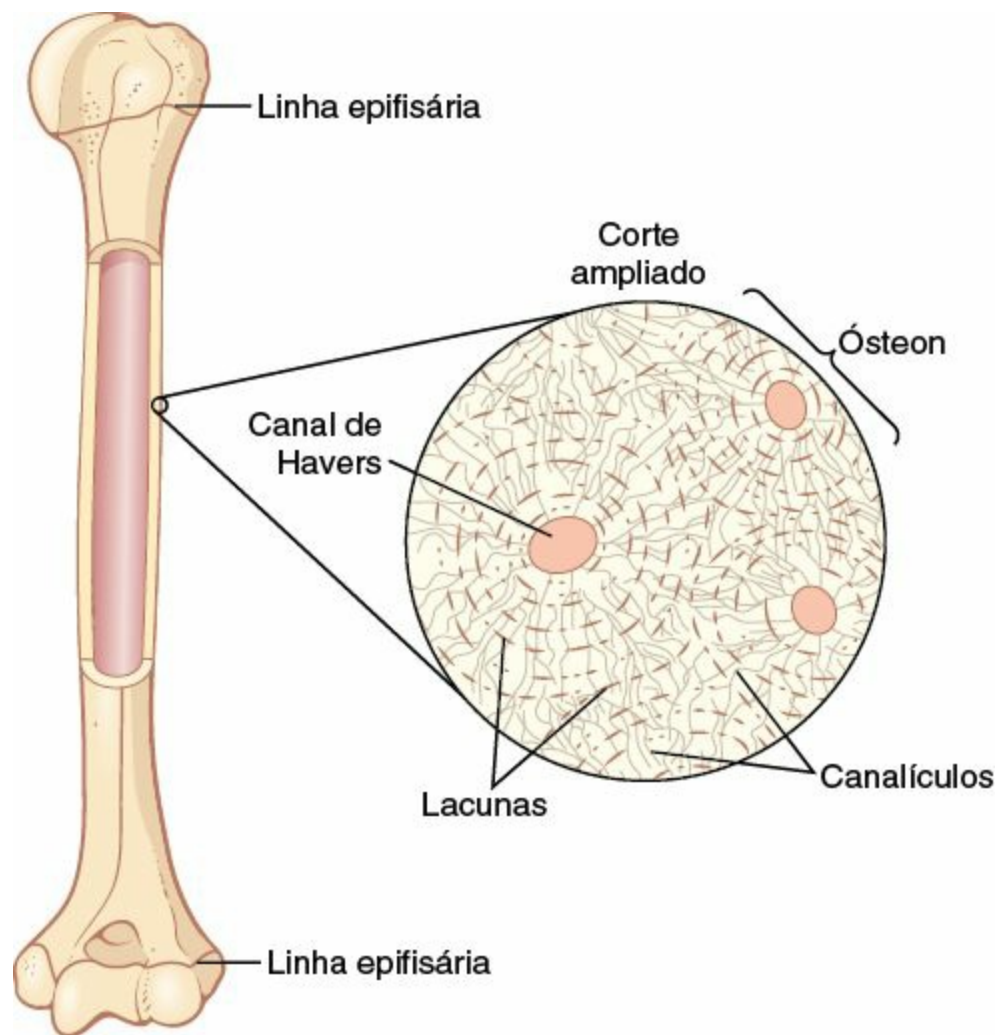



Figura 80-6. Estrutura do osso.

Valor da Remodelagem Óssea Contínua. A deposição e a absorção continuadas de tecido ósseo apresentam diversos aspectos funcionais fisiologicamente importantes. Em primeiro lugar, o osso costuma ajustar sua resistência proporcionalmente à intensidade do estresse ósseo. Como consequência, o osso apresenta espessamento quando submetido às cargas pesadas. Em segundo lugar, até mesmo o formato do osso pode ser reajustado para sustentação apropriada das forças mecânicas por meio da deposição e ressorção ósseas, de acordo com os padrões de estresse. Em terceiro lugar, como o osso antigo fica relativamente quebradiço e frágil, há necessidade de deposição de nova matriz orgânica, uma vez que a matriz orgânica antiga se degenera. Desse modo, a resistência normal do osso é preservada. De fato, os ossos de crianças, cujas intensidades de deposição e de absorção-são rápidas, mostram pouca fragilidade, em comparação aos ossos de idosos, que apresentam lentidão desses processos.

Controle da Taxa de Deposição Óssea pelo "Estresse" Ósseo. A deposição óssea ocorre proporcionalmente à carga compressiva suportada pelo osso. Por exemplo, os ossos de atletas ficam consideravelmente mais pesados, em comparação aos de indivíduos não praticantes de atividades esportivas. Além disso, se a pessoa está com um de seus membros engessado e continua a caminhar

com o membro oposto, o osso do membro imobilizado sofre adelgaçamento e descalcificação de até 30% dentro de algumas semanas, enquanto o osso contralateral permanece espesso e normalmente calcificado. Sendo assim, o estresse físico contínuo estimula a deposição osteoblástica e a calcificação óssea.

Em certas circunstâncias, o estresse ósseo também determina o formato dos ossos. Por exemplo, em caso de fratura de osso longo em seu centro e posterior consolidação angular, o estresse da compressão na face interna do ângulo provoca aumento da deposição óssea. Em contrapartida, há aumento da absorção óssea na face externa do ângulo onde o osso não está sendo comprimido. Após muitos anos de crescente deposição na face interna do osso angulado e absorção na face externa, o osso pode ficar quase retilíneo, especialmente em crianças, devido à rápida remodelagem óssea nos indivíduos mais jovens.

O Reparo de Fratura Ativa os Osteoblastos. De alguma forma, a fratura de osso ativa ao máximo todos os osteoblastos periosteais e intraósseos envolvidos na ruptura. Além disso, ocorre a formação, quase imediata, de inúmeros novos osteoblastos de *células osteoprogenitoras* que correspondem às células-tronco ósseas no tecido superficial de revestimento ósseo, denominado "*membrana óssea*". Em curto período, portanto, ocorre o desenvolvimento de ampla protuberância, constituída por tecido osteoblástico e matriz óssea orgânica recém-formada, acompanhado em pouco tempo pela deposição de sais de cálcio, entre as duas extremidades rompidas do osso. Tal protuberância recebe o nome *calo ósseo*.

Muitos cirurgiões ortopédicos empregam o fenômeno de estresse ósseo para acelerar a consolidação da fratura. Essa aceleração é alcançada através da aplicação de fixadores mecânicos especiais para manter unidas as extremidades do osso fraturado, de modo que o paciente consiga utilizar o osso imediatamente. Isso provoca estresse nas extremidades opostas dos ossos fraturados, o que acelera a atividade osteoblástica no local da fratura e, muitas vezes, abrevia o período de convalescença.

VITAMINA D

A vitamina D tem potente efeito de aumentar a absorção de cálcio no trato intestinal; além disso, apresenta efeitos significativos na deposição e absorção ósseas, como será discutido adiante. Contudo, essa vitamina, em si, não é a substância ativa real indutora desses efeitos. Em vez disso, a vitamina D deve passar por uma série de reações no fígado e nos rins, convertendo-se no produto final ativo, o *1,25-di-hidroxicolecalciferol*, também conhecido como $1,25(OH_2)D_3$. A Figura 80-7 mostra as etapas sucessivas que levam à formação dessa substância da vitamina D.

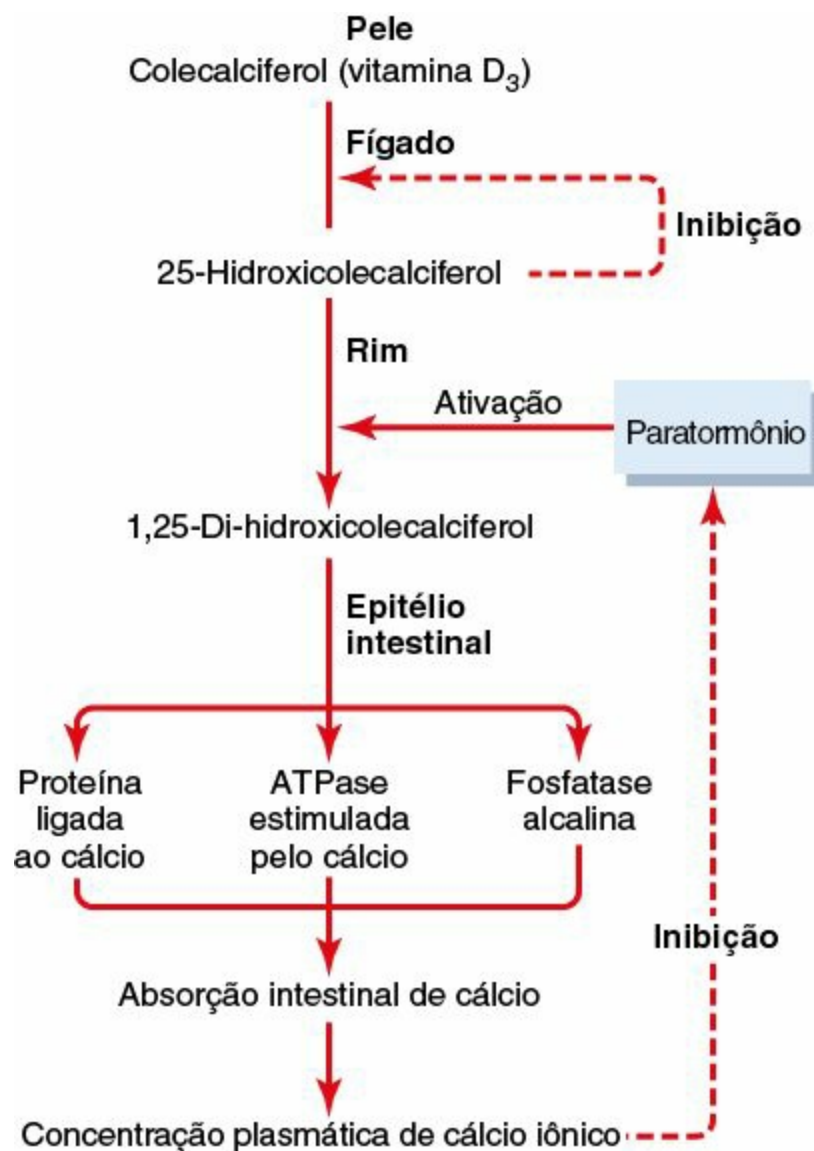



Figura 80-7. Ativação da vitamina D_3 para a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol e o papel da vitamina D no controle da concentração plasmática de cálcio.

O Colecalciferol (Vitamina D3) É Formado na Pele. Diversos compostos derivados de esteróis pertencem à família da vitamina D, e todos desempenham, mais ou menos, as mesmas funções. A vitamina D_3 (também denominada *colecalciferol*) é o mais importante desses compostos, sendo formada na pele, em consequência da irradiação do *7-desidrocolesterol*, substância presente normalmente na pele pelos raios ultravioleta provenientes do sol. Portanto, a exposição adequada ao sol evita a deficiência de vitamina D. Os compostos suplementares da vitamina D ingeridos nos alimentos são idênticos ao colecalciferol formado na pele, exceto pela substituição de um ou mais átomos que não exercem influência sobre sua função.

O Colecalciferol É Convertido em 25-Hidroxicolecalciferol no Fígado. O primeiro passo na ativação do colecalciferol é convertê-lo em 25-hidroxicolecalciferol, o que ocorre no fígado. O processo é restrito, já que o 25-hidroxicolecalciferol apresenta efeito inibidor por *feedback* nas reações de conversão. Esse processo de controle por *feedback* é extremamente importante por duas razões.

Primeira, o mecanismo de *feedback* regula precisamente a concentração de 25-hidroxicolecalciferol no plasma, efeito mostrado na Figura 80-8. Note que a ingestão da vitamina D_3 pode aumentar muito e, ainda assim, a concentração de 25-hidroxicolecalciferol permanece quase normal. Esse alto grau de controle por *feedback* impede a ação excessiva da vitamina D, quando a quantidade de vitamina D_3 está muito alterada dentro de ampla faixa.

Segunda, essa conversão controlada da vitamina D_3 em 25-hidroxicolecalciferol conserva a vitamina D armazenada no fígado para uso futuro. Uma vez convertida a vitamina D_3, o 25-hidroxicolecalciferol persiste no corpo por apenas algumas semanas. Na forma de vitamina D, no entanto, ela pode ficar armazenada no fígado por muitos meses.

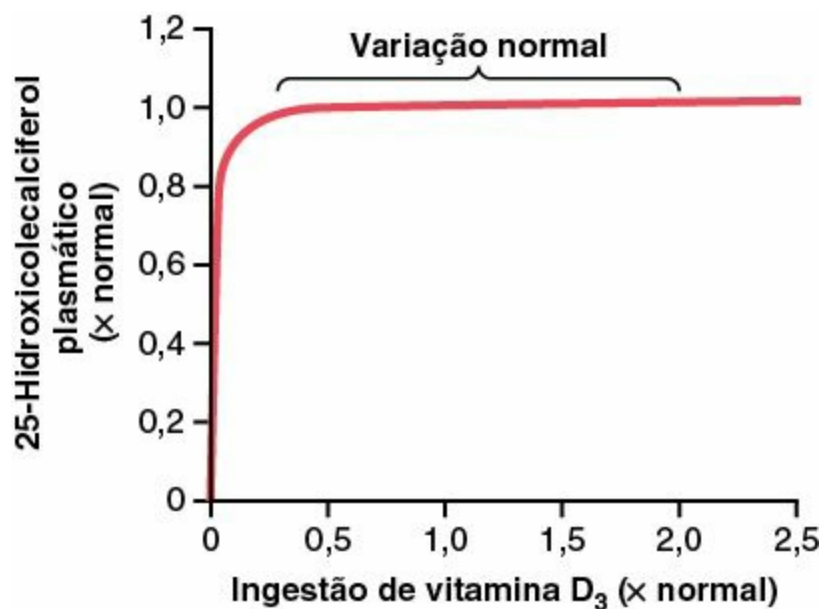



Figura 80-8. Efeito da ingestão crescente de vitamina D_3 na concentração plasmática do 25-hidroxicolecalciferol. Esta figura mostra que aumentos na ingestão de vitamina D, até 2,5 vezes a quantidade normal, têm pequeno efeito na quantidade final formada de vitamina D ativada. A deficiência de vitamina D ativada ocorre apenas com níveis muito baixos de ingestão de vitamina D.

Formação do 1,25-Di-hidroxicolecalciferol nos Rins e seu Controle pelo Paratormônio. A Figura 80-7 também mostra a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em *1,25-di-hidroxicolecalciferol* nos túbulos proximais dos rins. Indubitavelmente, essa última substância é a forma mais ativa da vitamina D, visto que os produtos antecedentes, mostrados no esquema da Figura 80-7, apresentam menos de 1/1.000 do efeito dessa vitamina. Portanto, a vitamina D perde quase toda a sua eficácia na ausência dos rins.

Observe também na Figura 80-7 que a conversão do 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol requer a presença do PTH. Na ausência desse hormônio, quase não se forma o 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Por essa razão, o PTH exerce influência potente na determinação dos efeitos funcionais da vitamina D no organismo.

A Concentração de Íon Cálcio Controla a Formação de 1,25-Di-hidroxicolecalciferol. A Figura 80-9 demonstra que a concentração plasmática do 1,25-di-hidroxicolecalciferol é inversamente influenciada pela concentração do cálcio no plasma. Existem dois motivos para esse efeito. Primeiro, o cálcio iônico, por si só, apresenta ligeiro efeito de impedir a conversão de 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Segundo e até mais importante, como veremos adiante neste Capítulo, a secreção do PTH é muito suprimida quando a concentração plasmática do cálcio iônico se eleva acima de 9 a 10 mg/100 mL. Portanto, em concentrações de cálcio abaixo desse nível, o PTH promove a conversão de 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol nos rins. Em concentrações mais elevadas do cálcio ao suprimir o PTH, o 25-hidroxicolecalciferol é convertido em composto diferente — o 24,25-di-hidroxicolecalciferol — que tem efeito quase nulo de vitamina D.

Quando a concentração plasmática do cálcio já for muito alta, a formação de 1,25-di-hidroxicolecalciferol fica bastante deprimida. A menor formação de vitamina 25-di-hidroxicolecalciferol, por sua vez, diminui a absorção de cálcio pelos intestinos, pelos ossos e pelos túbulos renais, levando à queda da concentração do cálcio iônico para seu nível normal.

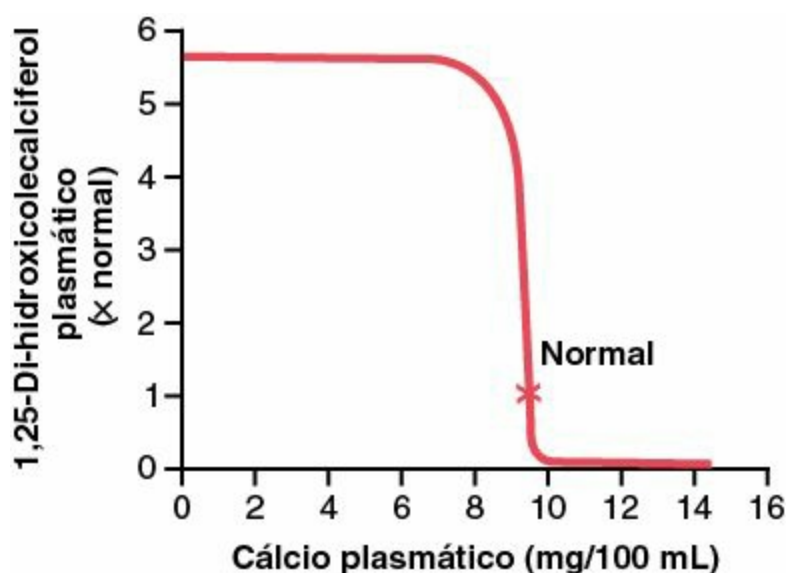



Figura 80-9. Efeito da concentração plasmática do cálcio a concentração plasmática de 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Esta figura mostra que um leve declínio na concentração de cálcio abaixo do normal provoca aumento da formação de vitamina D ativada, que, por sua vez, leva à intensa absorção intestinal de cálcio.

AÇÕES DA VITAMINA D

A forma ativa da vitamina D, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, apresenta diversos efeitos nos intestinos, rins e ossos, como aumento da absorção de cálcio e fosfato para o líquido extracelular e auxílio na regulação dessas substâncias por *feedback*.

Receptores de vitamina D estão presentes na maioria das células do corpo e localizados, principalmente, no núcleo das células-alvo. Similar aos receptores de esteroides e hormônios da

tireoide, o receptor de vitamina D forma complexo com outro receptor intracelular, o *receptor de renitoide X*, e esse complexo se liga ao DNA e ativa a transcrição na maioria dos casos. Em alguns casos, porém, a vitamina D suprime essa transcrição. Apesar de o receptor de vitamina D ligar diversas formas de colecalciferol, sua afinidade com 1,25-di-hidroxicolecalciferol é mais ou menos 1.000 vezes maior que a do 25-hidroxicolecalciferol, o que explica suas relativas potências biológicas.

Efeito "Hormonal" da Vitamina D para Promover a Absorção Intestinal de Cálcio. O 1,25-di-hidroxicolecalciferol atua como um tipo de "hormônio" para promover a absorção intestinal de cálcio. Favorece essa absorção, em grande parte, por meio do aumento, em torno de dois dias, da formação de *calbindina,* uma *proteína ligante do cálcio*, nas células epiteliais intestinais. Essa proteína atua na borda em escova dessas células para transportar o cálcio para o citoplasma celular. O cálcio, então, desloca-se através da membrana basolateral da célula por difusão facilitada. A absorção de cálcio é diretamente proporcional à quantidade dessa proteína ligante. Além disso, essa proteína permanece nas células por algumas semanas, após a remoção do 1,25-di-hidroxicolecalciferol do corpo, causando um efeito prolongado de absorção do cálcio.

Outros efeitos do 1,25-di-hidroxicolecalciferol que podem ter participação no estímulo da absorção de cálcio incluem a formação de (1) adenosina trifosfatase estimulada pelo cálcio na borda em escova das células epiteliais; e (2) fosfatase alcalina nas células epiteliais. Os detalhes precisos de todos esses efeitos não estão esclarecidos.

A Vitamina D Promove a Absorção de Fosfato pelos Intestinos. Embora o fosfato geralmente seja absorvido com facilidade, o fluxo desse elemento através do epitélio gastrointestinal é intensificado pela vitamina D. Acredita-se que essa função seja o resultado de um efeito direto do 1,25-di-hidroxicolecalciferol, mas pode ser secundária à ação desse hormônio na absorção de cálcio, pois esse elemento atua como mediador de transporte para o fosfato.

A Vitamina D Diminui a Excreção Renal de Cálcio e Fosfato. Essa vitamina também aumenta a absorção de cálcio e fosfato pelas células epiteliais dos túbulos renais e, dessa forma, tende a diminuir a excreção de tais substâncias na urina. Contudo, esse efeito é fraco e, provavelmente, sem grande importância na regulação da concentração dessas substâncias no líquido extracelular.

Efeito da Vitamina D no Osso e sua Relação com a Atividade do Paratormônio. A vitamina D desempenha papéis relevantes na absorção e na deposição ósseas. A administração de *quantidades extremas dessa vitamina provoca a absorção do osso*. Na ausência da vitamina mencionada, o efeito do PTH na indução da absorção óssea (assunto a ser discutido na próxima

seção) é bastante reduzido ou até mesmo impedido. O mecanismo dessa ação da vitamina D não é conhecido em profundidade, mas acredita-se que ele seja o resultado do efeito do 1,25-di-hidroxicolecalciferol de aumentar o transporte de cálcio através das membranas celulares.

A *vitamina D em quantidades menores promove a calcificação óssea*. Para tanto, um dos mecanismos implicados nessa calcificação consiste no aumento da absorção de cálcio e de fosfato pelos intestinos. No entanto, mesmo na ausência desse aumento, a vitamina D é capaz de intensificar a mineralização óssea. Mais uma vez, o mecanismo desse efeito não é conhecido, mas provavelmente resulta da capacidade do 1,25-di-hidroxicolecalciferol em provocar o transporte dos íons cálcio através das membranas celulares — nesse caso, entretanto, talvez esse deslocamento ocorra na direção oposta através das membranas celulares de osteoblastos e osteócitos.

PARATORMÔNIO

O paratormônio representa um potente mecanismo para o controle das concentrações extracelulares de cálcio e de fosfato, mediante redução da reabsorção intestinal, da excreção renal e do intercâmbio desses íons entre o líquido extracelular e o osso. A atividade excessiva da glândula paratireoide provoca rápida liberação de sais de cálcio dos ossos, com a consequente *hipercalcemia*; de modo inverso, a hipofunção das glândulas paratireoides gera *hipocalcemia*, muitas vezes com resultante tetania.

Anatomia Fisiológica das Glândulas Paratireoides. Normalmente, existem quatro glândulas paratireoides em seres humanos, situadas bem atrás da glândula tireoide — uma atrás de cada polo superior e inferior da tireoide. Cada glândula paratireoide tem, aproximadamente, 6 milímetros de comprimento, 3 milímetros de largura e 2 milímetros de espessura, apresentando aspecto macroscópico semelhante à gordura, de coloração marrom-escura. Durante as intervenções cirúrgicas na tireoide, a localização das glândulas paratireoides não se mostra tarefa fácil, pois muitas vezes elas se parecem com um outro lóbulo da glândula tireoide. Por essa razão, antes do reconhecimento da importância de tais glândulas, o procedimento de tireoidectomia total ou subtotal frequentemente resultava na remoção também das glândulas paratireoides.

A retirada de metade das glândulas paratireoides não costuma provocar grandes anormalidades fisiológicas. Todavia, a remoção de três das quatro glândulas normais causa hipoparatireoidismo transitório. Mas até mesmo uma pequena quantidade de tecido paratireóideo remanescente, em geral, é capaz de apresentar hipertrofia satisfatória, a ponto de cumprir a função de todas as glândulas.

A glândula paratireoide do ser humano adulto, como mostrada na Figura 80-10, contém basicamente *células principais* e um número pequeno a moderado de *células oxifílicas,* mas estas últimas estão ausentes em muitos animais e humanos jovens. Acredita-se que as células principais secretem grande parte do PTH, se não todo. A função das células oxifílicas não está esclarecida, mas acredita-se que sejam células principais modificadas ou depletadas que não secretam mais o hormônio.

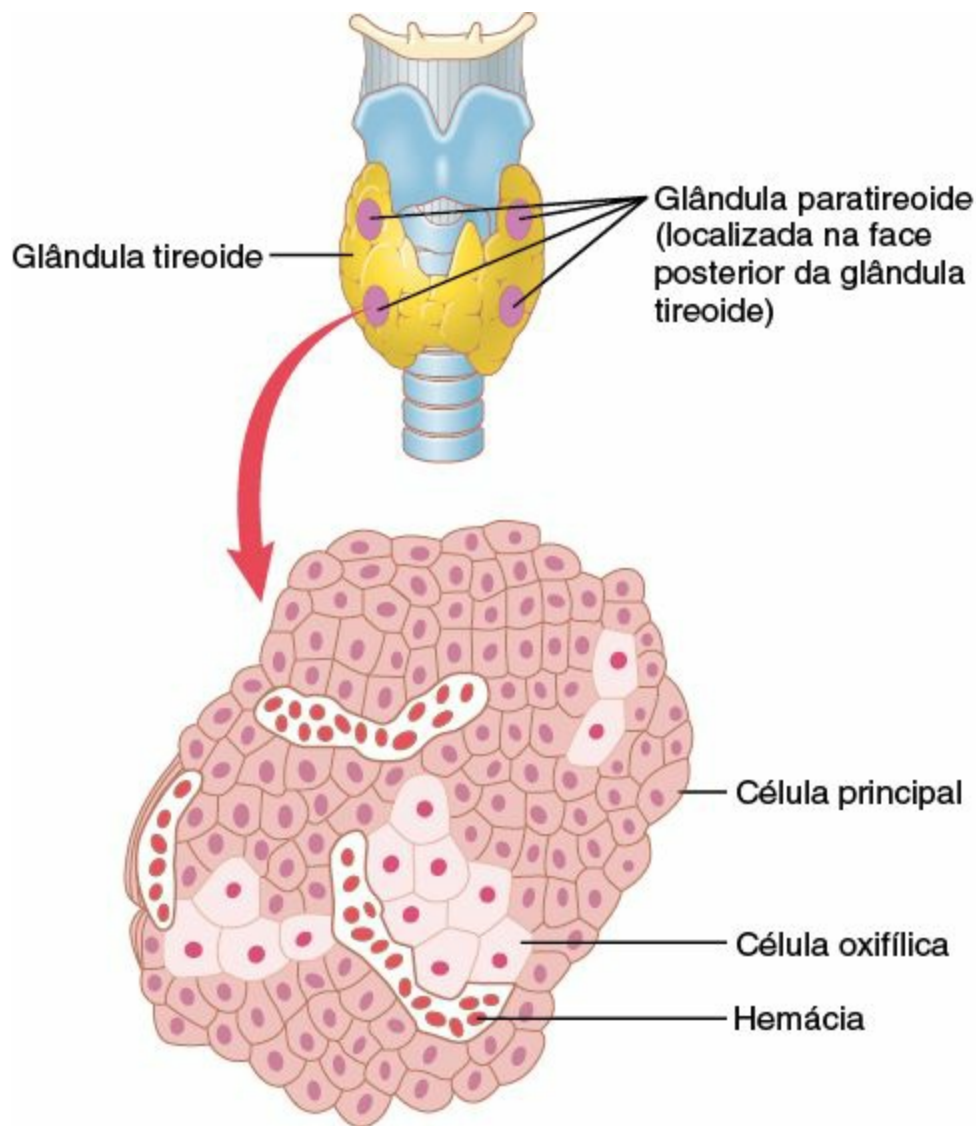



Figura 80-10. As quatro glândulas paratireoides se situam imediatamente atrás da glândula tireoide. Quase todo o paratormônio (PTH) é sintetizado e secretado pelas células principais. A função das células oxifílicas é indeterminada, mas elas podem ser células principais modificadas ou depletadas que deixaram de secretar o PTH.

Química do Paratormônio. O PTH foi isolado em forma pura, sendo sintetizado primeiro nos ribossomas na forma de pré-pró-hormônio, uma cadeia polipeptídica de 110 aminoácidos. Esse pré-pró-hormônio passa pela primeira clivagem, transformando-se em pró-hormônio com 90 aminoácidos e, em seguida, no próprio hormônio com 84 aminoácidos pelo retículo endoplasmático e pelo complexo de Golgi, e, por fim, o hormônio é armazenado em grânulos secretores no citoplasma das células. A forma final do hormônio tem peso molecular de cerca de 9.500. Das glândulas paratireoides, também foram isolados compostos menores com apenas 34 aminoácidos adjacentes à porção N-terminal da molécula e com plena atividade de PTH. Na verdade, como os rins promovem a rápida remoção de todo o hormônio com 84 aminoácidos em minutos, mas não conseguem remover muitos dos fragmentos durante horas, grande parte da atividade hormonal é causada pelos fragmentos.

EFEITO DO PARATORMÔNIO NAS CONCENTRAÇÕES DE CÁLCIO E FOSFATO NO LÍQUIDO EXTRACELULAR

A Figura 80-11 mostra os efeitos aproximados da infusão súbita e contínua do PTH nas concentrações sanguíneas de cálcio e fosfato em um animal por várias horas. Note que, no início da infusão, a concentração do cálcio iônico começa a se elevar e atinge um platô em cerca de 4 horas. A

concentração do fosfato, no entanto, tem queda mais rápida em comparação à elevação do cálcio e alcança um nível reduzido dentro de 1 ou 2 horas. O aumento da concentração do cálcio é ocasionado, principalmente, por dois efeitos do PTH: (1) aumenta a absorção de cálcio e de fosfato a partir do osso; e (2) diminui com rapidez a excreção de cálcio pelos rins. A redução da concentração de fosfato é provocada pelo intenso efeito do PTH em elevar a excreção renal desse elemento — efeito amplo o suficiente, a ponto de superar o aumento da absorção óssea do fosfato.

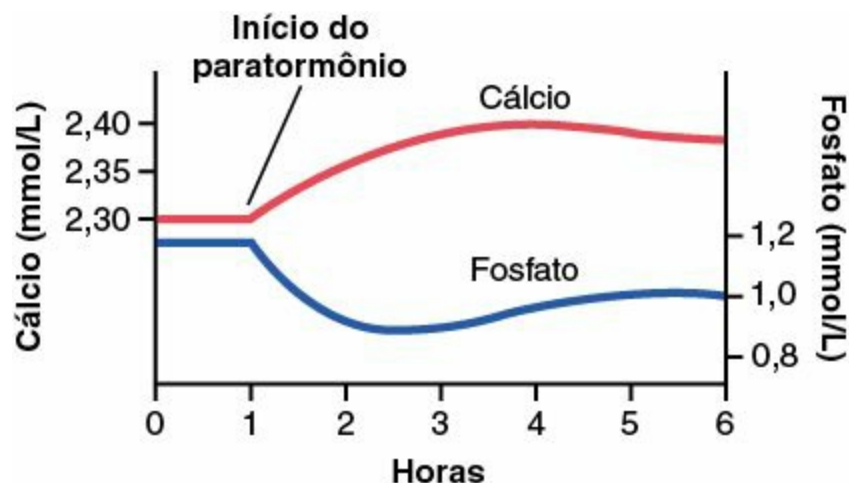



Figura 80-11. Alterações aproximadas nas concentrações de cálcio e fosfato durante as primeiras 5 horas de infusão do paratormônio com intensidade moderada.

O Paratormônio Mobiliza o Cálcio e o Fosfato do Osso

O PTH apresenta dois efeitos para mobilizar o cálcio e o fosfato no osso. Um deles corresponde à fase rápida que se inicia em minutos e aumento progressivo por algumas horas. Essa fase resulta da ativação das células ósseas já existentes (principalmente os osteócitos), para promover a liberação de cálcio e fosfato. A segunda fase é muito mais lenta, exigindo alguns dias ou até semanas para seu pleno desenvolvimento; tal fase provém da proliferação dos osteoclastos, seguida pela reabsorção osteoclástica muito acentuada do próprio osso, e não meramente da absorção óssea dos sais de fosfato cálcico.

Fase Rápida da Mobilização de Cálcio e Fosfato do Osso — Osteólise. Ao se injetar grande quantidade de PTH, a concentração do cálcio iônico no sangue começa a se elevar dentro de minutos, antes que seja possível o desenvolvimento de quaisquer novas células ósseas. Os estudos histológicos e fisiológicos demonstraram que o PTH causa a remoção dos sais ósseos de duas áreas: (1) da matriz óssea nas proximidades dos osteócitos situados no osso; e (2) nas adjacências dos osteoblastos presentes ao longo da superfície óssea.

Em geral, não se considera que os osteoblastos ou os osteócitos atuem na mobilização dos sais ósseos, já que esses dois tipos celulares são de natureza osteoblástica e, normalmente, estão

associados à deposição óssea e à sua calcificação. Entretanto, estudos demonstraram que osteoblastos e osteócitos formam um sistema de células interligadas e disseminadas pelo osso e por todas as superfícies ósseas, exceto nas pequenas áreas superficiais adjacentes aos osteoclastos (Figura 80-5). Na verdade, longos e delgados processos se estendem de osteócito para osteócito por toda a estrutura óssea, e tais processos também se unem aos osteócitos e osteoblastos da superfície. Esse extenso sistema recebe o nome de *sistema da membrana osteocítica,* e acredita-se que ele produza uma membrana de isolamento entre o osso e o líquido extracelular.

Entre a membrana osteocítica e o osso, existe uma pequena quantidade de *líquido ósseo*. Experimentos sugerem que essa membrana osteocítica promove o bombeamento dos íons cálcio do líquido ósseo para o extracelular, gerando concentração de apenas um terço do cálcio iônico nesse líquido ósseo, em comparação com o líquido extracelular. Quando a bomba osteocítica fica excessivamente ativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo declina ainda mais, e então os sais de fosfato de cálcio são liberados do osso. Esse efeito recebe o nome de *osteólise* e ocorre sem absorção da matriz fibrosa e gelatinosa do osso. Quando a bomba é inativada, a concentração de cálcio no líquido ósseo sobe ainda mais, ocorrendo nova deposição dos sais de fosfato de cálcio na matriz.

Contudo, onde o PTH se enquadra nesse quadro? Primeiro, as membranas celulares, tanto dos osteoblastos como dos osteócitos, têm receptores proteicos para a ligação do PTH. Esse hormônio, por sua vez, pode ativar intensamente a bomba de cálcio, causando a rápida remoção dos sais de fosfato de cálcio dos cristais ósseos amorfos, situados junto às células. Acredita-se que o PTH estimula essa bomba através do aumento da permeabilidade do cálcio da fração do líquido ósseo da membrana osteocítica, o que permite a difusão dos íons cálcio até as membranas celulares do líquido ósseo. Então, a bomba de cálcio, presente do outro lado da membrana celular, transfere os íons cálcio para o líquido extracelular no restante do percurso.

Fase Lenta da Reabsorção Óssea e Liberação do Fosfato de Cálcio — Ativação dos Osteoclastos. Um efeito muito mais conhecido e evidente do PTH consiste na ativação dos osteoclastos. No entanto, essas células não têm receptores proteicos em suas membranas para o PTH. Em vez disso, acredita-se que os osteoblastos e os osteócitos ativados emitam "sinais" secundários para os osteoclastos. Como já discutido, um sinal secundário importante é o *RANKL,* que ativa receptores nas células pré-osteoclastas e as transforma em osteoclastos maduros, que começam sua tarefa habitual de engolfamento do osso em semanas ou meses.

A ativação do sistema osteoclástico ocorre em dois estágios: (1) ativação imediata dos osteoclastos já formados; e (2) formação de novos osteoclastos. Alguns dias de excesso de PTH costumam levar ao desenvolvimento satisfatório do sistema osteoclástico, mas esse crescimento pode continuar durante meses sob a influência de intensa estimulação por tal hormônio.

Após alguns meses de níveis excessivos de PTH, a ressorção osteoclástica pode levar ao enfraquecimento ósseo e à estimulação secundária dos osteoblastos, na tentativa de corrigir a condição enfraquecida do osso. Portanto, o efeito tardio consiste, efetivamente, na intensificação das atividades osteoblástica e osteoclástica. Não obstante, mesmo nos estágios tardios, ocorre mais absorção óssea, em comparação à deposição, na presença de um excesso contínuo de PTH.

O osso contém grande quantidade de cálcio em comparação à quantidade total em todos os líquidos extracelulares (cerca de 1.000 vezes mais). Nesse sentido, até quando o PTH provoca elevação intensa da concentração do cálcio nos líquidos, fica impossível discernir qualquer efeito imediato nos ossos. A administração ou a secreção prolongada do PTH — durante muitos meses ou anos — resulta, finalmente, em absorção bastante evidente em todos os ossos e, até mesmo, no desenvolvimento de amplas cavidades preenchidas com grandes osteoclastos multinucleados.

O Paratormônio Diminui a Excreção de Cálcio e Aumenta a Excreção de Fosfato pelos Rins

A administração de PTH causa a rápida perda de fosfato na urina, devido ao efeito do hormônio em reduzir a reabsorção tubular proximal dos íons fosfato.

O PTH também aumenta a reabsorção tubular renal do cálcio, ao mesmo tempo em que diminui a reabsorção de fosfato. Além disso, esse hormônio eleva a reabsorção dos íons magnésio e hidrogênio, enquanto reduz a reabsorção de íons sódio, potássio e aminoácidos, do mesmo modo como influencia o fosfato. A absorção elevada de cálcio ocorre, em grande parte, nos *túbulos distais finais*, nos *túbulos coletores*, nos *ductos coletores* iniciais e possivelmente, em menor escala, na *alça ascendente de Henle*.

Não fosse o efeito do PTH nos rins para aumentar a absorção de cálcio, a perda contínua desse mineral na urina provocaria sua consequente depleção no líquido extracelular e nos ossos.

O Paratormônio Aumenta a Absorção Intestinal de Cálcio e Fosfato

Neste ponto, devemos recordar que o PTH muito intensifica a absorção de cálcio e fosfato, presente nos intestinos, pelo aumento da vitamina D da formação renal do 1,25-di-hidroxicolecalciferol, como discutido antes neste Capítulo.

O Monofosfato de Adenosina Cíclico Medeia os Efeitos do Paratormônio. Grande parte do efeito do PTH em seus órgãos-alvo é mediada pelo mecanismo de *segundo mensageiro* do monofosfato de adenosina cíclico (AMPc). Dentro de alguns minutos, após a administração do PTH, a concentração do AMPc aumenta nos osteócitos, osteoclastos e em outras células-alvo. Esse AMPc, por sua vez, é provavelmente responsável por funções, tais como a secreção osteoclástica de enzimas

e ácidos que causa a reabsorção óssea e a formação do 1,25-di-hidroxicolecalciferol nos rins. Outros efeitos diretos do PTH possivelmente atuam de forma independente do mecanismo de segundo mensageiro.

CONTROLE DA SECREÇÃO PARATIREOIDE PELA CONCENTRAÇÃO DO CÁLCIO IÔNICO

Até mesmo a mais insignificante redução da concentração do cálcio iônico no líquido extracelular faz com que as glândulas paratireoides aumentem sua secreção dentro de minutos; em caso de persistência do declínio da concentração de cálcio, as glândulas passarão por hipertrofia, atingindo um tamanho até cinco vezes superior ou mais que isso. Por exemplo, as glândulas paratireoides ficam bastante aumentadas em pessoas com *raquitismo*, em que o nível do cálcio costuma estar apenas um pouco deprimido. Essas glândulas ficam também bastante aumentadas durante a *gestação*, embora a diminuição da concentração do cálcio iônico, no líquido extracelular materno, dificilmente seja mensurável, e durante a *lactação*, já que o cálcio é utilizado para a formação do leite.

De modo inverso, as condições indutoras de aumento da concentração do cálcio iônico acima do normal provocam diminuição da atividade e do volume das glândulas paratireoides. Tais condições incluem (1) quantidade excessiva de cálcio na dieta; (2) teor elevado de vitamina D na dieta; e (3) absorção óssea causada por fatores outros que não o PTH (p. ex., desuso dos ossos).

Alterações na concentração de íons de cálcio no líquido extracelular são detectadas por um *receptor sensível ao cálcio* nas membranas das células da paratireoide. O *receptor sensível ao cálcio* é um receptor acoplado à proteína G, que, quando estimulado por íons de cálcio, ativa a fosfolipase C e aumenta o inositol 1,4,5-trifosfato intracelular e a formação de diacilglicerol. Isso estimula a liberação de cálcio dos estoques desse íon, que, por sua vez, *diminuem* a secreção de PTH. Inversamente, a diminuição da concentração de íons cálcio no líquido extracelular inibe essas vias e estimula a secreção de PTH. Esse processo contrasta com muitos tecidos endócrinos, nos quais a secreção hormonal é estimulada quando essas vias são ativadas.

A Figura 80-12 mostra a relação aproximada entre a concentração plasmática do cálcio e a do PTH. A curva vermelha contínua mostra o efeito agudo quando a concentração de cálcio sofre modificação por período de algumas horas. Isso revela que até reduções pequenas na concentração de cálcio de seu valor normal podem dobrar ou triplicar o PTH plasmático. O efeito crônico aproximado constatado pela alteração prolongada (várias semanas) da concentração do cálcio iônico, dando tempo para a ocorrência de intensa hipertrofia da glândula, é retratado pela linha vermelha tracejada; isso demonstra que uma queda de apenas fração de miligrama por decilitro na concentração plasmática do cálcio pode duplicar a secreção de PTH. Essa é a base do potente sistema de *feedback* corporal para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico em longo

prazo.

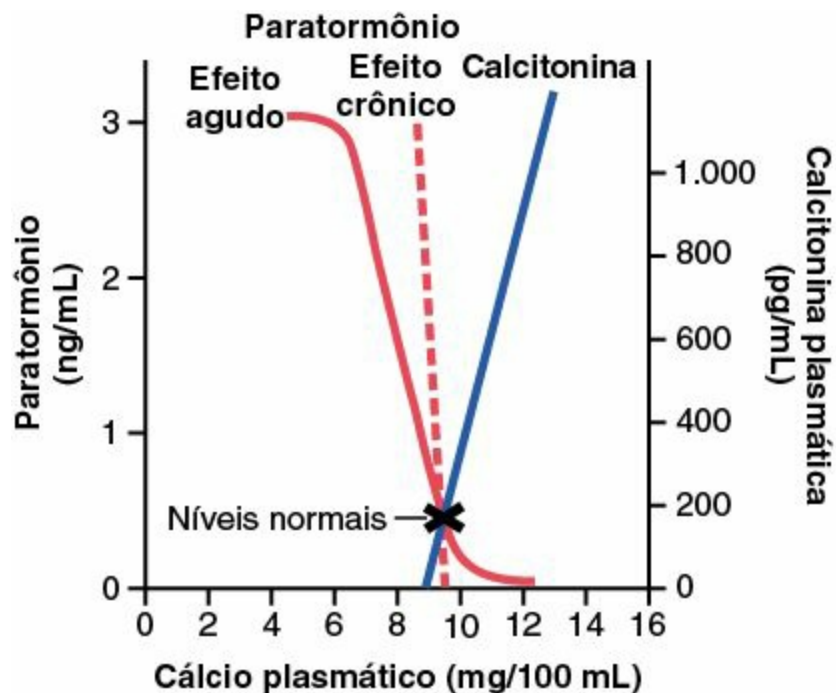



Figura 80-12. Efeito aproximado da concentração plasmática de cálcio nas concentrações plasmáticas de paratormônio e calcitonina. Note, particularmente, que as alterações em longo prazo na concentração do cálcio, em apenas alguns pontos percentuais, podem provocar uma modificação de até 100% na concentração do paratormônio.

RESUMO DOS EFEITOS DO HORMÔNIO DA PARATIREOIDE

A Figura 80-13 resume os principais efeitos do aumento da secreção de PTH, em resposta à diminuição da concentração de íons cálcio, no líquido extracelular: (1) o PTH estimula a ressorção óssea, levando à liberação de cálcio para o líquido extracelular; (2) o PTH aumenta a reabsorção de cálcio e diminui a reabsorção de fosfato pelos túbulos renais, levando à diminuição da excreção de cálcio e ao aumento da excreção de fosfato; e (3) o PTH é necessário para a conversão de 25-hidroxicolecalciferol em 1,25-di-hidroxicolecalciferol, que, por sua vez, aumenta a absorção de cálcio pelos intestinos. Essas ações em conjunto fornecem meios potentes de regulação da concentração do cálcio extracelular.

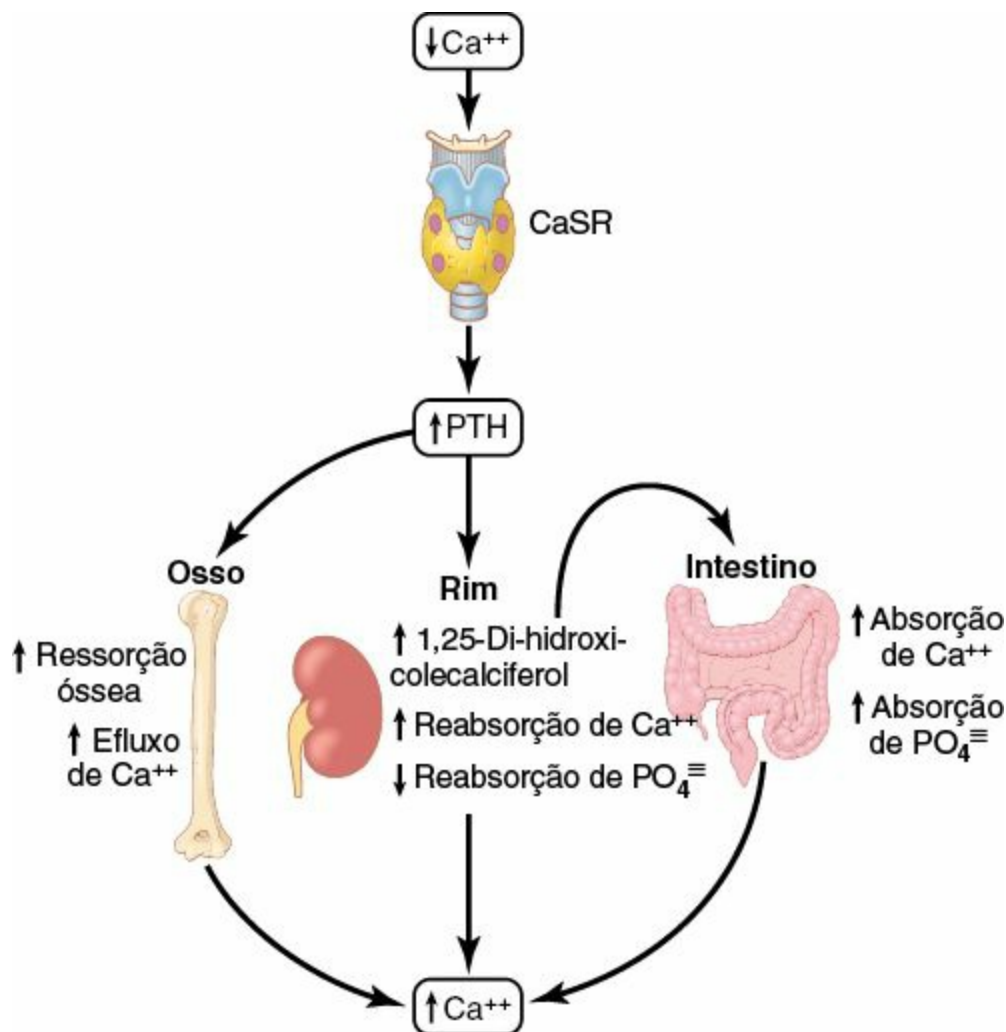



Figura 80-13. Resumo dos efeitos do hormônio da paratireoide (*PTH*) no osso, nos rins e no intestino, em resposta à diminuição da concentração de íons cálcio no meio extracelular. CaSR, receptor sensível a cálcio.

CALCITONINA

A calcitonina, hormônio peptídico secretado pela glândula tireoide, tende a *diminuir* a concentração plasmática do cálcio e, em geral, tem efeitos opostos aos do PTH. No entanto, o papel quantitativo da calcitonina nos seres humanos é bem menor que o do PTH na regulação da concentração do cálcio iônico.

A síntese e a secreção da calcitonina ocorrem nas *células parafoliculares*, ou *células C*, situadas no líquido intersticial entre os folículos da glândula tireoide. Essas células constituem apenas cerca de 0,1% da glândula tireoide humana e representam os resquícios das *glândulas ultimobranquiais* de peixes, anfíbios, répteis e aves. A calcitonina é um peptídeo com 32 aminoácidos e peso molecular de aproximadamente 3.400.

O Aumento da Concentração Plasmática do Cálcio Estimula a Secreção de Calcitonina. O principal estímulo para a secreção de calcitonina é a elevação da concentração de cálcio iônico no líquido extracelular. Em contraste, a secreção do PTH é estimulada pela queda na concentração de cálcio.

Em animais jovens, mas muito menos em animais com mais idade e em seres humanos, o aumento da concentração plasmática do cálcio em torno de 10% provoca elevação imediata de duas vezes ou mais na secreção de calcitonina, o que é mostrado pela linha azul na Figura 80-12. Isso gera um segundo mecanismo de *feedback* hormonal para o controle da concentração plasmática do cálcio iônico; no entanto, esse mecanismo é relativamente fraco e atua de modo oposto ao sistema representado pelo PTH.

A Calcitonina Diminui a Concentração Plasmática do Cálcio. Em alguns animais jovens, a calcitonina diminui a concentração sanguínea do cálcio iônico com rapidez, começando dentro de minutos após a injeção desse hormônio peptídico, pelo menos por dois modos.

1. O efeito imediato consiste na redução das atividades absortivas dos osteoclastos e possivelmente do efeito osteolítico da membrana osteocítica por todo o osso, desviando o equilíbrio em favor da deposição de cálcio nos sais cálcicos ósseos intercambiáveis. Esse efeito é particularmente significativo em animais jovens, em decorrência do rápido intercâmbio de cálcio absorvido e depositado.
2. O segundo e mais prolongado efeito da calcitonina baseia-se na diminuição da formação de novos osteoclastos. Além disso, como a ressorção osteoclástica do osso leva, secundariamente, à atividade osteoblástica, o declínio da quantidade de osteoclastos é seguido pela queda do número de osteoblastos. Por essa razão, o resultado efetivo é a redução nas atividades osteoclástica e osteoblástica, por longo período, e, portanto, efeito pouco prolongado na concentração plasmática do cálcio iônico. Ou seja, o efeito no cálcio do plasma é basicamente transitório, durando, no máximo, algumas horas ou alguns dias.

A calcitonina tem efeitos secundários no uso do cálcio nos túbulos renais e nos intestinos. Mais uma vez, os efeitos são opostos aos do PTH, mas parecem ser de pouca importância; assim, raramente tais efeitos são levados em consideração.

A Calcitonina tem um Fraco Efeito na Concentração Plasmática do Cálcio nos Humanos Adultos. São dois os motivos que explicam o fraco efeito da calcitonina no cálcio no plasma. Primeiro, qualquer redução inicial da concentração do cálcio iônico, causada pela calcitonina, leva à potente estimulação da secreção do PTH, dentro de horas, o que acaba quase superando o efeito da calcitonina. Quando a glândula tireoide é removida e a calcitonina deixa de ser secretada, a concentração sanguínea do cálcio iônico não tem alteração mensurável em longo prazo, o que novamente demonstra o efeito predominante do sistema de controle do PTH.

Segundo, a intensidade diária de absorção e deposição do cálcio no adulto é pequena e mesmo após o retardo da velocidade de absorção pela calcitonina, isso se reflete como efeito muito leve na concentração plasmática do cálcio iônico. O efeito da calcitonina em crianças é muito maior, já que a

remodelagem óssea ocorre mais rapidamente nessa faixa etária, com absorção e deposição do cálcio de até 5 gramas ou mais por dia — o equivalente a 5 a 10 vezes a quantidade total desse elemento em todo o líquido extracelular. Além disso, em certas osteopatias como a *doença de Paget*, em que a atividade osteoclástica está muito acelerada, a calcitonina apresenta efeito muito mais potente de redução na absorção do cálcio.

RESUMO DO CONTROLE DA CONCENTRAÇÃO DE CÁLCIO IÔNICO

Às vezes, a quantidade de cálcio absorvida ou perdida nos líquidos corporais é o equivalente a 0,3 grama por hora. Por exemplo, em casos de diarreia, alguns gramas de cálcio podem ser secretados nos líquidos intestinais, deslocados pelo trato intestinal e perdidos nas fezes diariamente.

De modo inverso, após a ingestão de grande quantidade de cálcio, particularmente na presença de atividade excessiva da vitamina D, a pessoa pode absorver até 0,3 grama em 1 hora. Esse valor se compara com a *quantidade total de cálcio em todo o líquido extracelular de aproximadamente 1 grama*. Sendo assim, o acréscimo ou a subtração de 0,3 grama nessa pequena quantidade de cálcio no líquido extracelular levaria à grave hipercalcemia ou hipocalcemia, respectivamente. Entretanto, o organismo tem uma primeira linha de defesa para evitar a ocorrência disso, antes mesmo que os sistemas de *feedback* hormonal do paratormônio e da calcitonina tenham oportunidade de atuação.

A Função de Tamponamento do Cálcio Intercambiável nos Ossos — A Primeira Linha de Defesa. Os sais de cálcio intercambiáveis nos ossos, discutidos antes neste Capítulo, são compostos por fosfato de cálcio amorfo, provavelmente e em maior parte de $CaHPO_4$ ou algum composto similar frouxamente ligado ao osso e em equilíbrio reversível com os íons cálcio e fosfato no líquido extracelular.

A quantidade disponível desses sais para a troca gira em torno de 0,5% a 1% do total de sais de cálcio do osso, no total de 5 a 10 gramas de cálcio. Em virtude da facilidade de deposição desses sais intercambiáveis e da sua fácil resolubilidade, o aumento nas concentrações dos íons cálcio e fosfato do líquido extracelular acima dos valores normais provoca deposição imediata do sal intercambiável. De modo inverso, um declínio nessas concentrações ocasiona a imediata absorção do sal intercambiável. Essa reação é rápida, visto que os cristais amorfos do osso são extremamente pequenos, e, talvez, sua área superficial total exposta aos líquidos do osso seja de 4.046,9m^2 ou mais.

Além disso, cerca de 5% de todo o sangue flui pelos ossos a cada minuto — ou seja, aproximadamente 1% de todo o líquido extracelular por minuto. Portanto, quase metade de qualquer excesso de cálcio que apareça no líquido extracelular é removida por essa função de tamponamento dos ossos, em cerca de 70 minutos.

Além da função de tamponamento dos ossos, as *mitocôndrias* de muitos dos tecidos corporais, especialmente do fígado e do intestino, contêm quantidade significativa de cálcio intercambiável (soma cerca de 10 gramas em todo o corpo), que representa um sistema adicional de tamponamento para ajudar a manter a constância da concentração do cálcio iônico no líquido extracelular.

Controle Hormonal da Concentração do Cálcio Iônico — A Segunda Linha de Defesa. Simultaneamente ao "tamponamento" do cálcio no líquido extracelular pelo mecanismo constituído pela troca desse mineral nos ossos, os dois sistemas hormonais representados pelo paratormônio e pela calcitonina dão início à sua atuação. Dentro de 3 a 5 minutos após um aumento agudo da concentração do cálcio iônico, ocorre a diminuição na secreção do PTH. Como já exposto, isso envolve a ação de múltiplos mecanismos para reduzir a concentração do cálcio iônico, de volta ao seu nível normal.

Ao mesmo tempo em que começa a diminuição do PTH, a calcitonina aumenta. Em animais jovens e possivelmente em crianças jovens (mas, provavelmente, em menor escala nos adultos), a calcitonina provoca a rápida deposição de cálcio nos ossos e talvez em algumas células de outros tecidos. Por esse motivo, em animais muito jovens, o excesso de calcitonina pode fazer com que uma alta concentração do cálcio iônico retorne ao normal de modo consideravelmente mais rápido, em comparação a apenas o mecanismo de tamponamento do cálcio intercambiável.

Em caso de deficiência ou excesso prolongado de cálcio, apenas o mecanismo do PTH parece ser realmente importante na manutenção da concentração plasmática normal dos íons cálcio. Quando a pessoa apresenta deficiência contínua de cálcio na dieta, o PTH pode, muitas vezes, estimular a absorção óssea desse elemento, o suficiente para manter a concentração plasmática normal do cálcio iônico por um ano ou mais; no entanto, até mesmo os ossos acabam tendo esgotamento do cálcio. Dessa forma, os ossos constituem grande reservatório de cálcio que pode ser controlado pelo PTH. Contudo, quando ocorre depleção ou, em alternativa, saturação de cálcio no reservatório ósseo, o controle da concentração do cálcio iônico extracelular em longo prazo conta quase exclusivamente com as participações do PTH e da vitamina D para controlar a absorção intestinal e a excreção renal do cálcio.

Fisiopatologia do Paratormônio, da Vitamina D e das Doenças dos Ossos

Hipoparatireoidismo

Quando as glândulas paratireoides não secretam quantidade suficiente de PTH, a reabsorção osteocítica do cálcio intercambiável diminui, e os osteoclastos ficam quase totalmente inativos. Como consequência, a liberação de cálcio dos ossos é tão deprimida, a ponto de provocar queda no nível de cálcio nos líquidos corporais. Ainda, como o cálcio e os fosfatos não estão sendo liberados do osso, essa estrutura costuma permanecer resistente.

Quando as glândulas paratireoides são subitamente removidas, o nível do cálcio no sangue cai de 9,4 mg/dL para 6 a 7 mg/dL, dentro de 2 a 3 dias, enquanto a concentração sanguínea do fosfato pode dobrar. Ao ser atingido esse baixo nível de cálcio, ocorre desenvolvimento dos sinais típicos de tetania. Os músculos laríngeos são, entre

toda a musculatura corporal, especialmente sensíveis ao espasmo tetânico. O espasmo desses músculos obstrui a respiração, o que representa causa habitual de óbito nas pessoas com tetania, a menos que se procure o tratamento conveniente para o quadro.

Tratamento do Hipoparatireoidismo com PTH e Vitamina D. Ocasionalmente, o PTH é utilizado para tratar o hipoparatireoidismo. Contudo, devido ao custo do hormônio à duração do efeito, de no máximo algumas horas, e à tendência do corpo em desenvolver anticorpos contra esse hormônio, o que o torna progressivamente menos eficaz, o hipoparatireoidismo não costuma ser tratado com a administração do PTH.

Na maioria dos pacientes com hipoparatireoidismo, o fornecimento de quantidades extremamente volumosas de vitamina D, de até 100.000 unidades por dia, juntamente com a ingestão de 1 a 2 gramas de cálcio, mantém a concentração do cálcio iônico em seu limite normal. Às vezes, pode haver necessidade de administração de 1,25-di-hidroxicolecalciferol, em vez da forma não ativada da vitamina D, em virtude de sua ação muito mais potente e rápida. Contudo, a administração de 1,25-di-hidroxicolecalciferol também pode ocasionar efeitos indesejados, já que, algumas vezes, fica difícil evitar o excesso de atividade por essa forma ativada da vitamina D.

Hiperparatireoidismo Primário

No hiperparatireoidismo primário, uma anormalidade das glândulas paratireoides provoca secreção inapropriada e excessiva do PTH. Em geral, a causa do hiperparatireoidismo primário é o tumor de uma das glândulas paratireoides; tais tumores ocorrem com mais frequência em mulheres, em comparação a homens ou crianças, e essa predisposição diferenciada do desenvolvimento tumoral se deve, principalmente, ao estímulo das glândulas paratireoides por gestação e lactação.

O hiperparatireoidismo produz atividade osteoclástica extrema nos ossos. Isso eleva a concentração do cálcio iônico no líquido extracelular, ao mesmo tempo em que costuma deprimir a concentração dos íons fosfato pelo aumento dessa excreção renal.

Doença Óssea no Hiperparatireoidismo. Embora possa ocorrer o depósito de novo tecido ósseo com rapidez suficiente para compensar a ressorção osteoclástica elevada do osso, nas pessoas com hiperparatireoidismo brando, a absorção osteoclástica logo supera a deposição osteoblástica no hiperparatireoidismo grave, e o osso pode ser destruído quase por completo. De fato, a razão que leva a pessoa com hiperparatireoidismo a procurar o médico é, muitas vezes, uma fratura óssea. As radiografias do osso, como é típico, revelam extensa descalcificação e, ocasionalmente, amplas áreas císticas puncionáveis, repletas de osteoclastos na forma dos chamados "tumores" osteoclásticos de células gigantes. Além disso, podem ocorrer múltiplas fraturas dos ossos enfraquecidos, quando submetidos aos traumatismos leves, especialmente nos locais de desenvolvimento dos cistos. A osteopatia cística do hiperparatireoidismo recebe o nome de *osteíte fibrosa cística*.

A atividade osteoblástica nos ossos também apresenta intenso aumento da vã tentativa de produzir quantidade suficiente de novo tecido ósseo para compensar o antigo osso absorvido pela atividade osteoclástica. Quando os osteoblastos ficam ativos, secretam quantidade abundante de *fosfatase alcalina*. Assim, um dos achados diagnósticos relevantes no hiperparatireoidismo é a presença de alto nível dessa enzima no plasma.

Efeitos da Hipercalcemia no Hiperparatireoidismo. Ocasionalmente, o hiperparatireoidismo pode fazer com que o nível plasmático do cálcio se eleve para 12 a 15 mg/dL e, raras vezes, até mais. Os efeitos desses níveis elevados de cálcio, como descrito antes neste Capítulo, incluem depressão dos sistemas nervosos central e periférico, fraqueza muscular, constipação, dor abdominal, úlcera péptica, falta de apetite e depressão do relaxamento do coração durante a diástole.

Intoxicação Paratireóidea e Calcificação Metastática. Em raras ocasiões, quando quantidades extremas de PTH são secretadas, o nível do cálcio nos líquidos corporais se eleva rapidamente. Até mesmo a concentração de fosfato no líquido extracelular, muitas vezes, sobe de forma acentuada, ao invés de cair, como costuma ser o caso, provavelmente devido à incapacidade dos rins de excretar, com rapidez suficiente, todo o fosfato absorvido do osso. Portanto, o cálcio e o fosfato nos líquidos corporais ficam bastante supersaturados, e, assim, os cristais

de fosfato de cálcio ($CaHPO_4$) começam a se depositar nos alvéolos pulmonares, nos túbulos renais, na glândula tireoide, na área da mucosa gástrica produtora de ácido e nas paredes das artérias de todo o corpo. Essa disseminada deposição *metastática* do fosfato de cálcio pode se desenvolver em alguns dias.

Em geral, o nível do cálcio no sangue deve subir acima de 17 mg/dL antes que ocorra risco de intoxicação paratireóidea; entretanto, o desenvolvimento desse aumento, junto com o aumento concomitante do fosfato, pode levar ao óbito em apenas alguns dias.

Formação de Cálculos Renais no Hiperparatireoidismo. Grande parte dos pacientes com hiperparatireoidismo brando exibe poucos sinais de osteopatia e raras anormalidades inespecíficas, em consequência da elevação do nível do cálcio, mas apresenta tendência extrema à formação de cálculos renais. A razão dessa tendência se deve ao fato de que o excesso de cálcio e fosfato, absorvidos pelos intestinos ou mobilizados dos ossos no hiperparatireoidismo, será finalmente excretado pelos rins, ocasionando aumento proporcional nas concentrações dessas substâncias na urina. Em decorrência disso, os cristais de fosfato de cálcio tendem a se precipitar nos rins, dando origem aos cálculos com essa composição. Além disso, pode ocorrer a formação de cálculos de oxalato de cálcio, pois até níveis normais de oxalato provocam a precipitação com altos níveis de cálcio.

Como a solubilidade da maior parte dos cálculos renais é pequena em meios alcalinos, a tendência de formação de cálculos renais é, consideravelmente, maior na urina alcalina, em comparação à urina ácida. Por essa razão, as dietas acidóticas e os fármacos ácidos são, frequentemente, utilizados para tratar os cálculos renais.

Hiperparatireoidismo Secundário

No hiperparatireoidismo secundário, ocorrem altos níveis de PTH como forma de compensação para *hipocalcemia,* e não como anormalidade primária das glândulas paratireoides. Em vez disso, o hiperparatireoidismo primário é associado à hipercalcemia.

O hiperparatireoidismo secundário pode ser causado por deficiência de vitamina D ou por doença renal crônica; nesta última, os rins lesados mostram-se incapazes de produzir quantidade suficiente da forma ativa da vitamina D, o 1,25-di-hidroxicolecalciferol. Conforme discussão mais detalhada na próxima seção, a deficiência de vitamina D leva à *osteomalacia* (mineralização inadequada dos ossos), e altos níveis de PTH provocam a absorção dos ossos.

Raquitismo Causado por Deficiência de Vitamina D

O raquitismo ocorre principalmente em crianças, sendo o resultado da deficiência de cálcio ou fosfato no líquido extracelular, causada, em geral, pela falta da vitamina D. Se a criança for convenientemente exposta à luz solar, o 7-desidrocolesterol presente na pele é ativado pelos raios ultravioleta e forma a vitamina D_3, que evita o raquitismo por meio do estímulo da absorção intestinal de cálcio e fosfato, conforme a discussão prévia exposta neste Capítulo.

Em geral, as crianças que ficam dentro de casa durante o inverno não recebem quantidades adequadas de vitamina D sem certa suplementação na dieta. O raquitismo tende a ocorrer particularmente nos meses da primavera, já que a vitamina D, formada durante o verão antecedente, é armazenada no fígado e fica disponível para uso durante os meses iniciais do inverno. Além disso, a mobilização óssea de cálcio e fosfato pode evitar os sinais clínicos do raquitismo nos primeiros meses da deficiência de vitamina D.

As Concentrações Plasmáticas de Cálcio e Fosfato Diminuem no Raquitismo. A concentração plasmática do cálcio no raquitismo apresenta apenas depressão ligeira, mas o nível do fosfato é intensamente deprimido. Esse fenômeno se deve ao fato de que as glândulas paratireoides evitam a queda do nível do cálcio, por meio do estímulo da absorção óssea, sempre que o nível desse mineral começa a cair. Contudo, não existe sistema regulador satisfatório para impedir o declínio do nível do fosfato, e, na verdade, a atividade elevada das glândulas paratireoides aumenta sua excreção na urina.

O Raquitismo Enfraquece os Ossos. Durante os casos de raquitismo prolongado, o aumento compensatório acentuado da secreção do PTH provoca extrema absorção osteoclástica do osso; isso, por sua vez, torna o osso progressivamente mais fraco e impõe notável estresse físico sobre o osso, resultando também em rápida atividade osteoblástica. Os osteoblastos depositam grande número de osteoide, que não vem a ser calcificado devido ao nível insuficiente de íons cálcio e fosfato. Como consequência, o osteoide recém-formado, não calcificado e fraco, gradativamente ocupa o lugar do osso mais antigo, que está sendo reabsorvido.

Tetania no Raquitismo. Nos estágios iniciais do raquitismo, quase nunca se observa a ocorrência de tetania, devido ao estímulo contínuo da absorção osteoclástica do osso pelas glândulas paratireoides e, por conseguinte, à manutenção de nível quase normal de cálcio no líquido extracelular. Contudo, quando o osso finalmente chega à exaustão de cálcio, o nível desse elemento pode sofrer rápida queda. Quando o nível sanguíneo do cálcio cai abaixo de 7 mg/dL, ocorre desenvolvimento dos sinais típicos de tetania; nesse caso, a criança pode chegar ao óbito por espasmo respiratório tetânico, a menos que esse mineral seja administrado por via intravenosa, o que alivia imediatamente a tetania.

Tratamento do Raquitismo. Esse tratamento depende da suplementação adequada de cálcio e fosfato na dieta e com a mesma relevância do fornecimento de quantidades abundantes da vitamina D. Na ausência de administração dessa vitamina, apenas pequena quantidade de cálcio e fosfato será absorvida no intestino.

Osteomalacia — "Raquitismo do Adulto". Raramente, os adultos apresentam deficiência *dietética* séria de vitamina D ou cálcio, já que não há necessidade de grandes volumes de cálcio para o processo de crescimento ósseo, como nas crianças. Entretanto, ocasionalmente ocorrem graves deficiências tanto de vitamina D como de cálcio, em consequência de *esteatorreia* (falha na absorção da gordura), e isso se deve à lipossolubilidade dessa vitamina e à tendência de formação de sabões insolúveis do cálcio com gordura, o que leva à eliminação tanto da vitamina D quanto do cálcio nas fezes. Nessas condições, o adulto pode apresentar absorção deficiente de cálcio e fosfato, com possível ocorrência de raquitismo, embora isso quase nunca anteceda o estágio de tetania, mas, muitas vezes, seja uma causa de grave deficiência óssea.

Osteomalacia e Raquitismo Causados por Doença Renal. O "raquitismo renal" é o tipo de osteomalacia que se origina de dano prolongado nos rins. A causa dessa condição consiste, basicamente, na falha dos rins lesados em formar o 1,25-di-hidroxicolecalciferol, a forma ativa da vitamina D. Em pacientes submetidos à remoção ou destruição dos rins e tratados com hemodiálise, o problema do raquitismo renal é frequentemente grave.

Outro tipo de doença renal que leva ao raquitismo e à osteomalacia é representado pela *hipofosfatemia congênita*, resultante da reabsorção reduzida de fosfatos pelos túbulos renais. Esse tipo de raquitismo deve ser tratado com compostos à base de fosfato, e não com cálcio e vitamina D; por essa razão, esse quadro recebe o nome de *raquitismo resistente à vitamina D*.

Osteoporose — Matriz Óssea Reduzida

A osteoporose é a mais comum de todas as osteopatias em adultos, especialmente em indivíduos com idade avançada, distinguindo-se da osteomalacia e do raquitismo por resultar da diminuição da matriz óssea orgânica, e não da deficiência da calcificação óssea. Nas pessoas com osteoporose, a atividade osteoblástica no osso costuma estar abaixo do normal, e, como consequência, a deposição de osteoide está deprimida. No entanto, ocasionalmente a causa da diminuição óssea é o excesso da atividade osteoclástica, como ocorre no hiperparatireoidismo.

As causas mais comuns da osteoporose são: (1) *falta de estresse físico sobre os ossos* em função de inatividade; (2) *desnutrição* em grau suficiente, a ponto de impedir a formação da matriz proteica; (3) *deficiência de vitamina C* necessária para a secreção de substâncias intercelulares por todas as células, inclusive para a formação de osteoide pelos osteoblastos; (4) *falta de secreção de estrogênio no período pós-menopausa*, já que esse hormônio reduz o número e a atividade dos osteoclastos; (5) *idade avançada* com redução notável do hormônio do crescimento e de outros fatores de crescimento, além do fato de que muitas das funções anabólicas proteicas também se deterioram com a idade, impossibilitando o depósito satisfatório da matriz óssea; e (6)

síndrome de Cushing, pois as quantidades maciças de glicocorticoides, secretadas nessa doença, provocam redução da deposição proteica por todo o organismo e aumento do catabolismo proteico, além de terem o efeito específico de deprimir a atividade osteoblástica. Dessa forma, muitos distúrbios de deficiência do metabolismo de proteínas podem causar osteoporose.

FISIOLOGIA DOS DENTES

Os dentes cortam, trituram e misturam o alimento ingerido. Para realizar essas funções, os maxilares têm músculos vigorosos, capazes de gerar força oclusiva entre os dentes dianteiros de, aproximadamente, 22 a 45 kg e, para os dentes mandibulares, em torno de 68 a 91 kg. Além disso, os dentes superiores e inferiores são providos de projeções e facetas interdigitantes, assim a arcada superior se encaixa perfeitamente na inferior. Esse encaixe recebe o nome de *oclusão* e permite a apreensão e a trituração até mesmo de pequenas partículas de alimento entre as superfícies dentárias.

FUNÇÃO DAS DIFERENTES PARTES DOS DENTES

A Figura 80-14 mostra corte sagital de um dente, demonstrando suas importantes partes funcionais: *esmalte*, *dentina*, *cemento* e *polpa*. O dente também pode ser dividido em *coroa*, que corresponde à porção protruída da gengiva na boca, e *raiz*, que representa a porção situada no interior do alvéolo ósseo da maxila. O colar existente entre a coroa e a raiz, onde o dente é circundado pela gengiva, denomina-se *colo*.

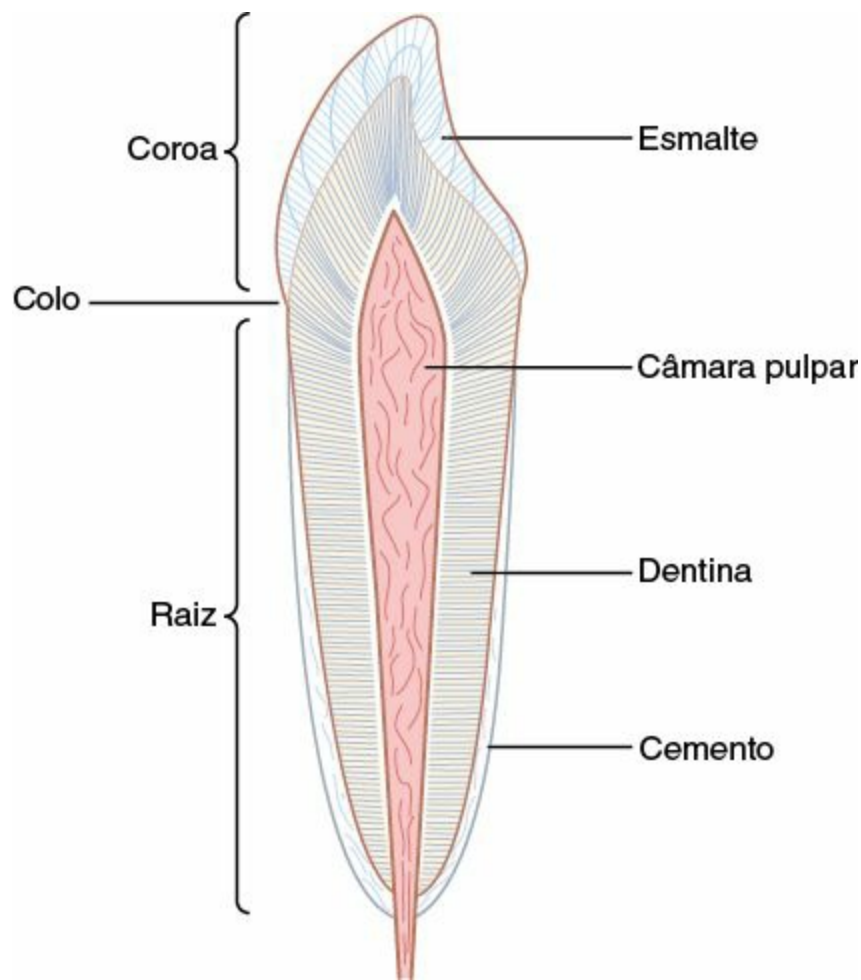



Figura 80-14. Partes funcionais de um dente.

Esmalte. A superfície externa do dente é revestida de camada de esmalte formada antes da erupção dentária por células epiteliais especiais, denominadas *ameloblastos*. Assim que o dente passa por sua erupção, não ocorre mais a formação de esmalte. Essa camada externa do dente se compõe de cristais amplos e densos de hidroxiapatita com carbonato, magnésio, sódio, potássio e outros íons adsorvidos e embebidos em delicada rede de fibras proteicas resistentes e quase insolúveis, similares à queratina do cabelo, em termos de características físicas (mas não idênticas do ponto de vista químico).

A estrutura cristalina dos sais torna o esmalte extremamente mais duro em comparação à dentina. Além disso, a rede fibrosa proteica especial, embora constituída por apenas 1% da massa do esmalte, torna esse esmalte resistente a ácidos, enzimas e outros agentes corrosivos, pois essa proteína é uma das mais insolúveis e resistentes proteínas conhecidas.

Dentina. A principal parte do dente é composta pela dentina, que apresenta robusta estrutura óssea. Essa dentina constitui-se principalmente dos cristais de hidroxiapatita, similares aos presentes no osso, mas muito mais densos. Esses cristais encontram-se embebidos em forte rede de fibras colágenas. Em outras palavras, os principais constituintes da dentina são, em grande parte, semelhantes aos compostos do osso. A principal diferença está em sua organização histológica, já

que a dentina não contém quaisquer osteoblastos, osteócitos, osteoclastos ou espaços para vasos sanguíneos ou nervos. Em vez disso, a dentina é depositada e nutrida por uma camada de células denominadas *odontoblastos*, que revestem sua superfície interna, ao longo da parede da cavidade pulpar.

Os sais de cálcio na dentina tornam essa estrutura extremamente resistente às forças de compressão, enquanto as fibras de colágeno a tornam forte e resistente às forças de tensão originárias, possivelmente quando os dentes são impactados por objetos sólidos.

Cemento. O cemento é uma substância óssea, secretada por células da *membrana periodôntica*, que reveste o alvéolo dentário. Muitas fibras colágenas avançam diretamente do osso mandibular, passando pela membrana periodôntica e indo até o cemento. Essas fibras colágenas e o cemento são responsáveis pela manutenção do dente no local adequado. Quando os dentes são expostos a uma tensão excessiva, a camada de cemento fica mais espessa e mais vigorosa. Além disso, a espessura e a resistência dessa camada aumentam com a idade, o que promove a fixação mais estável dos dentes nos maxilares, a partir da idade adulta em diante.

Polpa. A cavidade pulpar de cada dente é preenchida pela *polpa*, composta por tecido conjuntivo com aporte abundante de fibras nervosas, vasos sanguíneos e linfáticos. As células de revestimento da superfície da cavidade pulpar são os odontoblastos, que durante os anos de formação do dente formam a dentina, mas, simultaneamente, invadem cada vez mais a cavidade pulpar, tornando-a menor. Posteriormente, a dentina para de crescer, e o tamanho da cavidade pulpar permanece basicamente constante. Contudo, os odontoblastos ainda continuam viáveis e emitem projeções a pequenos *túbulos dentinários*, penetrando todo o trajeto da dentina; essas estruturas são importantes para o intercâmbio de cálcio, fosfato e outros minerais com a dentina.

Dentição. Os seres humanos e a maioria dos outros mamíferos desenvolvem dois grupos de dente durante sua vida. Os primeiros dentes são denominados dentes deciduais, ou dentes de leite, chegando a 20 nos humanos. Esses dentes passam por erupção entre o 7º mês e o 2º ano de vida, durando dos 6 aos 13 anos. Após a perda de cada dente decíduo, ocorre sua substituição por dente permanente; em seguida, aparecem outros 8 a 12 molares nas mandíbulas, totalizando 28 a 32 dentes permanentes, dependendo do surgimento final dos quatro dentes do siso, o que não ocorre em todos os humanos.

Formação dos Dentes. A Figura 80-15 mostra a formação e a erupção dos dentes. A **Figura 80-15**A mostra a invaginação do epitélio oral na *lâmina dentária*; isso é acompanhado pelo desenvolvimento do órgão produtor de dente. As células epiteliais superiores formam os ameloblastos, que constituem o esmalte da face externa do dente. As células epiteliais inferiores

invaginam-se em direção ascendente à porção média do dente, compondo a cavidade pulpar e os odontoblastos secretores da dentina. Dessa maneira, o esmalte é formado na face externa do dente, enquanto a dentina é formada na face interna, dando origem a uma erupção dentária prematura, conforme exibido na **Figura 80-15**B.

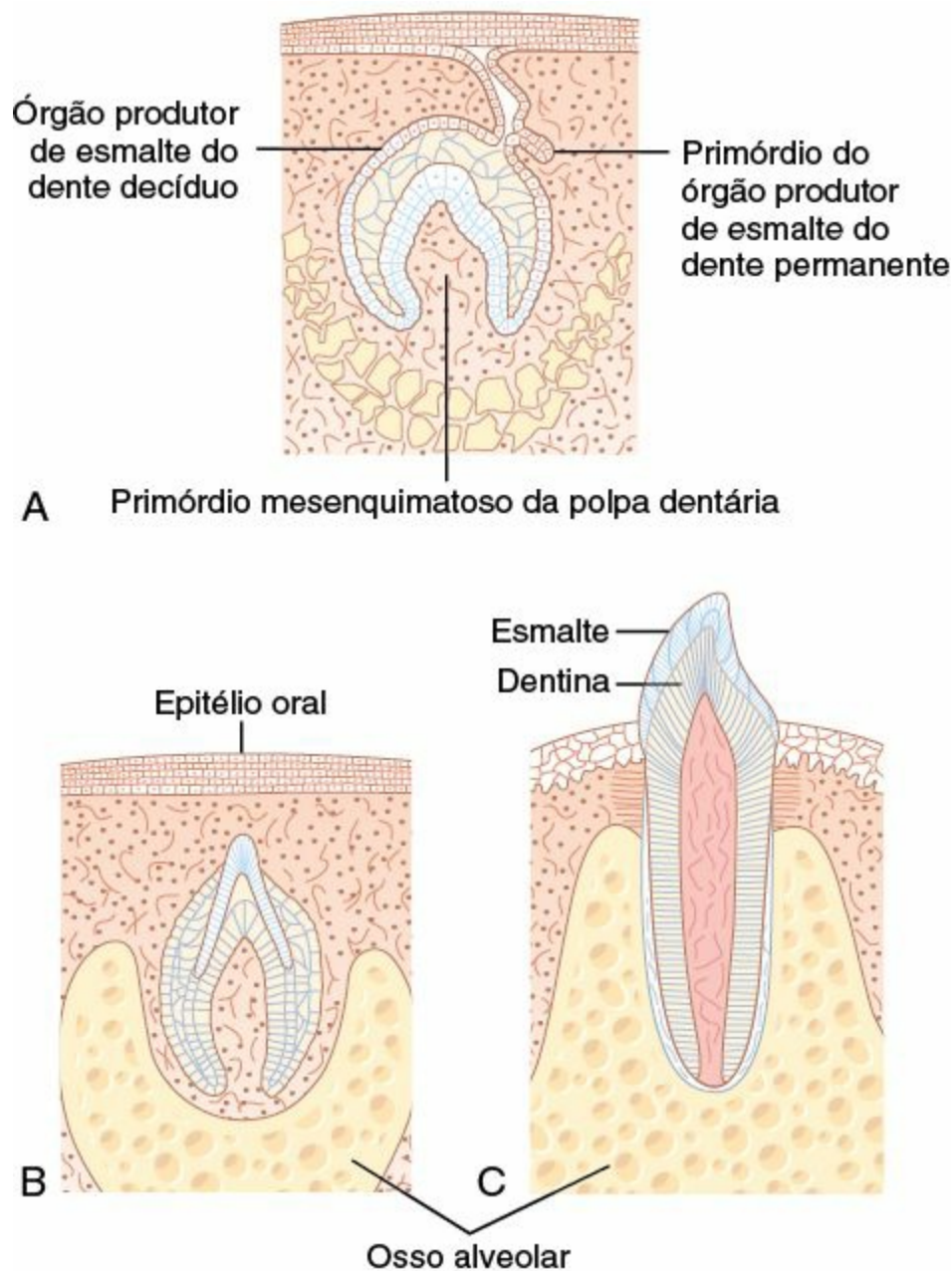



Figura 80-15. A, Órgão dentário primordial. **B,** Dente em desenvolvimento. **C,** Dente em erupção.

Erupção dos Dentes. Durante o início da infância, os dentes começam a se projetar para fora do osso, através do epitélio oral. A causa da "erupção" não é conhecida, embora diversas teorias tenham sido propostas, na tentativa de explicar tal fenômeno. A teoria mais provável consiste na projeção progressiva e anterógrada do dente, provocada pelo crescimento da raiz dentária, bem como do osso abaixo do dente.

Desenvolvimento dos Dentes Permanentes. Durante a vida embrionária, o órgão formador

de dente também se desenvolve na lâmina dentária mais profunda para cada dente permanente, necessário após a perda dos dentes deciduais. Esses órgãos produtores de dente formam lentamente os dentes permanentes durante os primeiros 6 a 20 anos de vida. Quando cada dente permanente está totalmente formado, ele irrompe através do osso, de modo semelhante ao dente decidual. Ao fazer isso, o dente permanente desgasta a raiz do dente decíduo, provocando, finalmente, seu afrouxamento e sua queda. Logo depois, o dente permanente passa por sua erupção, assumindo o lugar do original.

Os Fatores Metabólicos Influenciam o Desenvolvimento dos Dentes. O índice de desenvolvimento e a velocidade de erupção dos dentes podem ser acelerados pelos hormônios da tireoide e do crescimento. Além disso, a deposição de sais nos dentes de formação prematura é, consideravelmente, influenciada por diversos fatores do metabolismo, como a disponibilidade de cálcio e fosfato na dieta, a quantidade de vitamina D presente e a secreção do PTH. Quando todos esses fatores permanecem normais, a dentina e o esmalte serão correspondentemente sadios, mas, quando deficientes, a calcificação dos dentes também pode ser defeituosa, e os dentes permanecerão anormais por toda a vida.

Intercâmbio Mineral nos Dentes. Os sais dos dentes, semelhantes aos do osso, são compostos por hidroxiapatita com carbonatos adsorvidos e diversos cátions unidos por uma substância cristalina rígida. Além disso, novos sais estão sendo constantemente depositados de forma simultânea à absorção dos sais antigos dos dentes, assim como ocorre no osso. A deposição e a absorção ocorrem principalmente na dentina e no cemento e, em grau restrito, no esmalte. Nessa estrutura, esses processos ocorrem, na maioria das vezes, por meio da difusão de minerais com a saliva, e não com os líquidos da cavidade pulpar.

A absorção e a deposição de minerais no cemento são quase equivalentes às do osso maxilar adjacente, ao passo que na dentina correspondem a apenas um terço das do osso. O cemento tem características quase idênticas às do osso comum, incluindo a presença de osteoblastos e osteoclastos, enquanto a dentina não possui tais características, como explicado antes. Sem dúvida, essa diferença explica as intensidades distintas do intercâmbio mineral.

Em suma, ocorre intercâmbio mineral contínuo na dentina e no cemento dos dentes, embora o mecanismo dessa troca na dentina não esteja esclarecido. Contudo, o esmalte tem intercâmbio mineral extremamente lento, preservando, com isso, grande parte de seu complemento mineral original por toda a vida.

Anormalidades Dentárias

As duas anormalidades dentárias mais comuns são as *cáries* e a *maloclusão*. As cáries referem-se à erosão dos dentes, enquanto a maloclusão corresponde à falha de interdigitação adequada das projeções dos dentes superiores e inferiores.

As Cáries e o Papel das Bactérias e Carboidratos Ingeridos. É consenso geral que as cáries se originam da

ação de bactérias nos dentes, sendo o *Streptococcus mutans* o agente bacteriano mais comum. O primeiro evento no desenvolvimento das cáries é o depósito da *placa*, uma película de produtos precipitados de saliva e alimento sobre os dentes. Grande quantidade de bactérias reside nessa placa, estando prontamente disponíveis para provocar as cáries. Essas bactérias dependem, em grande escala, dos carboidratos como alimento. Quando há disponibilidade de carboidratos, os sistemas metabólicos das bactérias são intensamente ativados, proporcionando a multiplicação desses micro-organismos. Além disso, eles produzem ácidos (particularmente o ácido lático) e enzimas proteolíticas. Os ácidos são os principais culpados na indução das cáries, já que os sais de cálcio dos dentes têm dissolução lenta em um meio altamente ácido. E, uma vez que os sais tenham sido absorvidos, a matriz orgânica remanescente é rapidamente digerida pelas enzimas proteolíticas.

O esmalte do dente é a principal barreira ao desenvolvimento das cáries. Esse esmalte é bem mais resistente à desmineralização por ácidos, em comparação com a dentina, principalmente porque os cristais do esmalte são densos e cada um deles tem um volume cerca de 200 vezes maior que cada cristal da dentina. Assim que o processo da cárie tenha passado do esmalte para a dentina, ele evolui com muito mais rapidez, devido ao alto grau de solubilidade dos sais da dentina.

Em virtude de as bactérias responsáveis pelas cáries dependerem dos carboidratos para nutrição, frequentemente ensina-se que o consumo de dieta com alto teor desse alimento leva ao desenvolvimento excessivo de cáries. No entanto, não é a quantidade de carboidrato ingerido, mas a frequência de seu consumo que é importante. Se os carboidratos forem ingeridos em pequena quantidade durante todo o dia, como na forma de balas, as bactérias permanecem abastecidas com seu substrato metabólico preferencial, por muitas horas do dia, aumentando intensamente o desenvolvimento das cáries.

O Papel do Flúor na Prevenção das Cáries. Os dentes formados em crianças que ingerem água com pequena quantidade de flúor desenvolvem esmalte mais resistente a cáries, em comparação com o esmalte de crianças submetidas à ingestão de água sem flúor. O flúor não torna o esmalte mais duro que o usual, mas os íons flúor substituem muitos dos íons hidroxila nos cristais de hidroxiapatita; esses cristais, por sua vez, tornam o esmalte muitas vezes menos solúvel. O flúor também pode ser tóxico às bactérias. Por fim, quando ocorre o desenvolvimento de pequenas depressões no esmalte, acredita-se que o flúor promova a deposição de fosfato de cálcio para “cicatrizar” a superfície do esmalte. Independentemente dos meios exatos de proteção dos dentes pelo flúor, sabe-se que pequenas quantidades desse composto depositadas no esmalte tornam os dentes cerca de três vezes mais resistentes a cáries, em comparação aos dentes não expostos a ele.

Maloclusão. A maloclusão costuma ser causada por anormalidade hereditária, que faz com que os dentes de um dos maxilares cresçam em posição anormal. Na maloclusão, os dentes não têm interdigitação adequada e, consequentemente, não conseguem realizar suas funções normais de trituração e corte do alimento de forma apropriada. Ocasionalmente, a maloclusão também resulta do deslocamento anormal da mandíbula em relação ao maxilar, gerando efeitos indesejados, como dor na articulação mandibular e deterioração dos dentes.

Em geral, o ortodontista consegue corrigir a maloclusão pela aplicação de uma pressão suave e prolongada contra os dentes, com o auxílio de aparelhos apropriados. Essa pressão suave provoca a absorção do osso alveolar sobre a face dentária de compressão e a deposição de novo tecido ósseo sobre a face dentária de tensão. Dessa forma, o dente gradativamente desloca-se a uma nova posição, direcionada pela pressão aplicada.

Bibliografia

Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP: Calcium-sensing receptor 20 years later. Am J Physiol Cell Physiol 307:C221, 2014.

Bauer DC: Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med 369:1537, 2013.

Crane JL, Cao X: Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF-β signaling in bone remodeling. J Clin Invest 124:466, 2014.

Elder CJ, Bishop NJ: Rickets. Lancet 383:1665, 2014.

Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev 85:373, 2005.

Holick MF: Vitamin D deficiency. N Engl J Med 357:266, 2007.

Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. Physiol Rev 93:481, 2013.

Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. Physiol Rev 78:1193, 1998.

Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men. Endocr Rev 29:441, 2008.

Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG: Estrogen and the skeleton. Trends Endocrinol Metab 23:576, 2012.

Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. J Clin Invest 118:421, 2008.

Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.

Marcocci C, Cetani F: Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. N Engl J Med 365:2389, 2011.

Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. Physiol Rev 92:131, 2012.

Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. N Engl J Med 343:1863, 2000.

Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. J Clin Invest 118:3820, 2008.

Ralston SH: Clinical practice. Paget’s disease of bone. N Engl J Med 368:644, 2013.

Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. N Engl J Med 364:248, 2011.

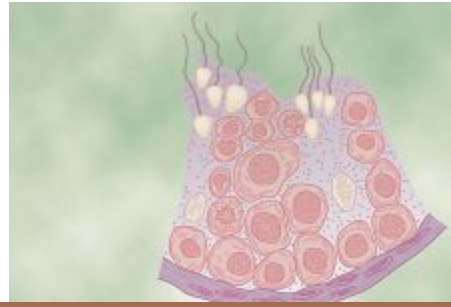
Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. N Engl J Med 354:2250, 2006.

Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. N Engl J Med 359:391, 2008.

Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. Am J Physiol Renal Physiol 283:F367, 2002.

Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. Physiol Rev 81:1567, 2001.

Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J: Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? Endocrinology 153:2070, 2012.

CAPÍTULO 81

Funções Reprodutivas e Hormonais Masculinas (e Função da Glândula Pineal)

As funções reprodutoras masculinas podem ser divididas em três grandes subdivisões: (1) espermatogênese, que significa a formação do espermatozoide; (2) desempenho do ato sexual masculino; e (3) regulação das funções reprodutoras masculinas por vários hormônios. Associados a essas funções reprodutoras estão os efeitos dos hormônios sexuais masculinos nos órgãos sexuais acessórios, metabolismo celular, crescimento e outras funções do organismo.

Anatomia Fisiológica dos Órgãos Sexuais Masculinos

A Figura 81-1A mostra as várias partes do sistema reprodutor masculino, e a **Figura 81-1**B apresenta a estrutura detalhada do testículo e do epidídimo. O testículo é composto por até 900 *túbulos seminíferos* convolutos, onde é formado o esperma; cada um tem, em média, mais de 1 metro de comprimento. O esperma, então, é lançado no *epidídimo*, que é outro tubo convoluto de, aproximadamente, 6 metros de comprimento. O epidídimo conduz ao *canal deferente*, que se alarga na *ampola do canal deferente*, imediatamente antes de o canal entrar no corpo da *glândula prostática*.

Duas *vesículas seminais*, uma de cada lado da próstata, desembocam na terminação prostática da ampola, e os conteúdos da ampola e das vesículas seminais passam para o *ducto ejaculatório* e são conduzidos através do corpo da glândula prostática, então desaguando na *uretra interna*. Os *ductos prostáticos* recebem o conteúdo da glândula prostática e o conduzem para o ducto ejaculatório e daí para a uretra prostática.

Finalmente, a *uretra* é o último elo dos testículos com o exterior. A uretra contém muco proveniente de grande número de pequenas *glândulas uretrais*, localizadas em toda a sua extensão, e, em maior quantidade, das *glândulas bulbouretrais* (glândulas de Cowper), localizadas próximas da origem da uretra.

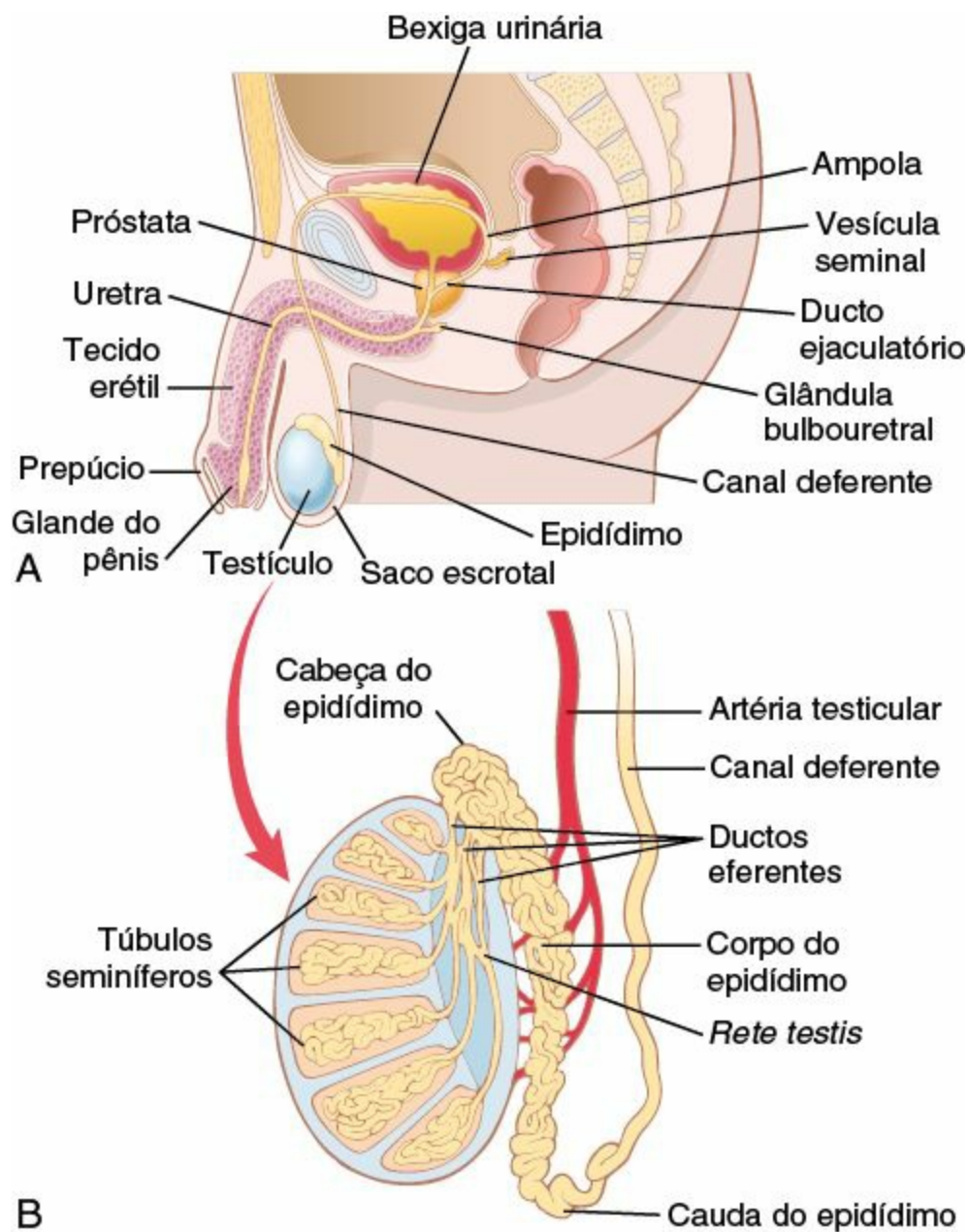



Figura 81-1. A, Sistema reprodutor masculino. **B,** Estrutura interna do testículo e relação entre o testículo e o epidídimo. *(*A*, Modificada de Bloom V, Fawcett DW: Textbook of Histology, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1975.* B, *Modificada de Guyton AC: Anatomy and Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1985.)*

ESPERMATOGÊNESE

Durante a formação do embrião, as *células germinativas primordiais* migram para os testículos e tornam-se células germinativas imaturas, chamadas *espermatogônias,* que se situam em duas ou três camadas das superfícies internas dos *túbulos seminíferos* (na Figura 81-2A, é mostrado um corte transversal dos túbulos). Na puberdade, as espermatogônias passam por divisões mitóticas, proliferando e se diferenciando continuamente através de estágios definidos de desenvolvimento para formar o esperma, como mostrado na Figura 81-2B.

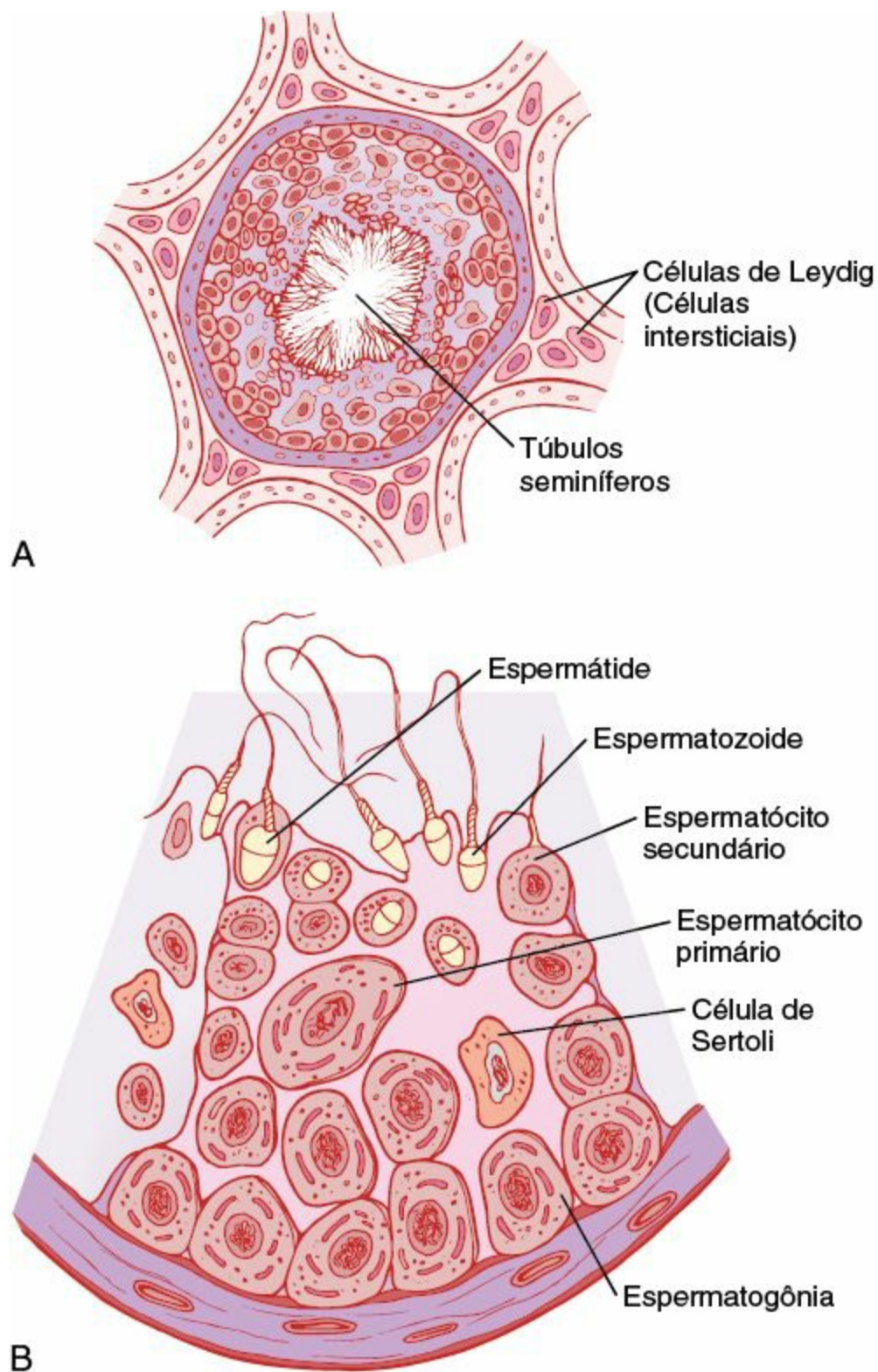



Figura 81-2. A, Secção transversal de um túbulo seminífero. **B,** Estágios de desenvolvimento dos espermatozoides das espermatogônias.

ESTÁGIOS DA ESPERMATOGÊNESE

A espermatogênese ocorre nos túbulos seminíferos, durante a vida sexual ativa, como resultado da estimulação pelos hormônios gonadotrópicos da glândula hipófise anterior, começando, aproximadamente, aos 13 anos de idade e continuando pela maior parte do restante da vida, mas reduzindo-se, acentuadamente, na velhice.

No primeiro estágio da espermatogênese, as espermatogônias migram entre as *células de Sertoli* em direção ao lúmen central dos túbulos seminíferos. As células de Sertoli são grandes, com envoltório citoplasmático exuberante que envolve a espermatogônia em desenvolvimento, durante todo o trajeto até o lúmen central do túbulo.

Meiose. A espermatogônia que cruza a barreira até a camada das células de Sertoli é, progressivamente, modificada e alargada, para formar os grandes *espermatócitos primários* (Figura 81-3). Cada um deles, por sua vez, passa por divisão meiótica para formar dois *espermatócitos secundários*. Poucos dias depois, estes também se dividem, formando *espermátides,* que são, finalmente, modificadas, transformando-se em *espermatozoides* (esperma).

Durante as transformações do estágio de espermatócitos para o de espermátides, os 46 cromossomos (23 pares de cromossomos) do espermatócito se dividem, e então 23 cromossomos vão para uma espermátide e os outros 23 para a outra espermátide. Os genes cromossômicos também se dividem, e, assim, somente metade das características genéticas do possível feto é fornecida pelo pai, enquanto a outra metade provém do oócito fornecido pela mãe.

Todo o período de espermatogênese, da espermatogônia ao espermatozoide, dura, aproximadamente, 74 dias.

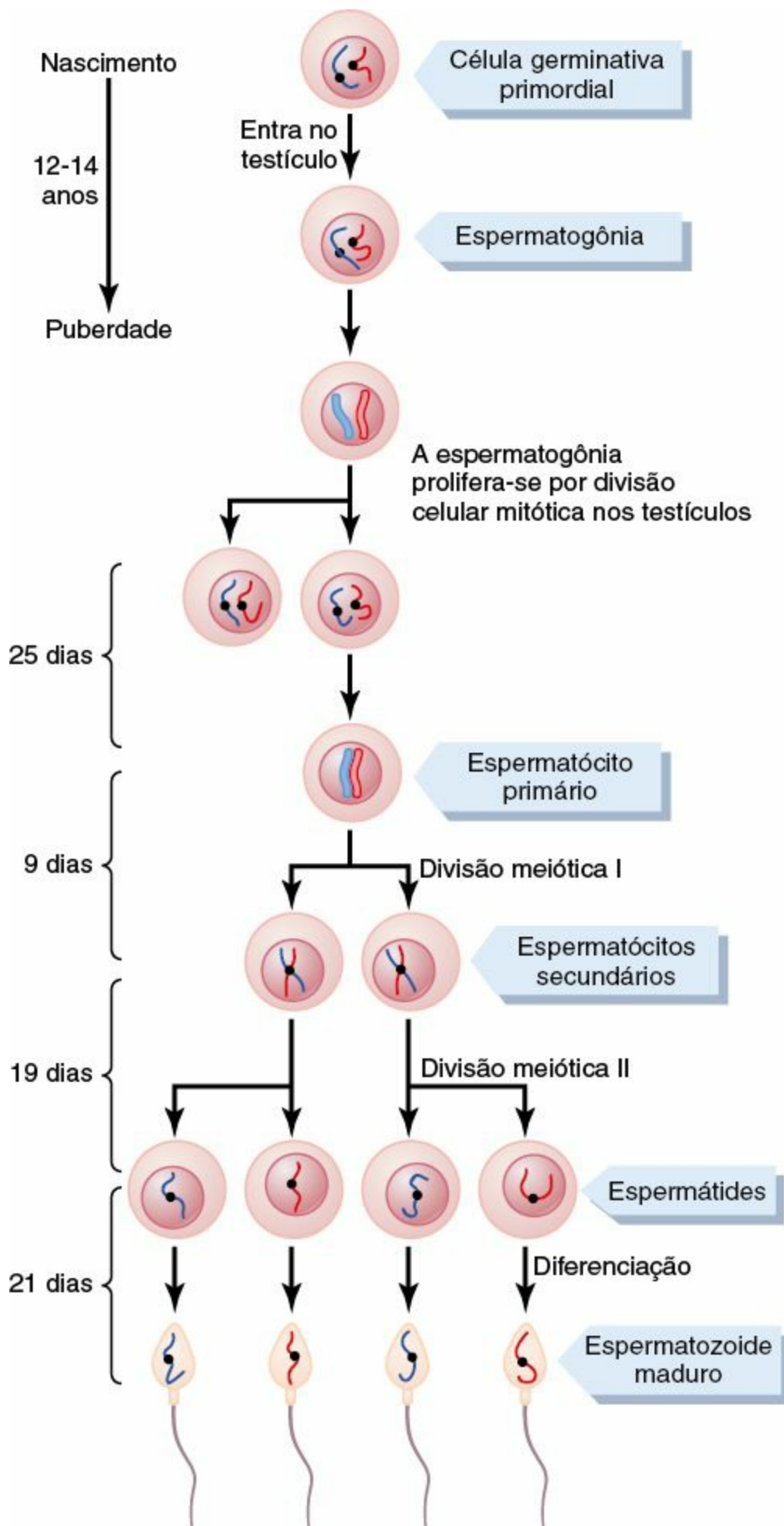



Figura 81-3. Divisões celulares durante a espermatogênese. Ao longo do desenvolvimento embrionário, as células germinativas primordiais migram para o testículo, onde elas se tornam espermatogônias. Na puberdade (geralmente entre 12 e 14 anos), as espermatogônias proliferam rapidamente por divisões mitóticas. Algumas iniciam a meiose para se

tornarem espermatócitos primários e continuam por meio da divisão meiótica I, tornando-se espermatócitos secundários. Após o término da divisão meiótica II, os espermatócitos secundários produzem as espermátides, que se diferenciam formando os espermatozoides.

Cromossomos Sexuais. Em cada espermatogônia, um dos 23 pares de cromossomos carrega a informação genética que determina o sexo do possível concepto. Esse par é composto por um cromossomo X, chamado *cromossomo feminino*, e um cromossomo Y, o *cromossomo masculino*. Durante a divisão meiótica, o cromossomo Y masculino vai para uma espermátide, que então se torna *esperma masculino*, e o cromossomo X feminino vai para a outra espermátide, que passa a ser *esperma feminino*. O sexo do concepto eventual é determinado pelo tipo de esperma, entre os dois descritos, que fertiliza o ovo. Isso será discutido adiante, no Capítulo 83.

Formação do Esperma. Quando as espermátides são inicialmente formadas, elas ainda apresentam as características usuais de células epitelioides, mas começam a se diferenciar com grande rapidez e alongam-se, formando os espermatozoides. Como mostrado na Figura 81-4, cada espermatozoide é composto por uma *cabeça* e uma *cauda*. Na cabeça, encontra-se o núcleo condensado da célula, com apenas a membrana plasmática e camada citoplasmática delgada, envolvendo sua superfície. Na parte externa dos dois terços anteriores da cabeça, está o capuz espesso, chamado *acrossomo* formado principalmente pelo aparelho de Golgi. O acrossomo contém várias enzimas semelhantes às encontradas nos lisossomos de célula típica, incluindo a *hialuronidase* (que pode digerir filamentos de proteoglicanos dos tecidos) e potentes *enzimas proteolíticas* (que podem digerir proteínas). Essas enzimas têm papel importante, possibilitando que o esperma entre no óvulo e o fertilize.

A cauda do esperma, chamada *flagelo*, tem três componentes principais: (1) o esqueleto central, constituído por 11 microtúbulos, chamados coletivamente *axonema* — cuja estrutura é semelhante à dos cílios encontrados na superfície de outros tipos de células, como descrito no Capítulo 2; (2) a membrana celular fina que recobre o axonema; e (3) o conjunto de mitocôndrias que envolve o axonema na porção proximal da cauda (chamada *corpo da cauda*).

O movimento de vaivém da cauda (movimento flagelar) permite a mobilidade do esperma. Esse movimento é consequência do deslocamento rítmico longitudinal entre os túbulos anterior e posterior que compõem o axonema. A energia para esse processo é fornecida como adenosina trifosfato, sintetizado pelas mitocôndrias no corpo da cauda.

O esperma normal se move em um meio líquido com velocidade de 1 a 4 mm/min. Isso faz com que ele se mova, através do trato genital feminino, em busca do óvulo.

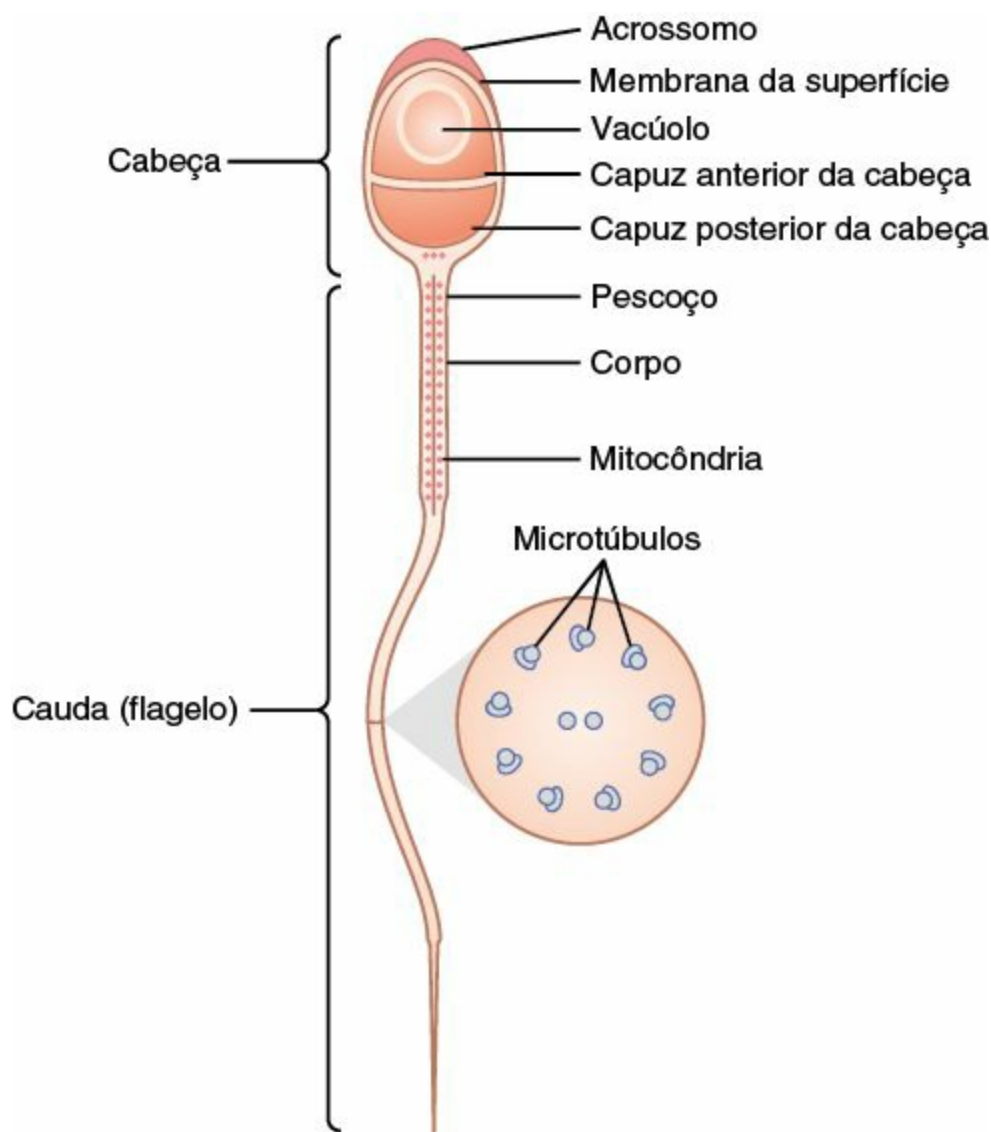



Figura 81-4. Estrutura do espermatozoide humano.

Fatores Hormonais que Estimulam a Espermatogênese

O papel dos hormônios na reprodução será discutido a seguir, mas, neste ponto, mostraremos que muitos hormônios têm funções essenciais na espermatogênese. Algumas são descritas a seguir:

1. A *testosterona*, secretada pelas *células de Leydig*, localizadas no interstício do testículo (Figura 81-2), é essencial para o crescimento e a divisão das células germinativas testiculares, que se constituem no primeiro estágio da formação do esperma.
2. O *hormônio luteinizante*, secretado pela hipófise anterior, estimula as células de Leydig a secretar testosterona.
3. O *hormônio folículo-estimulante*, também secretado pela hipófise anterior, estimula as *células de Sertoli*; sem essa estimulação, a conversão das espermátides em espermatozoides (o processo de espermiogênese) não ocorre.
4. Os *estrogênios*, formados a partir da testosterona pelas células de Sertoli, quando são estimuladas pelo hormônio folículo-estimulante, são também provavelmente essenciais para a espermiogênese.

5. O *hormônio do crescimento* (assim como a maioria dos outros hormônios do organismo) é necessário para controlar as funções metabólicas basais dos testículos. O hormônio do crescimento, especificamente, promove a divisão precoce das espermatogônias; em sua ausência, como no caso dos anões hipofisários, a espermatogênese é, severamente, deficiente ou ausente, causando, assim, infertilidade.

Maturação do Espermatozoide no Epidídimo

O espermatozoide requer muitos dias para passar pelo túbulo do *epidídimo*, com 6 metros de comprimento, após sua formação nos túbulos seminíferos. O espermatozoide, retirado dos túbulos seminíferos e das porções iniciais do epidídimo, não é móvel e não pode fertilizar o óvulo. Entretanto, após o espermatozoide permanecer no epidídimo por 18 a 24 horas, ele desenvolve a *capacidade de mobilidade*, embora muitas proteínas inibitórias no líquido epididimário ainda impeçam a mobilidade final até depois da ejaculação.

Estocagem do Espermatozoide nos Testículos. Os dois testículos do adulto humano formam até 120 milhões de espermatozoides por dia. A maioria dos espermatozoides é estocada no epidídimo, embora uma pequena quantidade seja estocada no canal deferente. Eles podem permanecer armazenados, mantendo sua fertilidade, por pelo menos um mês. Durante esse tempo, eles são mantidos em estado inativo, profundamente reprimidos por múltiplas substâncias inibitórias, presentes nas secreções dos ductos. Por sua vez, com alto nível de atividade sexual e ejaculações, a armazenagem pode durar menos de alguns dias.

Após a ejaculação, os espermatozoides tornam-se móveis e capazes de fertilizar o óvulo, processo chamado *maturação*. As células de Sertoli e o epitélio do epidídimo secretam líquido nutriente especial, que é ejaculado junto com o espermatozoide. Esse líquido contém hormônios (incluindo testosterona e estrogênio), enzimas e nutrientes especiais, essenciais para a maturação dos espermatozoides.

Fisiologia do Espermatozoide Maduro. Os espermatozoides normais móveis e férteis são capazes de apresentar movimentos flagelares em meio líquido com velocidades de 1 a 4 mm/min. A atividade do espermatozoide é muito aumentada em meio neutro ou ligeiramente alcalino, como o existente no sêmen ejaculado, mas é muito deprimida em meio ligeiramente ácido. Um meio fortemente ácido pode causar a morte rápida do espermatozoide.

A atividade do espermatozoide aumenta muito com a elevação da temperatura, mas isso também aumenta sua atividade metabólica, fazendo com que a sua vida se encurte consideravelmente. Embora o espermatozoide possa viver por muitas semanas no estado reprimido nos ductos genitais dos testículos, a expectativa de vida do espermatozoide ejaculado, no trato genital feminino, é somente de

1 a 2 dias.

FUNÇÃO DAS VESÍCULAS SEMINAIS

Cada vesícula seminal é um tubo tortuoso, revestido de epitélio secretor que secreta material mucoso contendo *frutose*, *ácido cítrico* e outras substâncias nutritivas em abundância, bem como grande quantidade de *prostaglandinas* e *fibrinogênio*. Durante o processo de emissão e ejaculação, cada vesícula seminal esvazia seu conteúdo no ducto ejaculatório, imediatamente após o canal deferente ter despejado os espermatozoides. Isso aumenta muito o volume de sêmen ejaculado, e a frutose e outras substâncias no líquido seminal têm valor nutritivo considerável para os espermatozoides ejaculados, até o momento em que um espermatozoide fertilize o óvulo.

Acredita-se que as prostaglandinas auxiliem na fertilização de duas maneiras: (1) reagindo com o muco cervical feminino, tornando-o mais receptivo ao movimento do espermatozoide; e (2) possivelmente induzindo contrações peristálticas reversas para trás, no útero e nas trompas de Falópio, movendo os espermatozoides ejaculados em direção aos ovários (poucos espermatozoides alcançam as extremidades superiores das trompas de Falópio em 5 minutos).

FUNÇÃO DA PRÓSTATA

A próstata secreta líquido fino, leitoso, que contém cálcio, íon citrato, íon fosfato, uma enzima de coagulação e uma pró-fibrinolisina. Durante a emissão, a cápsula da próstata se contrai simultaneamente com as contrações do canal deferente, de modo que o líquido fino e opaco da próstata seja adicionado ao sêmen. Uma leve alcalinidade característica do líquido prostático pode ser muito importante para a fertilização bem-sucedida do óvulo, uma vez que o líquido do canal deferente é relativamente ácido, possibilitando a presença de ácido cítrico e de produtos finais do metabolismo do espermatozoide e, em consequência, auxiliando a inibir a fertilidade do espermatozoide. As secreções vaginais femininas também são ácidas (com um pH de 3,5 a 4,0). O espermatozoide não adquire a mobilidade necessária até que o pH dos líquidos que o envolvem atinja valores de, aproximadamente, 6,0 a 6,5. Consequentemente, é provável que o líquido prostático ligeiramente alcalino ajude a neutralizar a acidez dos outros líquidos seminais, durante a ejaculação, e, assim, aumente a mobilidade e fertilidade do espermatozoide.

SÊMEN

O sêmen, que é ejaculado durante o ato sexual masculino, é composto por líquido e espermatozoides do canal deferente (cerca de 10% do total), líquido das vesículas seminais (quase 60%), líquido da próstata (aproximadamente 30%) e pequenas quantidades de líquido das glândulas mucosas, em

especial das glândulas bulbouretrais. Assim, a maior parte do sêmen é composta por líquido da vesícula seminal, que é o último a ser ejaculado e serve para arrastar os espermatozoides ao longo do ducto ejaculatório e da uretra.

O pH médio do sêmen combinado é de, aproximadamente, 7,5, tendo o líquido prostático alcalino mais do que neutralizado a ligeira acidez das outras partes do sêmen. O líquido prostático dá ao sêmen a aparência leitosa, e os líquidos das vesículas seminais e das glândulas mucosas dão ao sêmen a consistência de muco. Uma enzima coaguladora do líquido prostático também faz com que o fibrinogênio do líquido da vesícula seminal forme um coágulo fraco de fibrina, que mantém o sêmen nas regiões profundas da vagina, onde se situa o colo uterino. O coágulo, então, é dissolvido nos próximos 15 a 30 minutos, devido à sua ruptura pela fibrinolisina formada da pró-fibrinolisina prostática. Nos primeiros minutos após a ejaculação, o esperma permanece relativamente imóvel, talvez por causa da viscosidade do coágulo. À medida que o coágulo se dissolve, o espermatozoide, ao mesmo tempo, fica muito móvel.

Embora os espermatozoides possam viver por muitas semanas nos ductos genitais masculinos, uma vez ejaculados no sêmen, sua expectativa máxima de vida é de somente 24 a 48 horas, à temperatura corporal. Em temperaturas mais baixas, entretanto, o sêmen pode ser estocado por várias semanas, e, quando congelado em temperaturas abaixo de −100°C, os espermatozoides têm sido preservados por anos.

A “Capacitação” dos Espermatozoides É Necessária para a Fertilização do Óvulo

Embora os espermatozoides sejam considerados “maduros” quando deixam o epidídimo, sua atividade é mantida sob controle por múltiplos fatores inibitórios secretados pelo epitélio do ducto genital. Por isso, quando lançados inicialmente no sêmen, eles são incapazes de fertilizar o óvulo. No entanto, ao entrar em contato com os líquidos do trato genital feminino, ocorrem múltiplas mudanças que ativam o espermatozoide para os processos finais de fertilização. Essas alterações conjuntas são chamadas *capacitação do espermatozoide,* que, normalmente, requerem de 1 a 10 horas. Acredita-se que algumas mudanças que acontecem são as seguintes:

1. Os líquidos das trompas de Falópio e do útero eliminam os vários fatores inibitórios que suprimem a atividade dos espermatozoides nos ductos genitais masculinos.
2. Enquanto os espermatozoides permanecem no líquido dos ductos genitais masculinos, eles estão continuamente expostos a muitas vesículas flutuantes dos túbulos seminíferos, que contêm grande quantidade de colesterol. Esse colesterol é continuamente adicionado à membrana celular que cobre o acrossomo do espermatozoide, fortalecendo essa membrana e impedindo a liberação de suas enzimas. Após a ejaculação, os espermatozoides depositados na vagina se movem para cima,

na cavidade uterina, afastando-se das vesículas de colesterol, e, assim, gradualmente perdem, nas próximas horas, a maior parte do excesso de colesterol. Por isso, a membrana da cabeça dos espermatozoides (o acrossomo) fica muito mais fraca.

3. A membrana dos espermatozoides fica também muito mais permeável aos íons cálcio, e, assim, o cálcio agora entra no espermatozoide em abundância, mudando a atividade do flagelo, dando a ele um potente movimento de chicote, ao contrário de seu movimento prévio ondulante e fraco. Além disso, os íons cálcio causam alterações na membrana celular que cobre a ponta do acrossomo, tornando possível a liberação rápida e fácil das enzimas pelo acrossomo, no momento em que os espermatozoides penetram a massa de células granulosas que envolvem o óvulo e, mais ainda, quando ele tenta penetrar a zona pelúcida do óvulo.

Assim, alterações múltiplas ocorrem durante o processo de capacitação. Sem elas, o espermatozoide não pode seguir seu percurso para o interior do óvulo, causando a fertilização.

Enzimas do Acrossomo, "Reação do Acrossomo" e Penetração do Óvulo

Uma grande quantidade de *enzimas proteolíticas* e de *hialuronidase* estão armazenadas no acrossomo do espermatozoide. A hialuronidase despolimeriza os polímeros do ácido hialurônico no cimento intercelular que mantém juntas as células granulosas ovarianas. As enzimas proteolíticas digerem as proteínas nos elementos estruturais das células teciduais, que ainda aderem ao óvulo.

Quando o óvulo é expelido do folículo ovariano para a trompa de Falópio, ele ainda carrega múltiplas camadas de células granulosas. O esperma deve dissolver essas camadas de células granulosas, antes de fertilizar o óvulo, e, então, deve penetrar, através do revestimento espesso do óvulo, a *zona pelúcida*. Para essa penetração ocorrer, as enzimas estocadas no acrossomo começam a ser liberadas. Acredita-se que a hialuronidase seja especialmente importante para abrir caminhos entre as células granulosas, de modo que o espermatozoide possa atingir o óvulo.

Quando o espermatozoide atinge a zona pelúcida do óvulo, a membrana anterior do espermatozoide liga-se, especificamente, às proteínas receptoras, na zona pelúcida. Em seguida, todo o acrossomo se dissolve rapidamente, e todas as enzimas acrossômicas são liberadas. Em alguns minutos, essas enzimas abrem uma via de penetração para a passagem da cabeça do espermatozoide, através da zona pelúcida, para dentro do óvulo. Em 30 minutos, as membranas celulares da cabeça do espermatozoide e do oócito se fundem, formando uma só célula. Ao mesmo tempo, os materiais genéticos do espermatozoide e do oócito se combinam para formar um genoma celular completamente novo, contendo as mesmas quantidades de cromossomos e genes do pai e da mãe. Esse é o processo de *fertilização*; o embrião, então, começa a se desenvolver, como discutido no Capítulo 83.

Por Que Somente um Espermatozoide Penetra o Oócito? Com a enorme quantidade de espermatozoides, por que somente um penetra o oócito? A razão não é completamente entendida, mas, alguns minutos após o espermatozoide ter penetrado a zona pelúcida do óvulo, os íons cálcio se difundem através da membrana do oócito e provocam a liberação, por exocitose, de vários grânulos corticais do oócito para o espaço perivitelínico. Esses grânulos contêm substâncias que permeiam todas as regiões da zona pelúcida e impedem a ligação de espermatozoide adicional, fazendo com que qualquer espermatozoide que tenha começado a se ligar se solte. Assim, quase nunca ocorre a entrada de mais de um espermatozoide no oócito, durante a fertilização.

Espermatogênese Anormal e Fertilidade Masculina

O epitélio dos túbulos seminíferos pode ser destruído por várias doenças. Por exemplo, a *orquite* bilateral (inflamação) dos testículos, resultante de *caxumba*, causa esterilidade em alguns homens afetados. Alguns meninos também nascem com o epitélio tubular degenerado, em consequência da constrição dos ductos genitais ou de outras anormalidades. Finalmente, outra causa da esterilidade, geralmente temporária, é a *temperatura excessiva dos testículos*.

Efeito da Temperatura na Espermatogênese. O aumento da temperatura dos testículos pode impedir a espermatogênese, por causar degeneração da maioria das células dos túbulos seminíferos, além das espermatogônias. Tem-se afirmado que a razão para que os testículos estejam localizados no saco escrotal é para manter a temperatura dessas glândulas abaixo da temperatura interna do corpo, embora, geralmente, ela seja de apenas 2°C abaixo da temperatura interna. Nos dias frios, os reflexos escrotais fazem com que a musculatura do saco escrotal se contraia, puxando os testículos para perto do corpo para manter esse diferencial de 2°C. Assim, o saco escrotal atua como mecanismo de resfriamento dos testículos (mas um resfriamento *controlado*), sem o qual a espermatogênese poderia ser deficiente durante o clima quente.

Criptorquidia. Criptorquidia significa uma falha na descida do testículo, do abdome para o saco escrotal, à época do nascimento ou próximo ao nascimento de um feto. Durante o desenvolvimento do feto masculino, os testículos são derivados das pregas genitais no abdome. Entretanto, aproximadamente de 3 semanas a 1 mês antes do nascimento, os testículos normalmente descem pelos canais inguinais para o saco escrotal. Ocasionalmente, essa descida não ocorre, ou ocorre de modo incompleto; assim, um ou ambos os testículos permanecem no abdome, no canal inguinal, ou em outro local ao longo do trajeto de descida.

O testículo que permanece na cavidade abdominal por toda a vida é incapaz de formar espermatozoides. O epitélio tubular degenera, permanecendo apenas as estruturas intersticiais dos testículos. Tem-se afirmado que mesmo poucos graus de temperatura mais elevados no abdome do que no saco escrotal são suficientes para causar degeneração do epitélio tubular e, consequentemente, ocasionar esterilidade, embora esse efeito não esteja totalmente provado. No entanto, por essa razão, podem ser realizadas em meninos com criptorquidia cirurgias para retirar os testículos do abdome e colocá-los na bolsa escrotal, antes do início da vida sexual adulta.

A secreção de testosterona pelos testículos fetais é o estímulo normal que faz com que os testículos desçam para o saco escrotal. Portanto, a maioria, se não todos, dos casos de criptorquidia é provocada por testículos anormais, incapazes de secretar as quantidades necessárias de testosterona. Nesses casos, a cirurgia da criptorquidia, provavelmente, não terá sucesso.

Efeito da Contagem de Espermatozoides na Fertilidade. A quantidade usual de sêmen ejaculado durante cada coito é de aproximadamente 3,5 mililitros, e em cada mililitro de sêmen existe, em média, 120 milhões de espermatozoides, embora, mesmo nos homens “normais”, esse número possa variar de 35 a 200 milhões. Isso significa que, em média, um total de 400 milhões de espermatozoides está geralmente presente em cada ejaculação. Quando o número de espermatozoides em cada mililitro cai abaixo de 20 milhões, é provável que o

indivíduo seja infértil. Assim, embora um só espermatozoide seja suficiente para fertilizar o óvulo por motivos desconhecidos, a ejaculação deve conter uma quantidade enorme de espermatozoides para somente um deles fertilizar o óvulo.

Efeito da Morfologia dos Espermatozoides e da Motilidade na Fertilidade. Às vezes, o homem tem quantidade normal de espermatozoides, mas, mesmo assim, é infértil. Quando essa situação ocorre, algumas vezes se encontram anormalidades físicas em metade dos espermatozoides, como duas cabeças, cabeças com formas anormais ou caudas anormais, como mostrado na Figura 81-5. Outras vezes, os espermatozoides parecem ser estruturalmente normais, mas, por motivos desconhecidos, eles não são móveis ou só são relativamente móveis. Sempre que a maioria dos espermatozoides é morfologicamente anormal ou não apresenta motilidade, é provável que a pessoa seja infértil, embora o restante dos espermatozoides pareça ser normal.

Figura 81-5. Espermatozoides anormais inférteis, comparados a um espermatozoide normal à direita.

ATO SEXUAL MASCULINO

ESTÍMULO NEURONAL PARA O DESEMPENHO DO ATO SEXUAL MASCULINO

A fonte mais importante de sinais sensoriais neurais para iniciar o ato sexual masculino é a *glande do pênis*. A glande contém um sistema de órgãos terminais sensoriais especialmente sensível que transmite modalidade especial de sensação, chamada *sensação sexual,* para o sistema nervoso central. A massagem da glande estimula os órgãos terminais sensoriais, e os sinais sexuais, por sua vez, cursam pelo nervo pudendo e, então, pelo plexo sacral para a região sacral da medula espinal, finalmente ascendendo pela medula para áreas não definidas do cérebro.

Os impulsos podem também entrar na medula espinal a partir de áreas adjacentes ao pênis, contribuindo para estimular o ato sexual. Por exemplo, a estimulação do epitélio anal, do saco escrotal e de estruturas perineais, em geral, pode enviar sinais para a medula espinal que aumentam a

sensação sexual. As sensações sexuais podem até mesmo se originar em estruturas internas, tais como as áreas da uretra, bexiga, próstata, vesículas seminais, testículos e canal deferente. De fato, uma das causas do "impulso sexual" é o enchimento dos órgãos sexuais com secreções. Inflamação e infecção suaves desses órgãos sexuais, algumas vezes, provocam um desejo sexual quase contínuo, e algumas drogas "afrodisíacas", como cantaridina, irritam a bexiga e a mucosa uretral, induzindo inflamação e congestão vascular.

Elemento Psíquico do Estímulo Sexual Masculino. Estímulos psíquicos apropriados podem aumentar, consideravelmente, a capacidade de a pessoa realizar o ato sexual. O simples pensamento em sexo, ou mesmo sonhar que está participando de relação sexual, pode iniciar o ato sexual masculino, culminando com a ejaculação. De fato, as *emissões noturnas, os chamados "sonhos úmidos",* ocorrem em muitos homens durante alguns estágios da vida sexual, especialmente durante a adolescência.

Integração do Ato Sexual Masculino na Medula Espinal. Embora os fatores psíquicos geralmente tenham papel importante no ato sexual masculino, podendo iniciá-lo ou inibi-lo, a função cerebral provavelmente não é necessária para a sua realização, uma vez que a estimulação genital apropriada pode provocar a ejaculação em alguns animais e, às vezes, em humanos, mesmo após suas medulas espinais terem sido seccionadas acima da região lombar. O ato sexual masculino resulta de mecanismos reflexos inerentes, integrados na medula espinal sacral e lombar, e esses mecanismos podem ser iniciados por estimulação psíquica proveniente do cérebro ou estimulação sexual real dos órgãos sexuais, mas, geralmente, é uma combinação de ambas.

ESTÁGIOS DO ATO SEXUAL MASCULINO

Ereção Peniana — O Papel dos Nervos Parassimpáticos. A ereção peniana é o primeiro efeito do estímulo sexual masculino, e o grau de ereção é proporcional ao grau de estimulação, seja psíquico ou físico. A ereção é causada por impulsos parassimpáticos que passam da região sacral da medula espinal pelos nervos pélvicos para o pênis. Essas fibras nervosas parassimpáticas, ao -contrário da maioria das outras fibras parassimpáticas, parecem liberar *óxido nítrico* e/ou *peptídeo intestinal vasoativo*, além da acetilcolina. O óxido nítrico ativa a enzima *guanilil ciclase,* causando maior formação de *monofosfato cíclico de guanosina* (GMPc). O GMPc, em especial, relaxa as artérias do pênis e as malhas trabeculares das fibras musculares lisas no *tecido erétil* dos *corpos cavernosos* e *corpos esponjosos* na haste do pênis, como mostrado na Figura 81-6. Quando os músculos lisos vasculares relaxam, o fluxo sanguíneo para o pênis aumenta, causando a liberação de óxido nítrico das células endoteliais vasculares e posterior vasodilatação.

O tecido erétil do pênis consiste em grandes sinusoides cavernosos que, normalmente, não contêm sangue, mas se tornam tremendamente dilatados quando o fluxo sanguíneo arterial flui rapidamente para ele sob pressão, enquanto a saída venosa é, parcialmente, ocluída. Os corpos eréteis também são envolvidos por camada fibrosa espessa, especialmente os dois corpos cavernosos; portanto, a pressão elevada dentro dos sinusoides provoca o enchimento do tecido erétil em tal extensão, que o pênis fica duro e alongado, o fenômeno chamado *ereção*.

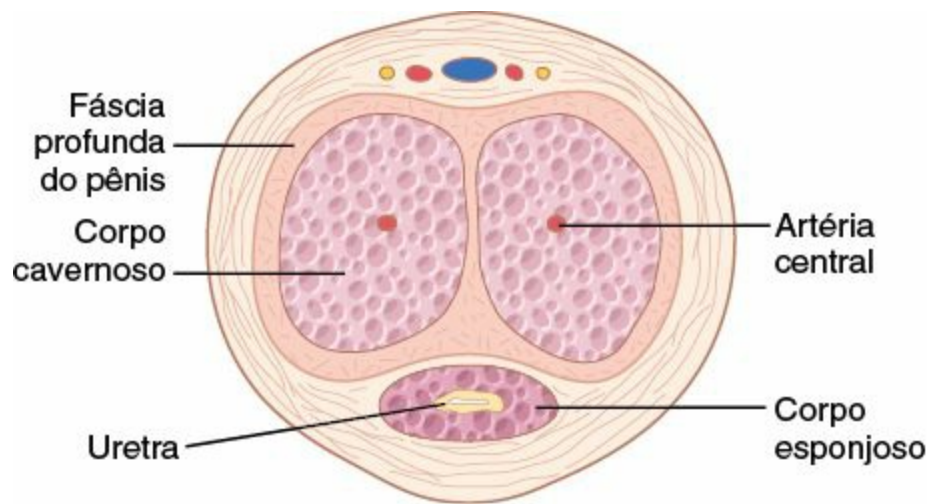



Figura 81-6. Tecido erétil do pênis.

Lubrificação é Função Parassimpática. Os impulsos parassimpáticos durante a estimulação sexual, além de promover a ereção, induzem a secreção mucosa pelas glândulas uretrais e bulbouretrais. Esse muco flui pela uretra, auxiliando a lubrificação durante a relação sexual. Entretanto, a maior parte da lubrificação do coito é fornecida pelos órgãos sexuais femininos, muito mais do que pelos masculinos. Sem lubrificação satisfatória, o ato sexual masculino dificilmente é satisfatório, porque o intercurso não lubrificado produz sensações dolorosas e irritativas, que inibem as sensações sexuais, em vez de excitá-las.

Emissão e Ejaculação São Funções dos Nervos Simpáticos. A emissão e a ejaculação são o clímax do ato sexual masculino. Quando o estímulo sexual fica extremamente intenso, os centros reflexos da medula espinal começam a emitir *impulsos simpáticos,* que deixam a medula, pelos níveis T-12 a L-2, e passam para os órgãos genitais por meio dos plexos nervosos simpáticos hipogástrico e pélvico, iniciando a *emissão* precursora da ejaculação.

A emissão começa com a contração do canal deferente e da ampola, promovendo a expulsão dos espermatozoides para a uretra interna. Em seguida, as contrações da camada muscular da próstata, seguidas pela contração das vesículas seminais, expelem os líquidos prostático e seminal também para a uretra, forçando os espermatozoides para frente. Todos esses líquidos se misturam, na uretra interna, com o muco já secretado pelas glândulas bulbouretrais, formando o sêmen. O processo até

esse ponto é chamado *emissão*.

O enchimento da uretra interna com sêmen provoca sinais sensoriais que são transmitidos pelos nervos pudendos para as regiões sacrais da medula espinal, dando a sensação de plenitude súbita aos órgãos genitais internos. Além disso, esses sinais sensoriais promovem as contrações rítmicas dos órgãos genitais internos e contrações dos músculos isquiocavernoso e bulbocavernoso, que comprimem as bases do tecido erétil peniano. Esses efeitos associados induzem aumentos rítmicos e ondulatórios da pressão do tecido erétil do pênis, dos ductos genitais e da uretra, que "ejaculam" o sêmen da uretra para o exterior. Esse processo final é chamado *ejaculação*. Ao mesmo tempo, contrações rítmicas dos músculos pélvicos, e mesmo de alguns músculos do tronco, causam movimentos de propulsão da pélvis e do pênis, que também auxiliam a propelir o sêmen para os recessos mais profundos da vagina e, talvez, mesmo levemente, para o colo do útero.

Esse período todo de emissão e ejaculação é chamado *orgasmo masculino*. No final, a excitação sexual masculina desaparece, quase inteiramente, em 1 a 2 minutos, e a ereção cessa, processo chamado *resolução*.

TESTOSTERONA E OUTROS HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS

SECREÇÃO, METABOLISMO E QUÍMICA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS MASCULINOS

Secreção de Testosterona pelas Células Intersticiais de Leydig nos Testículos. Os testículos secretam muitos hormônios sexuais masculinos, chamados, coletivamente, *androgênios*, incluindo a *testosterona*, *di-hidrotestosterona* e *androstenediona*. A testosterona é mais abundante do que os outros, às vezes considerada como o hormônio testicular mais importante, embora a maioria da testosterona seja, por fim, convertida, nos tecidos-alvo, no hormônio mais ativo, a di-hidrotestosterona.

A testosterona é formada pelas *células intersticiais de Leydig*, situadas no interstício entre os túbulos seminíferos, e constituem, aproximadamente, 20% da massa dos testículos adultos, como mostrado na Figura 81-7. As células de Leydig são praticamente inexistentes nos testículos durante a infância, época em que os testículos quase não secretam testosterona, mas elas *são* numerosas no recém-nascido do sexo masculino nos primeiros meses de vida e no homem adulto após a puberdade; em ambas as épocas, os testículos secretam grande quantidade de testosterona. Além disso, quando se desenvolvem tumores nas células intersticiais de Leydig, grande quantidade de testosterona é secretada. Finalmente, quando o epitélio germinativo dos testículos é destruído por tratamento com raios X ou por calor excessivo, as células de Leydig, que não são facilmente destruídas, geralmente continuam a produzir testosterona.

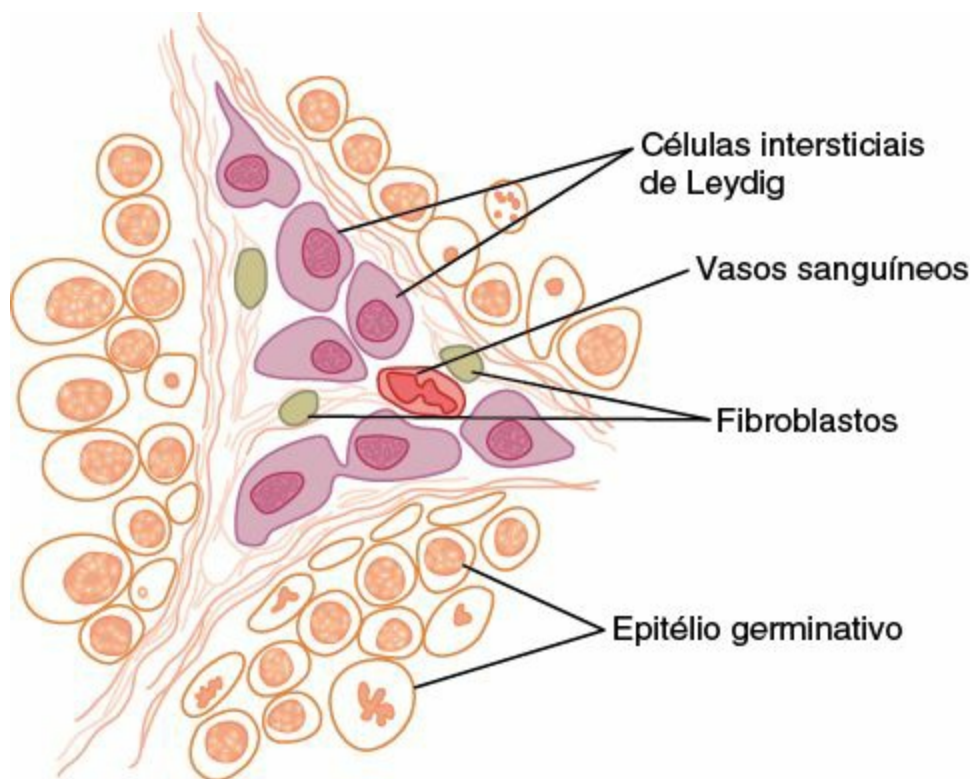



Figura 81-7. Células intersticiais de Leydig, as células que secretam testosterona, localizadas nos interstícios entre os túbulos seminíferos.

Secreção de Androgênios em Outros Locais do Corpo. O termo “androgênio” significa qualquer hormônio esteroide que tenha efeitos masculinizantes, incluindo a testosterona; também inclui os hormônios sexuais masculinos produzidos em outros locais do corpo além dos testículos. Por exemplo, as glândulas adrenais secretam, pelo menos, cinco androgênios, embora a atividade masculinizante total desses androgênios seja normalmente tão baixa (< 5% do total no homem adulto), que, mesmo na mulher, eles não geram características masculinas significativas, exceto a indução do crescimento de pelos pubianos e das axilas. No entanto, quando ocorre tumor das células da adrenal que produzem androgênios, a quantidade de hormônios androgênicos pode, então, tornar-se elevada o suficiente para induzir todas as características sexuais secundárias masculinas usuais, mesmo na fêmea. Esses efeitos estão descritos, com a síndrome adrenogenital, no Capítulo 78.

Raramente, as células embrionárias em repouso no ovário podem desenvolver tumor que produz quantidades excessivas de androgênio na mulher; tal tumor é o *arrenoblastoma*. O ovário normal também produz pequenas quantidades de androgênio, mas não são significativas.

Química dos Androgênios. Todos os androgênios são compostos esteroides, como mostrado pelas fórmulas na Figura 81-8 para *testosterona* e *di-hidrotestosterona*. Nos testículos e nas adrenais, os androgênios podem ser sintetizados do colesterol ou diretamente da acetil coenzima A.

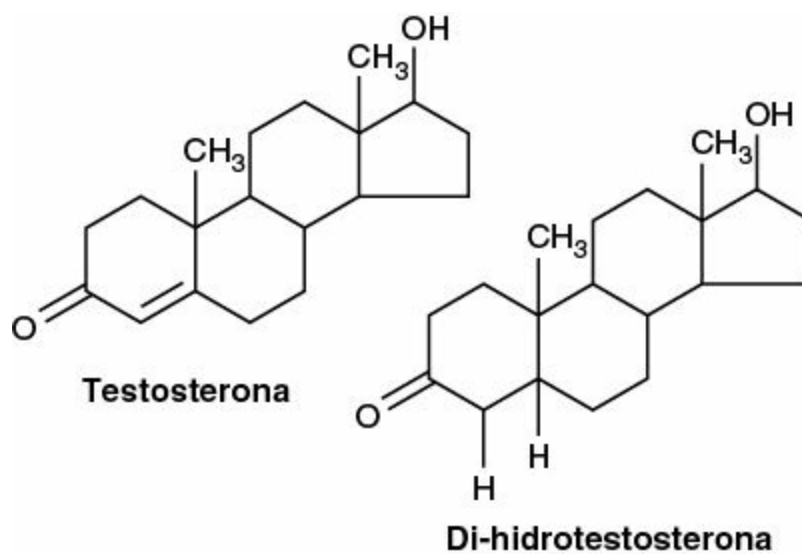



Figura 81-8. Testosterona e di-hidrotestosterona.

Metabolismo da Testosterona. Após a secreção pelos testículos, aproximadamente 97% da testosterona liga-se fracamente à albumina plasmática ou liga-se, mais fortemente, a uma betaglobulina, chamada *globulina ligada ao hormônio sexual,* e, assim, circula no sangue, de 30 minutos a várias horas. Então, a testosterona é transferida para os tecidos ou é degradada, formando produtos inativos que são, subsequentemente, excretados.

A maior parte da testosterona que se fixa nos tecidos é convertida, nas células dos tecidos, em *di-hidrotestosterona*, especialmente em certos órgãos-alvo, tais como a próstata no adulto e a genitália externa do feto masculino. Algumas ações da testosterona dependem dessa conversão, enquanto outras ações não. As funções intracelulares serão discutidas adiante, neste Capítulo.

Degradação e Excreção da Testosterona. A testosterona que não se fixa nos tecidos é convertida rapidamente, principalmente pelo fígado, em *androsterona* e *desidroepiandrosterona* e, simultaneamente, conjugada com glicuronídeos ou sulfatos (particularmente glicuronídeos). Essas substâncias são excretadas pelo intestino, por meio da bile, ou na urina, pelos rins.

Produção de Estrogênio no Macho. Além da testosterona, pequenas quantidades de estrogênio são formadas no macho (cerca de um quinto da quantidade encontrada na fêmea não grávida), podendo ser recuperada uma quantidade razoável de estrogênios na urina do homem. Não está totalmente esclarecida qual é a fonte exata de estrogênios no macho, mas se conhece o seguinte:

1. A concentração de estrogênios no líquido dos túbulos seminíferos é bastante alta e, provavelmente, tem papel importante na espermiogênese. Acredita-se que esse estrogênio seja formado pelas células de Sertoli, pela conversão da testosterona em estradiol.
2. Quantidades muito maiores de estrogênio são formadas a partir da testosterona e do androstanediol em outros tecidos corporais, especialmente no fígado, provavelmente respondendo por mais de 80% da produção total masculina de estrogênio.

FUNÇÕES DA TESTOSTERONA

Em geral, a testosterona é responsável pelas características que diferenciam o corpo masculino. Mesmo durante a vida fetal, os testículos são estimulados pela gonadotropina coriônica, proveniente da placenta, a produzir quantidades moderadas de testosterona por todo o período de desenvolvimento fetal e por 10 semanas ou mais, após o nascimento; depois disso, praticamente não é produzida testosterona durante a infância, até cerca das idades de 10 a 13 anos. Então, a produção

de testosterona aumenta rapidamente, sob estímulo dos hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior, no início da puberdade, permanecendo assim pela maior parte do resto da vida, como mostrado na Figura 81-9, diminuindo rapidamente após os 50 anos e caindo para 20% a 50% dos valores máximos, aos 80 anos.

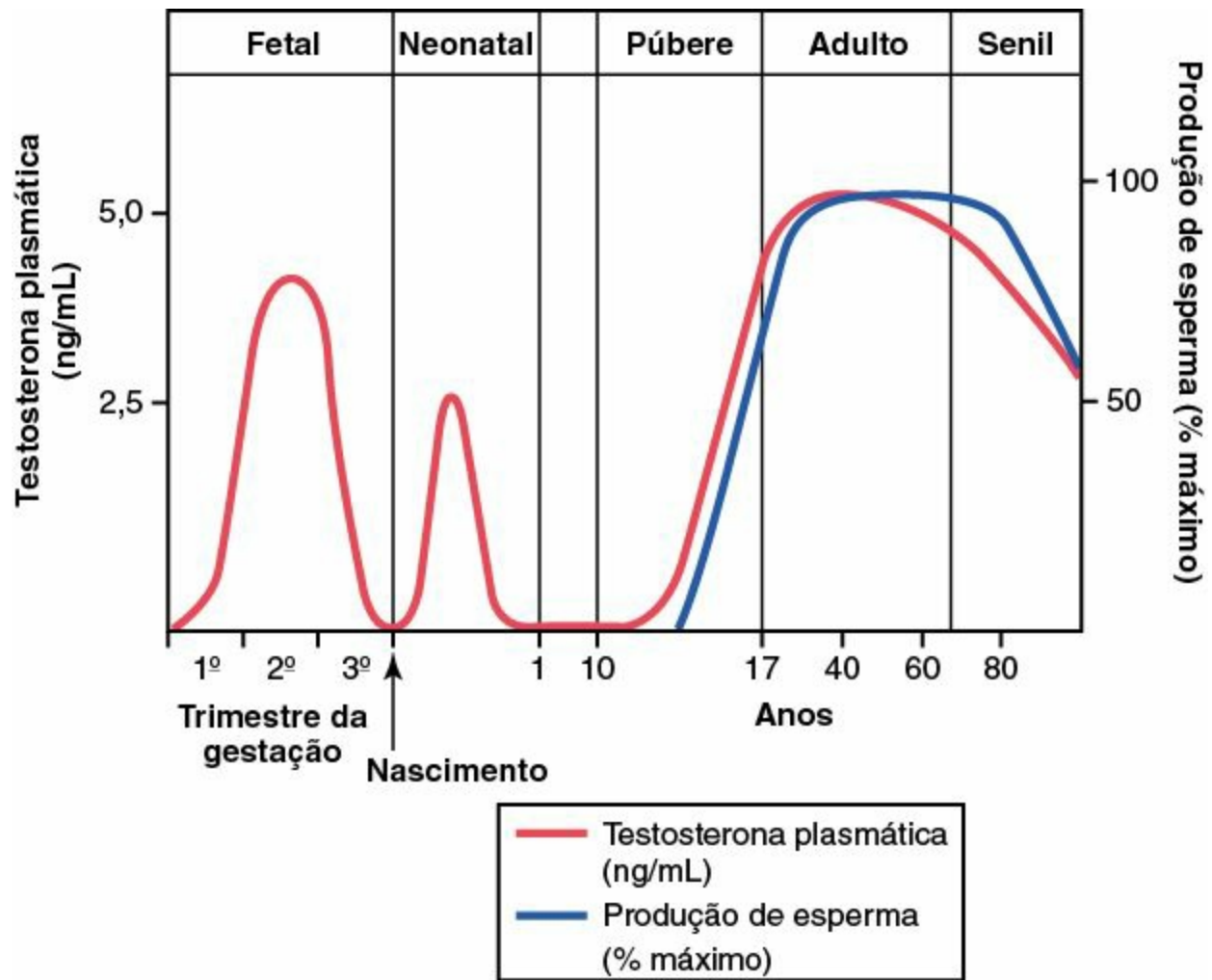



Figura 81-9. Os diferentes estágios da função sexual masculina, refletidos pelas concentrações médias de testosterona plasmática (*linha vermelha*) e pela produção de espermatozoides (*linha azul*) em diferentes idades. *(Modificada de Griffin JF, Wilson JD: The testis. In: Bondy PK, Rosenberg LE [eds]: Metabolic Control and Disease, 8th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1980.)*

Funções da Testosterona Durante o Desenvolvimento Fetal

A testosterona começa a ser elaborada pelos testículos fetais masculinos por volta da sétima semana de vida embrionária. De fato, uma das principais diferenças funcionais entre os cromossomos sexuais masculinos e os femininos é que o cromossomo masculino tem o *gene da região determinante do sexo no Y (SRY)* que codifica uma proteína denominada *fator de determinação testicular* (também denominada *proteína SRY*). A proteína SRY inicia uma cascata de ativações genéticas que faz com que as células do tubérculo (crista) genital se diferenciem em células que secretam testosterona e, por fim, formam os testículos, enquanto o cromossomo feminino faz com que a crista se diferencie em células que secretam estrogênios.

A injeção de grande quantidade de hormônio sexual masculino em animais prenhes promove o desenvolvimento de órgãos sexuais masculinos no feto, embora este seja do sexo feminino. Também, a remoção dos testículos de feto masculino precoce induz o desenvolvimento de órgãos sexuais femininos.

Assim, a testosterona secretada inicialmente pelas cristas genitais e, posteriormente, pelos testículos fetais é responsável pelo desenvolvimento das características do corpo masculino, incluindo a formação do pênis e do saco escrotal, em vez do clitóris e da vagina. Ainda, a testosterona induz a formação da próstata, das vesículas seminais e dos ductos genitais masculinos, enquanto, ao mesmo tempo, suprime a formação dos órgãos genitais femininos.

Efeito da Testosterona na Descida dos Testículos. Os testículos geralmente descem para o saco escrotal durante os últimos 2 a 3 meses de gestação, quando começam a secretar quantidades razoáveis de testosterona. Se um menino nasce com os testículos normais, mas que não desceram para o saco escrotal, a administração de testosterona frequentemente faz com que eles desçam do modo habitual, caso os canais inguinais sejam suficientemente largos para permitir a passagem dos testículos.

A administração de hormônios gonadotrópicos, que estimulam as células de Leydig dos testículos do menino recém-nascido a produzir testosterona, pode também induzir a descida dos testículos. Assim, o estímulo para a descida dos testículos é a testosterona, indicando, mais uma vez, que este é um hormônio importante para o desenvolvimento sexual masculino, durante a vida fetal.

Efeito da Testosterona no Desenvolvimento das Características Sexuais Adultas Primárias e Secundárias

Após a puberdade, quantidades crescentes de secreção de testosterona fazem com que o pênis, o saco escrotal e os testículos aumentem de tamanho, em aproximadamente oito vezes antes dos 20 anos de idade. Além disso, a testosterona causa o desenvolvimento das características sexuais secundárias masculinas, começando na puberdade e terminando na maturidade. Essas características sexuais secundárias, além dos próprios órgãos sexuais, distinguem o macho da fêmea, como será descrito a seguir.

Efeito na Distribuição dos Pelos Corporais. A testosterona induz o crescimento de pelos (1) no púbis; (2) para cima ao longo da linha alba do abdome, algumas vezes até o umbigo ou acima; (3) na face; (4) geralmente no tórax; e (5), menos frequentemente, em outras regiões do corpo, como as costas. A testosterona também faz com que os pelos de outras partes do corpo sejam mais abundantes.

Padrão da Calvície Masculina. A testosterona reduz o crescimento de cabelos no topo da

cabeça; homem que não tem os testículos funcionais não fica calvo. Entretanto, muitos homens viris nunca ficam calvos porque a calvície é resultado de dois fatores: primeiro, a *herança genética* para o desenvolvimento de calvície e, segundo, sobreposta a essa herança genética, *grandes quantidades de hormônios androgênicos*. Uma mulher que tem a herança genética apropriada e desenvolve tumor androgênico de longa duração fica calva do mesmo modo que o homem.

Efeito na Voz. A testosterona secretada pelos testículos ou injetada no corpo produz hipertrofia da mucosa laríngea e alargamento da laringe. Inicialmente, esses efeitos causam voz relativamente dissonante, "rachada", mas esta, gradualmente, transforma-se na voz masculina típica do adulto.

A Testosterona Aumenta a Espessura da Pele e Pode Contribuir para o Desenvolvimento de Acne. A testosterona aumenta a espessura da pele de todo o corpo e a rigidez dos tecidos subcutâneos. A testosterona aumenta também a secreção de algumas, ou talvez de todas, glândulas sebáceas do corpo. A secreção excessiva pelas glândulas sebáceas do rosto é de especial importância, porque pode ter como resultado a *acne*. Assim, a acne é uma das características mais comuns da adolescência masculina, quando o corpo está sendo exposto pela primeira vez a quantidades elevadas de testosterona. Após muitos anos de exposição à testosterona, a pele em geral se adapta à presença desse hormônio, de modo a superar a acne.

A Testosterona Aumenta a Formação de Proteínas e o Desenvolvimento Muscular. Uma das características masculinas mais importantes é o desenvolvimento da musculatura após a puberdade, com aumento de cerca de 50% da massa muscular em relação às meninas. Esse aumento da massa muscular está associado à elevação da quantidade de proteína também em regiões não musculares do corpo. Muitas das alterações da pele se devem à deposição de proteínas, e as alterações na voz também resultam, parcialmente, dessa função anabólica proteica da testosterona.

Devido ao grande efeito da testosterona e de outros androgênios na musculatura corpórea, androgênios sintéticos têm sido muito utilizados por atletas para aumentar seu desempenho muscular. Essa prática tem sido severamente desaprovada, devido aos efeitos prejudiciais prolongados do excesso de androgênios, como discutido no Capítulo 85, em relação à fisiologia do esporte. A testosterona ou os androgênios sintéticos são usados, ocasionalmente, também em idosos como "hormônio da juventude" para aumentar a força muscular e o vigor, mas com resultados questionáveis.

A Testosterona Aumenta a Matriz Óssea e Induz a Retenção de Cálcio. Após o grande aumento da testosterona circulante que ocorre na puberdade (ou após a injeção prolongada de testosterona), os ossos crescem consideravelmente mais espessos e depositam grandes quantidades adicionais de sais de cálcio. Assim, a testosterona aumenta a quantidade total de matriz óssea e

promove a retenção do cálcio. Acredita-se que o aumento na matriz óssea seja resultado da função geral da testosterona, no anabolismo proteico, e da deposição aumentada de sais de cálcio, em resposta ao aumento das proteínas.

A testosterona tem efeito específico na pelve de (1) estreitar a passagem pélvica; (2) alongá-la; (3) dar-lhe forma afunilada, em vez da forma larga e ovoide da pelve feminina; e (4) aumentar muito a força de toda a pelve para que possa suportar pesos. Na ausência da testosterona, a pelve masculina se desenvolve de forma semelhante à feminina.

Devido ao fato de a testosterona aumentar o tamanho e a força dos ossos, ela é, às vezes, usada em homens idosos para o tratamento da osteoporose.

Quando grande quantidade de testosterona (ou de qualquer outro androgênio) é, anormalmente, secretada na criança em desenvolvimento, o crescimento ósseo aumenta acentuadamente, provocando aumento abrupto na altura total do corpo. Entretanto, a testosterona também faz com que as epífises dos ossos longos se unam à parte longa dos ossos em idade precoce. Assim, apesar da rapidez do crescimento, essa união precoce das epífises impede a pessoa de crescer até a altura que ela teria, caso a testosterona não tivesse sido secretada. Mesmo no homem normal, a altura adulta final é ligeiramente menor do que a que ocorre em homens castrados antes da puberdade.

A Testosterona Aumenta a Taxa Metabólica Basal. A injeção de grande quantidade de testosterona pode aumentar o metabolismo basal em até 15%. Mesmo a quantidade normal de testosterona, secretada pelos testículos durante a adolescência e no início da vida adulta, aumenta o metabolismo em 5% a 10% acima do valor esperado, caso os testículos não fossem ativos. O metabolismo elevado possivelmente é resultado do efeito da testosterona no anabolismo proteico, aumentando a quantidade de proteínas — especialmente enzimas — e, assim, aumentando a atividade de todas as células.

A Testosterona Aumenta as Hemácias. Quando quantidades normais de testosterona são injetadas em adulto castrado, o número de hemácias por milímetro cúbico de sangue aumenta de 15% a 20%. Além disso, o homem médio tem aproximadamente 700.000 hemácias por milímetro cúbico a mais do que a mulher média. Apesar da forte associação da testosterona ao hematócrito aumentado, a testosterona não parece elevar diretamente os níveis de eritropoetina ou ter efeito direto na produção das hemácias. O efeito da testosterona no aumento da produção de hemácias pode ser devido, pelo menos em parte, indiretamente ao metabolismo aumentado que ocorre após a administração de testosterona.

Efeito no Equilíbrio Hídrico e Eletrolítico. Muitos hormônios esteroides podem aumentar a reabsorção de sódio nos túbulos distais renais, como foi ressaltado no Capítulo 78. A testosterona também tem esse efeito, mas em menor grau, quando comparada aos mineralocorticoides adrenais.

No entanto, no homem, após a puberdade, os volumes de sangue e líquido extracelular aumentam de 5% a 10% em relação ao peso corporal.

MECANISMO INTRACELULAR BÁSICO DE AÇÃO DA TESTOSTERONA

A maioria dos efeitos da testosterona resulta basicamente do aumento da formação de proteínas nas células-alvo. Isso tem sido estudado extensamente na próstata, que é um dos órgãos mais afetados pela testosterona. Nessa glândula, a testosterona entra nas células prostáticas, em poucos minutos, após a secreção. Então, ela é, principalmente, convertida sob influência da enzima intracelular 5α-redutase, em *di-hidrotestosterona*, e esta, por sua vez, liga-se à "proteína receptora" citoplasmática. Esse complexo migra para o núcleo da célula, onde se liga a uma proteína nuclear e induz a transcrição do DNA em RNA. Em 30 minutos, a RNA polimerase fica ativa, e a concentração de RNA começa a aumentar nas células prostáticas, em seguida ocorre aumento progressivo das proteínas celulares. Após muitos dias, a quantidade de DNA na próstata também aumenta, e ocorre elevação simultânea do número de células prostáticas.

A testosterona estimula a produção de proteínas praticamente em todo o corpo, embora, de modo mais específico, afete as proteínas nos tecidos ou órgãos "alvos", responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais masculinas primárias e secundárias.

Estudos recentes sugerem que a testosterona, assim como outros hormônios esteroides, também pode exercer alguns *efeitos* rápidos, *não genômicos*, que não requerem síntese de novas proteínas. No entanto, o papel fisiológico dessas ações não genômicas da testosterona ainda precisa ser determinado.

CONTROLE DAS FUNÇÕES SEXUAIS MASCULINAS PELOS HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS E DA HIPÓFISE ANTERIOR

A maior parte do controle das funções sexuais, tanto dos homens quanto das mulheres, começa com a secreção do *hormônio liberador de gonadotropina* (GnRH) pelo hipotálamo (Figura 81-10). Esse hormônio, por sua vez, estimula a hipófise anterior a secretar dois outros hormônios chamados *hormônios gonadotrópicos*: (1) *hormônio luteinizante* (LH); e (2) *hormônio foliculoestimulante* (FSH). Por sua vez, LH é o estímulo primário para a secreção de testosterona pelos testículos, e FSH estimula, principalmente, a espermatogênese.

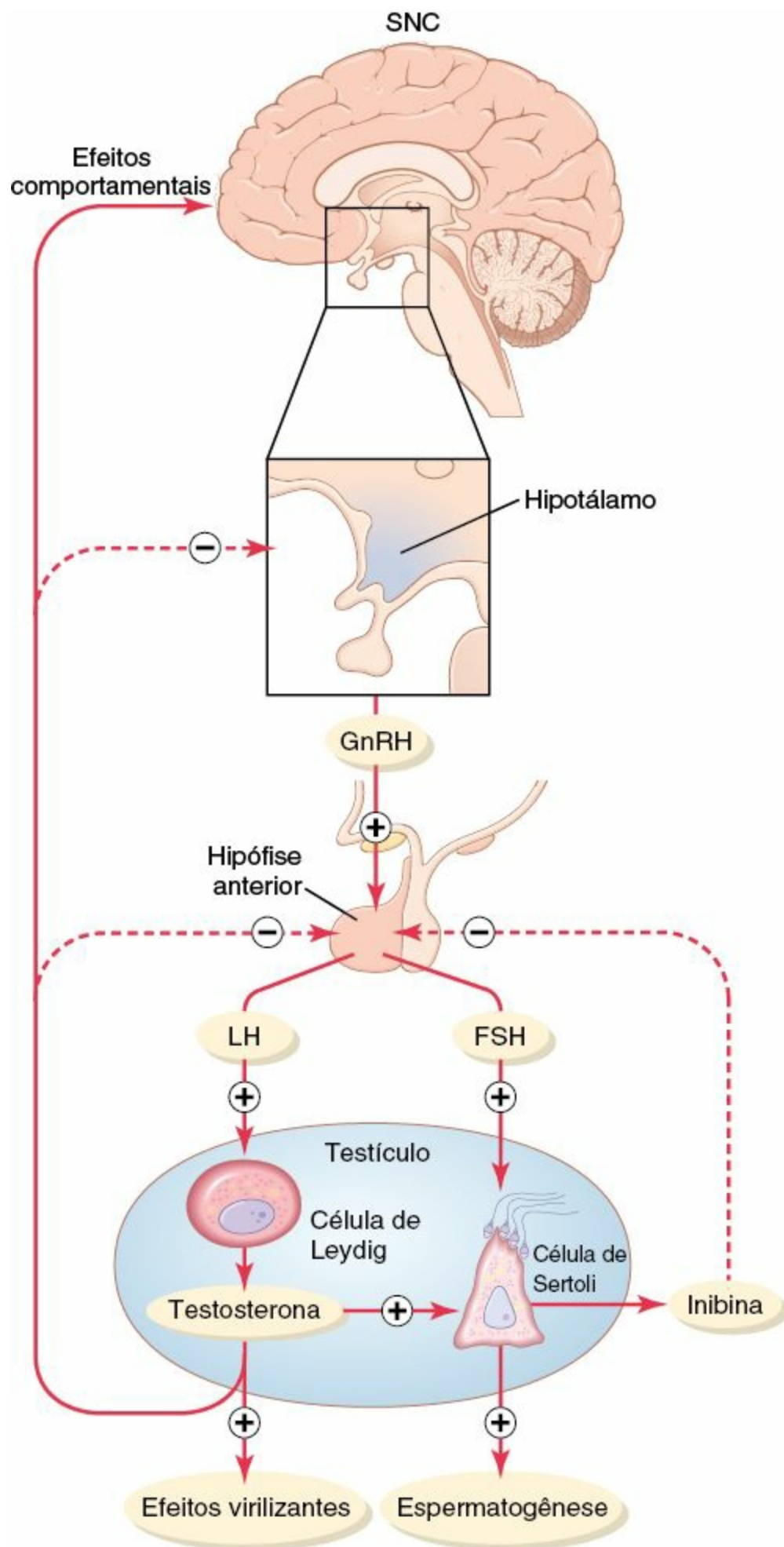



Figura 81-10. Regulação por *feedback* do eixo hipotálamo-hipófise-testículo nos homens. Efeitos estimulatórios são representados pelo sinal mais e efeitos inibitórios por *feedback* negativo são representados pelo sinal menos. FSH,

hormônio foliculoestimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; LH, hormônio luteinizante; SNC, sistema nervoso central.

O GnRH e seus Efeitos em Aumentar a Secreção do Hormônio Luteinizante e Hormônio Foliculoestimulante

O GnRH é um peptídeo com 10 aminoácidos, secretado pelos neurônios, cujos corpos celulares estão localizados no *núcleo arqueado do hipotálamo*. As terminações desses neurônios encontram-se, principalmente, na eminência mediana do hipotálamo, onde liberam GnRH no sistema vascular portal hipotalâmico-hipofisário. Então, o GnRH é transportado para a hipófise anterior, na circulação portal hipofisária, e estimula a liberação de duas gonadotropinas, o LH e o FSH.

O GnRH é secretado durante poucos minutos, intermitentemente, a cada 1 a 3 horas. A intensidade desse estímulo hormonal é determinada de duas maneiras: (1) pela frequência desses ciclos de secreção; e (2) pela quantidade de GnRH liberado em cada ciclo.

A secreção de LH pela hipófise anterior é também cíclica, seguindo quase fielmente o padrão de liberação pulsátil do GnRH. Ao contrário, a secreção de FSH aumenta e diminui apenas ligeiramente a cada flutuação da secreção do GnRH; ela muda mais lentamente em um período de muitas horas, em resposta às alterações em longo prazo no GnRH. Por causa dessa relação mais estreita entre a secreção de GnRH e a secreção de LH, o GnRH é também conhecido como *hormônio liberador de LH*.

Hormônios Gonadotrópicos: Hormônio Luteinizante e Hormônio Foliculoestimulante

Os dois hormônios gonadotrópicos, LH e FSH, são secretados pelas mesmas células da hipófise anterior, chamadas *gonadotropos*. Na ausência de secreção de GnRH pelo hipotálamo, os gonadotropos da hipófise quase não secretam LH ou FSH.

O LH e o FSH são *glicoproteínas*. Eles exercem seus efeitos nos tecidos-alvo dos testículos, principalmente por *ativar o sistema de segundo mensageiro do monofosfato de adenosina cíclico* que, por sua vez, ativa sistemas enzimáticos específicos nas respectivas células-alvo.

Regulação da Produção de Testosterona pelo Hormônio Luteinizante. A *testosterona* é secretada pelas *células intersticiais de Leydig* nos testículos, mas apenas quando estas são estimuladas pelo LH proveniente da hipófise anterior. Além disso, a quantidade de testosterona secretada aumenta, aproximadamente, em proporção direta à quantidade de LH que está disponível.

As células de Leydig maduras são encontradas normalmente nos testículos de criança, durante poucas semanas após o nascimento, mas, então, desaparecem até a idade de 10 anos, aproximadamente. No entanto, injeção de LH purificado em criança de qualquer idade ou secreção

de LH na puberdade faz com que as células intersticiais testiculares, que se assemelham aos fibroblastos, evoluam para células de Leydig funcionais.

Inibição da Secreção de LH e FSH da Hipófise Anterior pela Testosterona — Controle por Feedback Negativo da Secreção de Testosterona. A testosterona secretada pelos testículos em resposta ao LH tem o efeito recíproco de inibir a secreção de LH pela hipófise anterior (Figura 81-10). A maior parte dessa inibição, provavelmente, resulta de efeito direto da testosterona no hipotálamo, reduzindo a secreção de GnRH. Esse efeito, por sua vez, produz redução correspondente na secreção de LH e de FSH pela hipófise anterior, e a redução no LH diminui a secreção de testosterona pelos testículos. Assim, sempre que a secreção de testosterona fica muito elevada, esse efeito automático de *feedback* negativo, operando por meio do hipotálamo e da hipófise anterior, reduz a secreção de testosterona para os níveis de funcionamento desejados. Ao contrário, pequenas quantidades de testosterona induzem o hipotálamo a secretar grande quantidade de GnRH, com o correspondente aumento da secreção de LH e FSH pela hipófise anterior e o consequente aumento da secreção testicular de testosterona.

Regulação da Espermatogênese pelo Hormônio Foliculoestimulante e pela Testosterona

O FSH liga-se aos receptores específicos associados às células de Sertoli nos túbulos seminíferos. Isso faz com que essas células cresçam e secretem várias substâncias espermatogênicas. Simultaneamente, a testosterona (e a di-hidrotestosterona) que se difunde das células de Leydig nos espaços intersticiais para os túbulos seminíferos também tem efeito trófico intenso na espermatogênese. Assim, para iniciar a espermatogênese, é necessário tanto o FSH quanto a testosterona.

Papel da Inibina no Controle da Atividade dos Túbulos Seminíferos por Feedback Negativo. Quando os túbulos seminíferos deixam de produzir espermatozoides, a secreção de FSH pela hipófise anterior aumenta acentuadamente. Inversamente, quando a espermatogênese ocorre muito rapidamente, a secreção de FSH pela hipófise diminui. Acredita-se que a causa desse efeito de *feedback* negativo na hipófise anterior seja a secreção de outro hormônio pelas células de Sertoli, chamado *inibina* (Figura 81-10). Esse hormônio tem efeito inibidor direto intenso na hipófise anterior.

A inibina é uma glicoproteína, como o LH e o FSH, com peso molecular entre 10.000 e 30.000. Foi isolada das células de Sertoli em cultura. Seu potente efeito de *feedback* inibitório na hipófise anterior fornece importante mecanismo de *feedback* negativo para o controle da espermatogênese, operando simultaneamente, e em paralelo, ao mecanismo de *feedback* negativo, para o controle da

secreção de testosterona.

A Gonadotropina Coriônica Humana, Secretada pela Placenta durante a Gravidez, Estimula a Secreção de Testosterona pelos Testículos Fetais

Durante a gravidez, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* (hCG) é secretado pela placenta e circula na mãe e no feto. Esse hormônio tem quase os mesmos efeitos que o LH nos órgãos sexuais.

Durante a gravidez, se o feto for do sexo masculino, a hCG da placenta faz com que os testículos do feto secretem testosterona. Essa testosterona é crítica para promover a formação dos órgãos sexuais masculinos, como mostrado anteriormente. Discutiremos a hCG e suas funções durante a gravidez, em mais detalhe, no Capítulo 83.

Puberdade e Regulação de seu Início

O início da puberdade tem sido um mistério. Mas atualmente sabe-se que, *durante a infância, o hipotálamo não secreta quantidades significativas de GnRH*. Uma das razões para isso é que, durante a infância, a pequena secreção de qualquer hormônio esteroide exerce efeito inibitório intenso na secreção hipotalâmica de GnRH. Também, por motivos ainda não compreendidos na época da puberdade, a secreção de GnRH hipotalâmico supera a inibição infantil, iniciando a vida sexual adulta.

Vida Sexual Masculina Adulta e Climatério Masculino. Após a puberdade, os hormônios gonadotrópicos são produzidos pela hipófise masculina pelo restante da vida, e, pelo menos, alguma espermatogênese geralmente continua até a morte. No entanto, a maioria dos homens começa a exibir, lentamente, redução das funções sexuais em torno dos 50 a 60 anos. Existe uma variação considerável nesse declínio, e alguns homens mantêm a virilidade após os 80 ou 90 anos.

Esse declínio gradual na função sexual está relacionado, em parte, com a redução da secreção de testosterona, como mostrado na Figura 81-9. A redução da função sexual masculina é chamada *climatério masculino*. Ocasionalmente, o climatério masculino está associado aos sintomas de ondas de calor, sufocação e distúrbios psíquicos, semelhantes aos que ocorrem na menopausa feminina. Esses sintomas podem ser abolidos pela administração de testosterona, androgênios sintéticos ou mesmo de estrogênios, que são usados para o tratamento dos sintomas da menopausa na mulher.

Anormalidades da Função Sexual Masculina

A Próstata e suas Anormalidades

A próstata permanece relativamente pequena na infância e começa a crescer na puberdade, sob estímulo da testosterona. Essa glândula atinge tamanho quase estacionário em torno dos 20 anos de idade e permanece assim até, aproximadamente, os 50 anos. Nessa época, em alguns homens ela começa a regredir, paralelamente à redução da produção de testosterona pelos testículos.

O fibroadenoma prostático benigno frequentemente se desenvolve na próstata de muitos homens idosos e pode causar obstrução urinária. Essa hipertrofia não é causada pela testosterona, mas, sim, pelo crescimento anormal do tecido prostático.

O câncer da próstata é problema diferente e responde por, aproximadamente, 2% a 3% de todas as mortes masculinas. Se ocorre câncer da próstata, as células cancerosas são estimuladas, em geral, a crescer mais rapidamente pela testosterona e são inibidas pela remoção de ambos os testículos, de modo que a testosterona não pode ser formada. O câncer prostático, na maior parte das vezes, pode ser inibido pela administração de estrogênios. Mesmo alguns pacientes com câncer prostático, com metástase em quase todos os ossos do corpo, podem ser tratados com sucesso, durante poucos meses a anos, pela remoção dos testículos, pelo tratamento com estrogênio ou por ambos; após o início desse tratamento, as metástases frequentemente diminuem de tamanho, e os ossos curam-se parcialmente. Esse tratamento não detém o câncer, mas o torna mais lento e, algumas vezes, diminui muito a dor óssea grave.

Hipogonadismo no Homem

Quando os testículos de feto do sexo masculino não são funcionais durante a vida fetal, nenhuma das características sexuais masculinas se desenvolve no feto. Em vez disso, órgãos femininos são formados. Isso ocorre porque a característica genética básica do feto, ou masculino ou feminino, é a formação de órgãos sexuais femininos, no caso de não haver hormônios sexuais. No entanto, em presença de testosterona, a formação de órgãos sexuais femininos é suprimida e, em vez destes, são formados órgãos sexuais masculinos.

Quando o menino perde seus testículos antes da puberdade, o resultado é o estado de eunuquismo, em que ele continua a ter órgãos sexuais infantis e outras características sexuais infantis, por toda a vida. A altura de um eunuco adulto é ligeiramente maior do que a de um homem normal, porque as epífises ósseas demoram a se unir, embora os ossos sejam mais finos e os músculos sejam consideravelmente mais fracos do que os de um homem normal. A voz é infantil, não ocorre perda de cabelos na cabeça, e não ocorre a distribuição normal de pelos no rosto e por todo o corpo.

Quando o homem é castrado após a puberdade, algumas de suas características sexuais secundárias masculinas revertem para as de uma criança, e outras permanecem com características masculinas adultas. Os órgãos sexuais regridem ligeiramente em tamanho, mas não para o estado infantil, e a voz regride ligeiramente de sua qualidade grave. Contudo, há perda da produção masculina de cabelos, perda dos ossos espessos masculinos e perda da musculatura masculina viril.

Também a castração do homem adulto faz com que os desejos sexuais fiquem diminuídos, mas não perdidos, uma vez que as atividades sexuais já tinham sido praticadas previamente. A ereção ainda pode ocorrer como antes, embora com menos facilidade, mas a ejaculação raramente ocorre, principalmente porque os órgãos que formam o sêmen se degeneram e ocorre perda do desejo psíquico induzido pela testosterona.

Alguns casos de hipogonadismo são provocados por incapacidade genética do hipotálamo de secretar quantidades normais de GnRH. Esse distúrbio, geralmente, está associado à anormalidade simultânea do centro da fome no hipotálamo, fazendo com que a pessoa coma excessivamente. Consequentemente, a obesidade ocorre com o eunuquismo. Um paciente com essa condição é mostrado na Figura 81-11; a condição é chamada *síndrome adiposogenital, síndrome de Fröhlich* ou *eunuquismo hipotalâmico*.

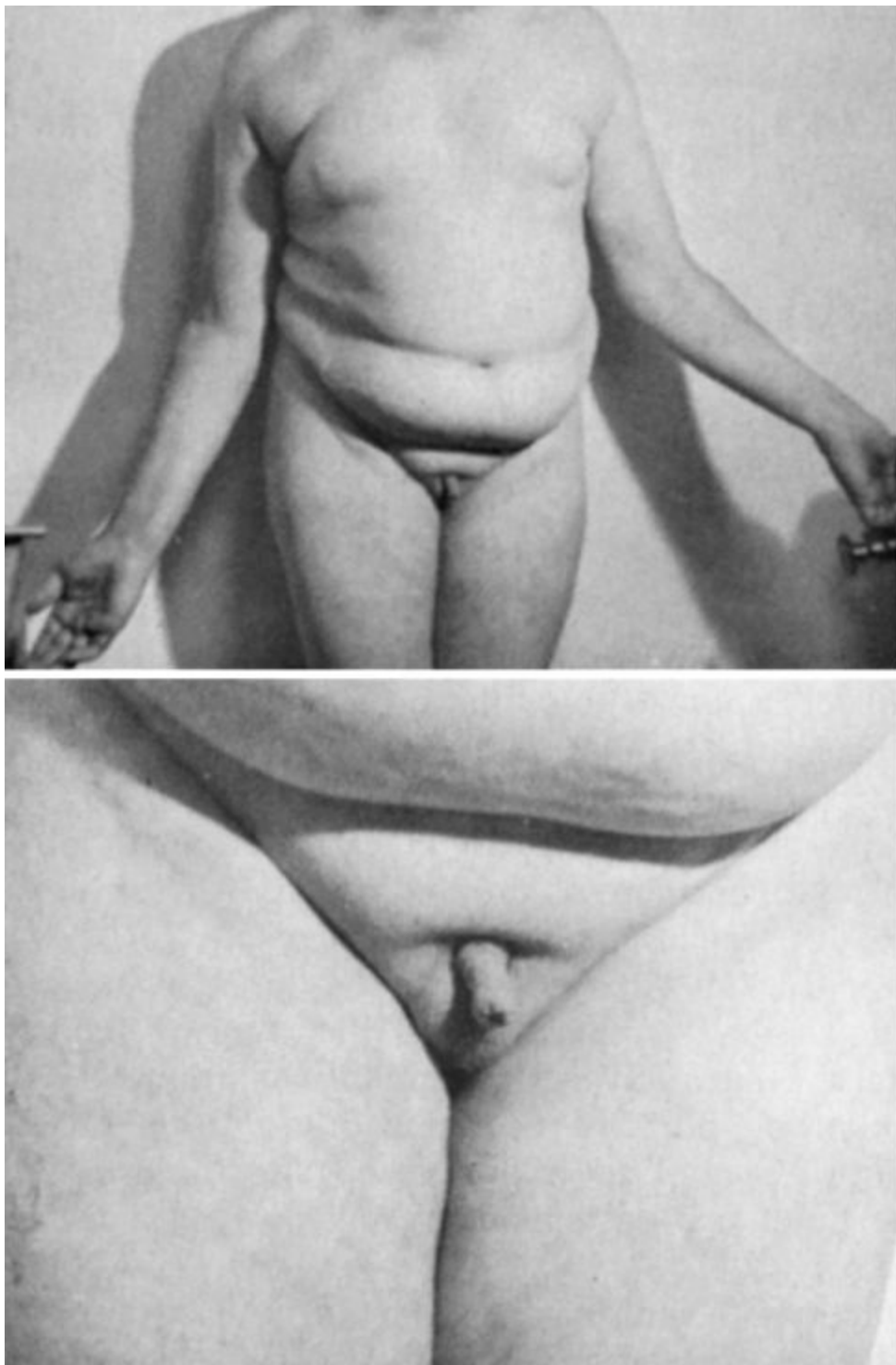



Figura 81-11. Síndrome adiposogenital em um adolescente do sexo masculino. Note a obesidade e os órgãos sexuais infantis. *(Cortesia do Dr. Leonard Posey.)*

Tumores Testiculares e Hipergonadismo no Homem

Os *tumores das células intersticiais de Leydig* raramente se desenvolvem nos testículos. Esses tumores produzem até 100 vezes a quantidade normal de testosterona. Quando tais tumores se desenvolvem nas crianças jovens, eles causam o crescimento rápido dos músculos e dos ossos, mas também causam a união precoce das epífises, de modo que o tamanho do adulto é realmente muito menor do que poderia ter sido atingido em condições normais. Tais tumores das células intersticiais também provocam o desenvolvimento excessivo dos órgãos sexuais masculinos, dos músculos esqueléticos e de outras características sexuais masculinas. No homem adulto, os tumores pequenos das células intersticiais são difíceis de diagnosticar porque os aspectos masculinos já estão presentes.

Muito mais comuns dos que os tumores das células intersticiais de Leydig são os tumores do epitélio

germinativo. Uma vez que as células germinativas são capazes de se diferenciar de quase todos os tipos de célula, muitos desses tumores contêm tecidos múltiplos, tais como tecido placentário, cabelo, dente, osso, pele e outros, todos encontrados juntos na mesma massa tumoral, chamada *teratoma*. Geralmente, esses tumores secretam poucos hormônios, mas se uma quantidade significativa de tecido placentário se desenvolve no tumor, ele pode secretar grande quantidade de hCG com funções semelhantes às do LH. Hormônios estrogênicos também são secretados algumas vezes por esses tumores e causam a condição chamada *ginecomastia* (crescimento excessivo das mamas).

Disfunção Erétil no Homem

A disfunção erétil, também chamada "impotência", é caracterizada pela incapacidade do homem de desenvolver ou manter uma *ereção* de rigidez suficiente para relação sexual satisfatória. Problemas neurológicos, como trauma nos nervos parassimpáticos devido à cirurgia de próstata, níveis deficientes de testosterona e alguns *fármacos* (p. ex., *nicotina*, *álcool* e *antidepressivos*), podem também contribuir para a disfunção erétil.

Em homens com idade acima dos 40, a disfunção erétil é mais frequentemente causada por distúrbio vascular adjacente. Como discutido anteriormente, o fluxo sanguíneo adequado e a formação de óxido nítrico são essenciais para a ereção peniana. Distúrbios vasculares, que podem ocorrer como resultado de *hipertensão*, *diabetes* e *aterosclerose* não controlados, reduzem a capacidade de dilatação dos vasos sanguíneos do corpo, incluindo os no pênis. Parte dessa vasodilatação comprometida é devido ao decréscimo da liberação de óxido nítrico.

A disfunção erétil causada por distúrbios vasculares pode frequentemente ser tratada com sucesso com *inibidores da fosfodiesterase 5* (*PDE-5*), tais como sildenafil (Viagra®), vardenafil (Levitra®) ou tadalafil (Cialis®). Esses fármacos aumentam os níveis de GMPc no tecido erétil pela inibição da enzima *fosfodiesterase 5*, que rapidamente degrada o GMPc. Assim, pela inibição da degradação de GMPc, os inibidores de PDE-5 melhoram e prolongam o efeito de GMPc de causar a ereção.

A Função da Glândula Pineal no Controle da Fertilidade Sazonal em Alguns Animais

Desde o conhecimento da existência da glândula pineal, várias funções foram atribuídas a ela, como (1) aumentar a sexualidade; (2) prevenir infecções; (3) promover o sono; (4) aumentar a disposição; e (5) aumentar a longevidade (até 10% a 25%). Sabe-se da anatomia comparada que a glândula pineal é um órgão vestigial remanescente do que foi um terceiro olho em alguns animais inferiores, localizado no alto da parte posterior da cabeça. Muitos fisiologistas estão satisfeitos com a ideia de que essa glândula é remanescente não funcional, mas outros têm afirmado que ela tem papéis importantes no controle da atividade sexual e da reprodução.

Atualmente, após anos de pesquisa, parece que a glândula pineal, de fato, tem papel regulador na função sexual e reprodutiva. Em animais que se reproduzem em certas estações do ano e nos quais a glândula pineal foi removida ou os circuitos neurais que inervam a glândula foram seccionados, os períodos normais de fertilidade sazonal são perdidos. Para esses animais, tal fertilidade sazonal é importante, por possibilitar que o nascimento da prole ocorra em determinada época do ano, geralmente na primavera ou no começo do verão, quando a sobrevivência é mais provável. O mecanismo desse efeito não é totalmente compreendido, mas parece ser o seguinte.

Primeiro, a glândula pineal é controlada pela quantidade de luz ou "padrão temporal" da luz percebida pelos olhos a cada dia. Por exemplo, no hamster, mais de 13 horas de *escuridão* por dia ativam a glândula pineal, enquanto duração menor do que 13 horas de escuridão deixa de ativá-la, com equilíbrio crítico entre ativação e não ativação. A via neural envolve a passagem dos sinais luminosos dos olhos para o núcleo supraquiasmático do hipotálamo e deste para a glândula pineal, ativando a secreção pineal.

Segundo, a glândula pineal secreta a *melatonina* e muitas outras substâncias semelhantes. Tanto a melatonina quanto essas outras substâncias passam por meio da circulação sanguínea ou do líquido do terceiro ventrículo

para a hipófise anterior, *reduzindo* a secreção do hormônio gonadotrópico.

Assim, na presença de secreção da glândula pineal, a secreção do hormônio gonadotrópico é suprimida em algumas espécies de animais, e as gônadas ficam inibidas e mesmo parcialmente involuídas. Isso é o que provavelmente ocorre nos primeiros meses de inverno quando a duração do escuro está aumentando. Contudo, após quatro meses de disfunção, a secreção do hormônio gonadotrópico supera o efeito inibitório da glândula pineal, e as gônadas voltam a ficar funcionais novamente, prontas para a plena atividade da época da primavera.

Mas a glândula pineal tem função semelhante no controle da reprodução em humanos? A resposta a essa questão é desconhecida. Entretanto, frequentemente ocorrem tumores na região da glândula pineal. Alguns desses tumores secretam quantidades excessivas de hormônios da pineal, enquanto outros são tumores dos tecidos adjacentes e pressionam a glândula pineal, destruindo-a. Ambos os tipos de tumores estão associados frequentemente ao hipogonadismo ou ao hipergonadismo. Assim, talvez a glândula pineal tenha algum papel no controle do impulso sexual e na reprodução em humanos.

Bibliografia

Barakat B, Itman C, Mendis SH, Loveland KL: Activins and inhibins in mammalian testis development: new models, new insights. Mol Cell Endocrinol 359:66, 2012.

Basaria S: Reproductive aging in men. Endocrinol Metab Clin North Am 42:255, 2013.

Basaria S: Male hypogonadism. Lancet 383:1250, 2014.

Darszon A, Nishigaki T, Beltran C, Treviño CL: Calcium channels in the development, maturation, and function of spermatozoa. Physiol Rev 91:1305, 2011.

Feng CW, Bowles J, Koopman P: Control of mammalian germ cell entry into meiosis. Mol Cell Endocrinol 382:488, 2014.

Groth KA, Skakkebæk A, Høst C, et al: Clinical review: Klinefelter syndrome—a clinical update. J Clin Endocrinol Metab 98:20, 2013.

Guerrero-Bosagna C, Skinner MK: Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of male infertility. Curr Opin Genet Dev 26C:79, 2014.

Kovac JR, Pan MM, Lipshultz LI, Lamb DJ: Current state of practice regarding testosterone supplementation therapy in men with prostate cancer. Steroids 89C:27, 2014.

Lasker GF, Pankey EA, Kadowitz PJ: Modulation of soluble guanylate cyclase for the treatment of erectile dysfunction. Physiology (Bethesda) 28:262, 2013.

Matzuk M, Lamb D: The biology of infertility: research advances and clinical challenges. Nature Medicine 14:1197, 2008.

Oatley JM, Brinster RL: The germline stem cell niche unit in mammalian testes. Physiol Rev 92:577, 2012.

Plant TM, Marshall GR: The functional significance of FSH in spermatogenesis and the control of its secretion in male primates. Endocr Rev 22:764, 2001.

Shamloul R, Ghanem H: Erectile dysfunction. Lancet 381:153, 2013.

Svingen T, Koopman P: Building the mammalian testis: origins, differentiation, and assembly of the component cell populations. Genes Dev 27:2409, 2013.

Wilhelm D, Palmer S, Koopman P: Sex determination and gonadal development in mammals. Physiol Rev 87:1, 2007.

CAPÍTULO 82

Fisiologia Feminina Antes da Gravidez e Hormônios Femininos

As funções reprodutivas femininas podem ser divididas em duas fases principais: (1) a preparação do corpo da mulher para a concepção e a gravidez; e (2) o período da gravidez em si. Este Capítulo trata da preparação do corpo feminino para a gravidez, e o Capítulo 83 apresentará a fisiologia da gravidez e do parto.

ANATOMIA FISIOLÓGICA DOS ÓRGÃOS SEXUAIS FEMININOS

As **Figuras** 82-1 e 82-2 mostram os principais órgãos do aparelho reprodutor feminino humano, incluindo os *ovários*, as *trompas de Falópio* (também denominadas *tubas uterinas*), o *útero* e a *vagina*. A reprodução começa com o desenvolvimento dos óvulos nos ovários. No meio de cada ciclo sexual mensal, um só óvulo é expelido do folículo ovariano para a cavidade abdominal próxima das aberturas fimbriadas das duas trompas de Falópio. Esse óvulo, então, cursa por uma das trompas de Falópio até o útero; se tiver sido fertilizado por espermatozoide, o óvulo implanta-se no útero, onde se desenvolve no feto, na placenta e nas membranas fetais e, por fim, em um bebê.

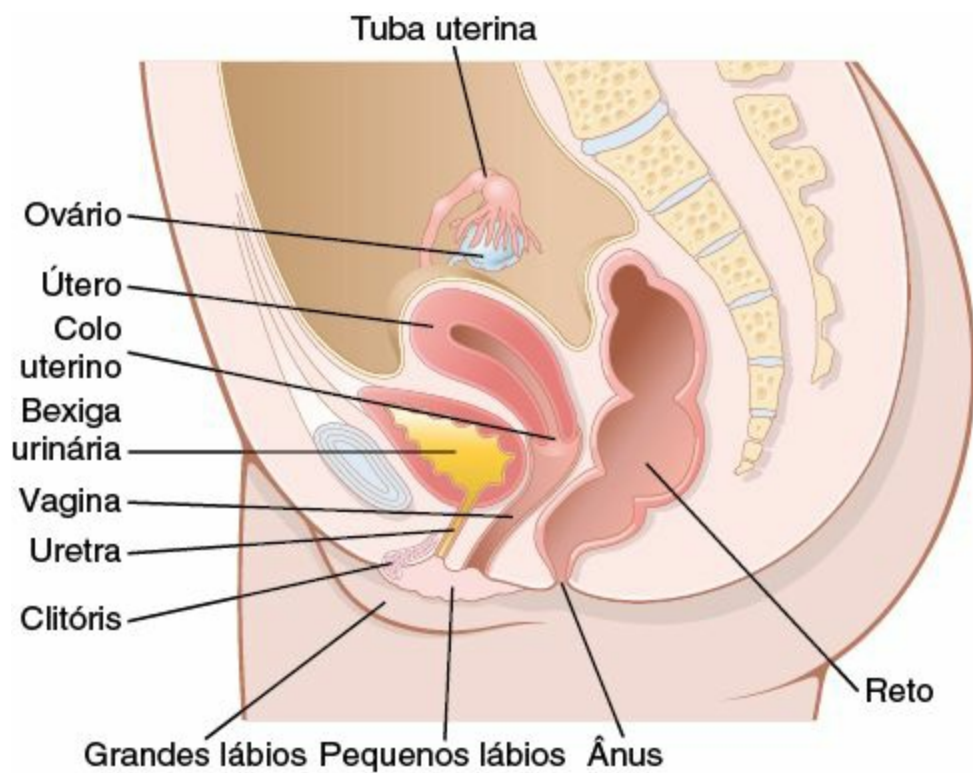



Figura 82-1. Órgãos reprodutores femininos.

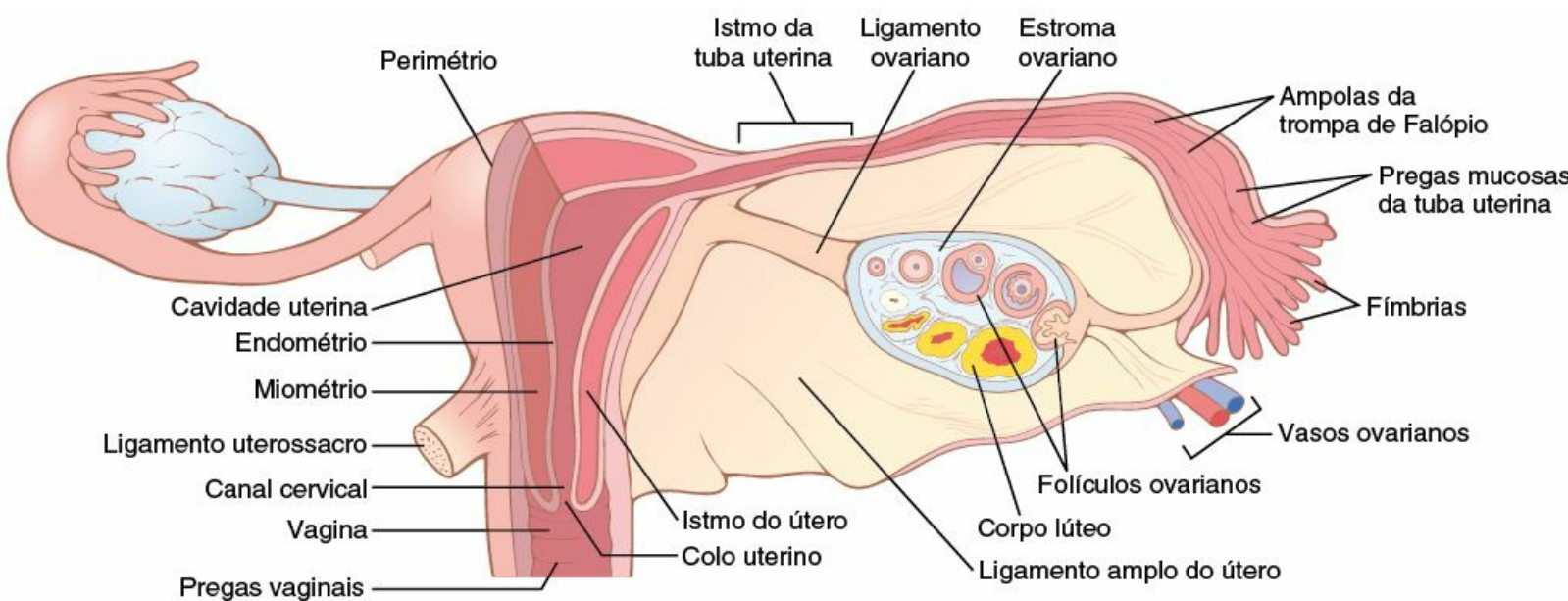



Figura 82-2. Estruturas internas do útero, ovário e de uma tuba uterina.

OOGÊNESE E DESENVOLVIMENTO FOLICULAR NOS OVÁRIOS

Um ovo em desenvolvimento *(oócito)* diferencia-se em um óvulo maduro *(óvulo)* através de uma série de etapas, chamada *oogênese* (Figura 82-3). Durante o desenvolvimento embrionário inicial, as *células germinativas primordiais* da endoderme dorsal do saco vitelino migram, ao longo do mesentério do intestino posterior, para a superfície externa do ovário, que é revestida de um *epitélio germinal,* embriologicamente derivado do epitélio das cristas germinais. Durante essa migração, as células germinativas dividem-se repetidamente. Quando as células germinativas primordiais atingem

o epitélio germinativo, elas migram para o interior da substância do córtex ovariano, convertendo-se em *ovogônias* ou *oócitos primordiais*.

Em seguida, cada óvulo primordial reúne em torno de si uma camada de células fusiformes do *estroma* ovariano (o tecido de suporte do ovário), fazendo com que adquiram características epitelioides; são, então, as chamadas *células da granulosa*. O óvulo circundado por camada única de células da granulosa é denominado *folículo primordial*. Nesse estágio, o óvulo é ainda imaturo, e é preciso que ocorram mais duas divisões celulares, antes que ele possa ser fertilizado por um espermatozoide. Nesse ponto, o óvulo é denominado *oócito primário*.

As oogônias no ovário embrionário completam a replicação mitótica e a primeira fase da meiose no quinto mês de desenvolvimento fetal. Em seguida, a mitose das células germinativas cessa, e não se formam oócitos adicionais. No nascimento, o ovário contém cerca de 1 a 2 milhões de oócitos primários.

A primeira divisão meiótica do oócito ocorre após a puberdade. Cada oócito é dividido em duas células, um óvulo grande *(oócito secundário)* e um primeiro *corpo polar* de pequenas dimensões. Cada uma dessas células contém 23 cromossomos duplicados. O primeiro corpo polar pode sofrer, ou não, uma segunda divisão meiótica e depois se desintegra. O óvulo é submetido a uma segunda divisão meiótica e, após a separação das cromátides irmãs, ocorre uma pausa na meiose. Se o óvulo for fertilizado, ocorre o estágio final da meiose, e as cromátides irmãs do óvulo convertem-se em células separadas.

Quando o ovário libera um óvulo *(ovulação)* e, se este for fecundado, ocorre a meiose final. A metade das cromátides irmãs permanece no óvulo fertilizado, e a outra metade é liberada em um segundo corpo polar, que, em seguida, se decompõe.

Na puberdade, permanecem apenas 300 mil oócitos nos ovários, e só uma pequena porcentagem deles atinge a maturidade. Os milhares de oócitos que não amaduram degeneram. Durante todos os anos reprodutivos da vida adulta, por volta dos 13 aos 46 anos de idade, apenas 400 a 500 folículos primordiais se desenvolvem o bastante para expelir seus óvulos — um por mês; o restante degenera (tornam-se *atrésicos*). Ao fim da capacidade reprodutora (na *menopausa*), somente uns poucos folículos primordiais permanecem nos ovários, e mesmo esses folículos se degeneram em pouco tempo.

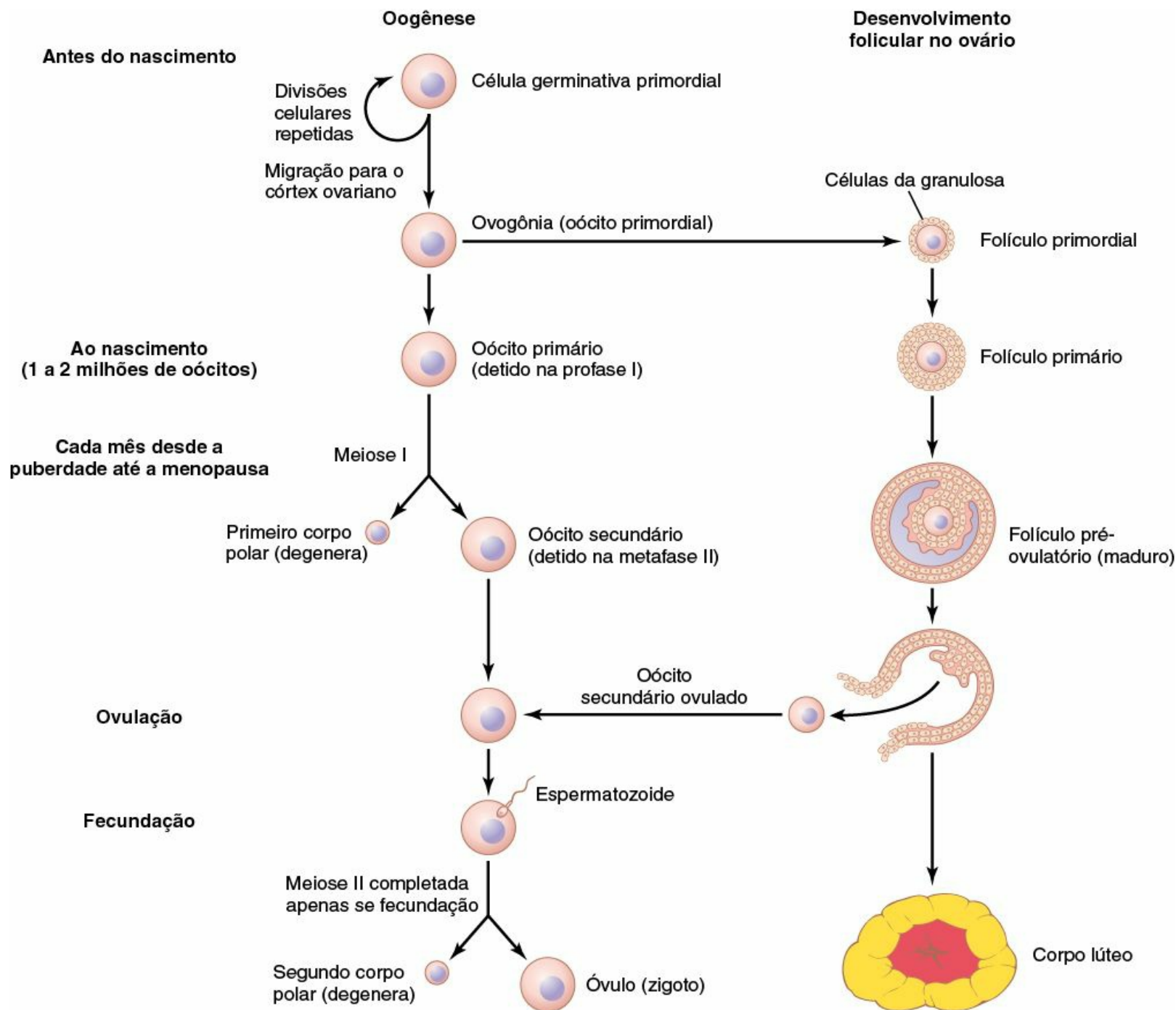



Figura 82-3. Oogênese e desenvolvimento dos folículos.

SISTEMA HORMONAL FEMININO

O sistema hormonal feminino, assim como o masculino, consiste em três hierarquias de hormônio, a saber:

1. O hormônio de liberação hipotalâmica, chamado *hormônio liberador de gonadotropina* (GnRH).
2. Os hormônios sexuais hipofisários anteriores, o *hormônio foliculoestimulante* (FSH) e o *hormônio luteinizante* (LH), ambos secretados em resposta à liberação de GnRH do hipotálamo.
3. Os hormônios ovarianos, *estrogênio* e *progesterona,* que são secretados pelos ovários, em resposta aos dois hormônios sexuais femininos da hipófise anterior.

Esses diversos hormônios são secretados com intensidades drasticamente distintas, durante as diferentes partes do ciclo sexual feminino mensal. A Figura 82-4 mostra as concentrações aproximadas nas variações dos hormônios gonadotrópicos hipofisários anteriores FSH e LH (as duas curvas inferiores) e dos hormônios ovarianos estradiol (estrogênio) e progesterona (as duas curvas superiores).

A quantidade de GnRH liberada pelo hipotálamo aumenta e diminui de modo bem menos drástico durante o ciclo sexual mensal. Esse hormônio é secretado em pulsos curtos, em média uma vez a cada 90 minutos, como ocorre nos homens.

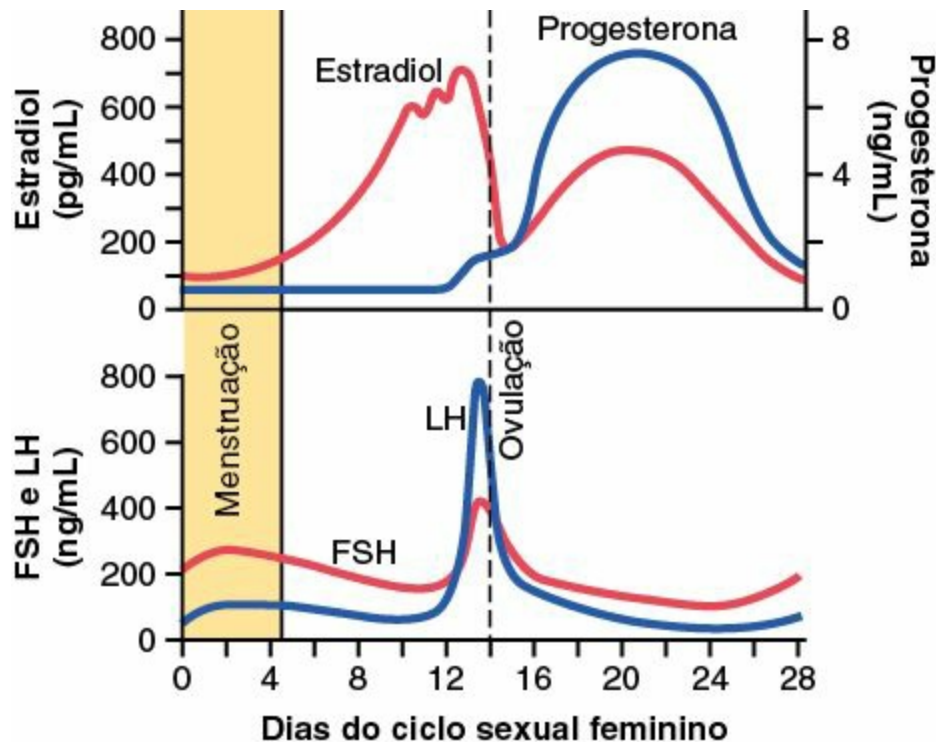



Figura 82-4. Concentrações plasmáticas aproximadas de gonadotropinas e hormônios ovarianos durante o ciclo sexual feminino normal. FSH, hormônio foliculoestimulante; LH, hormônio luteinizante.

CICLO OVARIANO MENSAL; FUNÇÃO DOS HORMÔNIOS GONADOTRÓPICOS

Os anos reprodutivos normais da mulher se caracterizam por variações rítmicas mensais da secreção dos hormônios femininos e correspondem a alterações nos ovários e outros órgãos sexuais. Esse padrão rítmico é denominado *ciclo sexual mensal feminino* (ou, menos precisamente, *ciclo menstrual*). O ciclo dura, em média, 28 dias. Pode ser curto como 20 dias ou longo como 45 dias em algumas mulheres, embora o ciclo de duração anormal esteja, com frequência, associado à menor fertilidade.

Existem dois resultados significativos do ciclo sexual feminino. Primeiro, apenas um *só* óvulo costuma ser liberado dos ovários a cada mês, de maneira que geralmente apenas um só feto, por vez,

começará a crescer. Em segundo lugar, o endométrio uterino é preparado, com antecedência, para a implantação do óvulo fertilizado, em momento determinado do mês.

HORMÔNIOS GONADOTRÓPICOS E SEUS EFEITOS NOS OVÁRIOS

As mudanças ovarianas que ocorrem durante o ciclo sexual dependem inteiramente dos hormônios gonadotrópicos *FSH* e *LH*, que são secretados pela hipófise anterior. O FSH e o LH são pequenas glicoproteínas, com pesos moleculares em torno de 30.000. Na ausência desses hormônios, os ovários permanecem inativos, como ocorre durante toda a infância, quando quase nenhum hormônio gonadotrópico é secretado. Entre os 9 e os 12 anos de idade, a hipófise começa a secretar progressivamente mais FSH e LH, levando ao início de ciclos sexuais mensais normais, que começam entre 11 e 15 anos de idade. Esse período de mudança é denominado *puberdade,* e o primeiro ciclo menstrual é denominado *menarca*. Durante cada mês do ciclo sexual feminino, ocorre aumento e diminuição cíclicos, tanto de FSH quanto de LH, como mostrado na parte inferior da Figura 82-4. Essas variações cíclicas acarretam alterações ovarianas cíclicas, que explicaremos nas seções a seguir.

O FSH e o LH estimulam suas células-alvo ovarianas ao se combinarem aos receptores muito específicos de FSH e LH, nas membranas das células-alvo ovarianas. Os receptores ativados, por sua vez, aumentam a secreção das células e, em geral, também o crescimento e a proliferação das células. Quase todos esses efeitos estimuladores resultam da *ativação do sistema do segundo mensageiro do monofosfato de adenosina cíclico*, no citoplasma celular, levando à formação da *proteína cinase* e múltiplas *fosforilações de enzimas-chave* que estimulam a síntese dos hormônios sexuais, conforme explicado no Capítulo 75.

CRESCIMENTO DO FOLÍCULO OVARIANO — FASE “FOLICULAR” DO CICLO OVARIANO

A Figura 82-5 mostra os estágios progressivos do crescimento folicular nos ovários. Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada óvulo é circundado por uma camada única de células da granulosa; o óvulo, com esse revestimento de células da granulosa, é denominado *folículo primordial*, como mostrado na figura. Durante toda a infância, acredita-se que as células da granulosa ofereçam nutrição ao óvulo e secretem um *fator inibidor da maturação do oócito* que mantém o óvulo parado em seu estado primordial, no estágio de prófase da divisão meiótica. Em seguida, depois da puberdade, quando FSH e LH da hipófise anterior começam a ser secretados em quantidades significativas, os ovários, em conjunto com alguns dos folículos em seu interior, começam a crescer.

O primeiro estágio de crescimento folicular é o aumento moderado do próprio óvulo, cujo diâmetro

aumenta de duas a três vezes. Em seguida, ocorre, em alguns folículos, o desenvolvimento de outras camadas das células da granulosa. Esses folículos são chamados *folículos primários*.

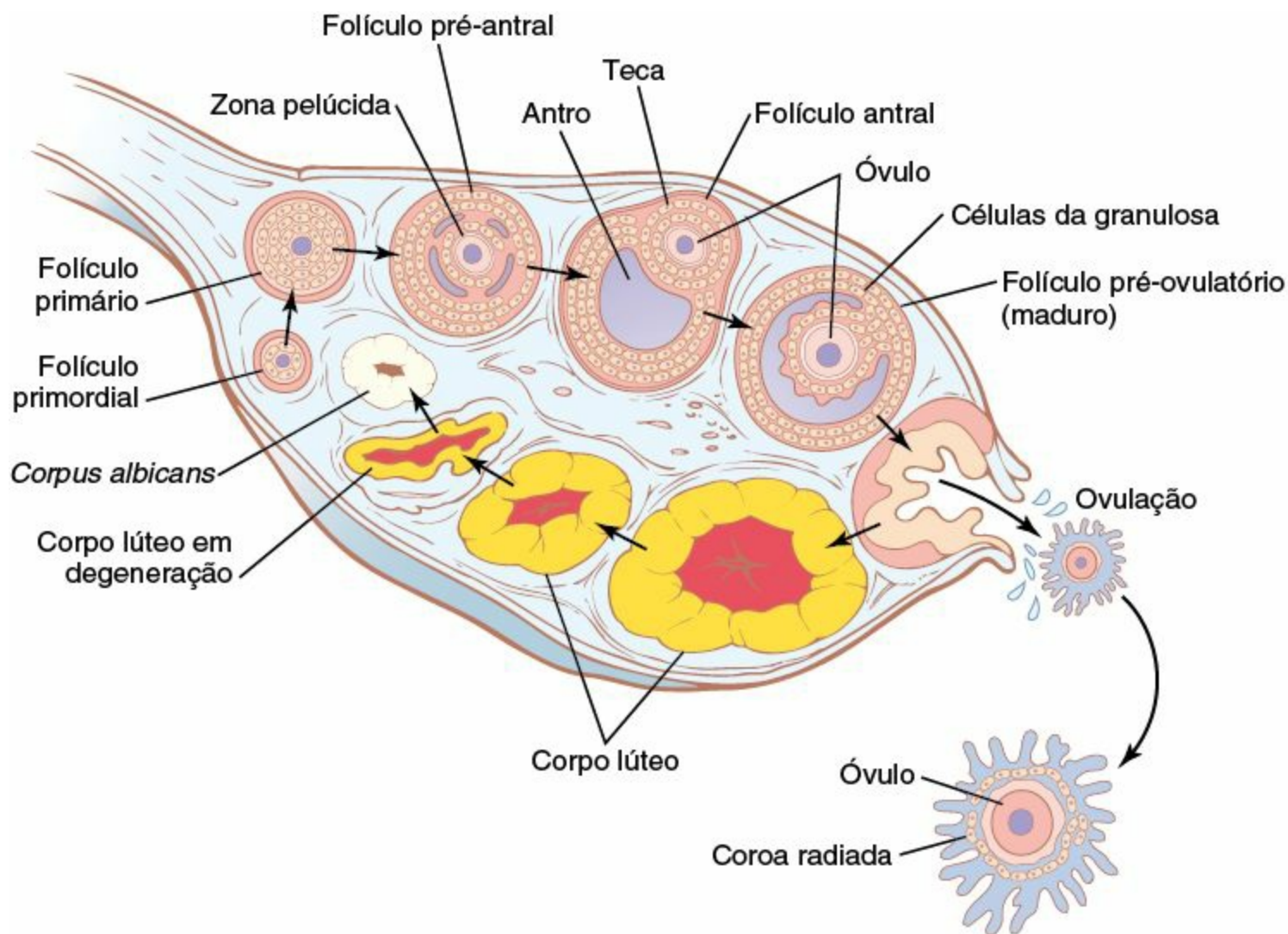



Figura 82-5. Estágios do crescimento folicular no ovário, mostrando também a formação do corpo lúteo.

Desenvolvimento de Folículos Antrais e Vesiculares. Durante os primeiros dias de cada ciclo sexual mensal feminino, as concentrações de FSH e LH, secretados pela hipófise anterior, aumentam de leve a moderadamente, e o aumento do FSH é ligeiramente maior do que o de LH e o precede em alguns dias. Esses hormônios, especialmente FSH, causam o crescimento acelerado de 6 a 12 folículos primários por mês. O efeito inicial é a rápida proliferação das células da granulosa, levando ao aparecimento de muitas outras camadas dessas células. Além disso, as células fusiformes, derivadas do interstício ovariano, agrupam-se em diversas camadas por fora das células da granulosa, levando ao aparecimento de uma segunda massa de células, denominadas *teca*, que se dividem em duas camadas. Na *teca interna*, as células adquirem características epitelioides semelhantes às das células da granulosa e desenvolvem a capacidade de secretar mais hormônios sexuais esteroides (estrogênio e progesterona). A camada externa, a *teca externa,* se desenvolve, formando a cápsula de tecido conjuntivo muito vascular, que passa a ser a cápsula do folículo em

desenvolvimento.

Depois da fase proliferativa inicial do crescimento, que dura alguns dias, a massa de células da granulosa secreta o *líquido folicular* que contém concentração elevada de estrogênio, um dos hormônios sexuais femininos mais importantes (a ser discutido adiante). O acúmulo desse líquido ocasiona o aparecimento de *antro* dentro da massa de células da granulosa, como mostrado na Figura 82-5.

O crescimento inicial do folículo primário até o estágio antral só é estimulado, principalmente, por FSH. Então, há crescimento muito acelerado, levando a folículos ainda maiores, denominados *folículos vesiculares*. Esse crescimento acelerado é causado pelos seguintes fatores:

1. O estrogênio é secretado no folículo e faz com que as células da granulosa formem quantidades cada vez maiores de receptores de FSH, o que provoca um efeito de *feedback* positivo, já que torna as células da granulosa ainda mais sensíveis ao FSH.
2. O FSH hipofisário e os estrogênios se combinam para promover receptores de LH nas células originais da granulosa, permitindo, assim, que ocorra a estimulação pelo LH, além da estimulação do FSH, e provocando aumento ainda mais rápido da secreção folicular.
3. A elevada quantidade de estrogênio na secreção folicular mais a grande quantidade de LH da hipófise anterior agem em conjunto, causando a proliferação das células tecais foliculares e aumentando também a sua secreção.

Quando os folículos antrais começam a crescer, seu crescimento se dá de modo quase explosivo. O próprio diâmetro do óvulo aumenta também em mais de três a quatro vezes, representando elevação total do diâmetro do óvulo de até 10 vezes, ou aumento de sua massa da ordem de 1.000 vezes. Enquanto o folículo aumenta, o óvulo permanece incrustado na massa de células da granulosa localizada em um polo do folículo.

Apenas um Folículo Amadurece Completamente por Mês e os Restantes Sofrem Atresia. Após uma semana ou mais de crescimento — mas antes de ocorrer a ovulação —, um dos folículos começa a crescer mais do que os outros, e os outros 5 a 11 folículos em desenvolvimento involuem (processo denominado *atresia*); então, diz-se que esses folículos ficam *atrésicos*.

A causa da atresia não é conhecida, mas já foi sugerida a seguinte hipótese: as grandes quantidades de estrogênio do folículo em crescimento mais rápido agem no hipotálamo, deprimindo a secreção mais intensa de FSH pela hipófise anterior, bloqueando, dessa forma, o crescimento posterior dos folículos menos bem desenvolvidos. Sendo assim, o folículo maior continua a crescer por causa de seus efeitos de *feedback* positivo intrínsecos, enquanto todos os outros folículos param de crescer e, efetivamente, involuem.

Esse processo de atresia é importante, pois normalmente permite que apenas um dos folículos cresça o suficiente todos os meses para ovular, o que, em termos gerais, evita que mais de uma

criança se desenvolva em cada gravidez. O folículo único atinge diâmetro de 1 a 1,5 centímetro na época da ovulação, quando é denominado *folículo maduro*.

Ovulação

A ovulação na mulher que tem ciclo sexual de 28 dias se dá 14 dias depois do início da menstruação. Um pouco antes de ovular, a parede externa protuberante do folículo incha rapidamente, e a pequena área no centro da cápsula folicular, denominada *estigma,* projeta-se como um bico. Em 30 minutos ou mais, o líquido começa a vazar do folículo através do estigma, e cerca de 2 minutos depois o estigma se rompe inteiramente, permitindo que um líquido mais viscoso, que ocupava a porção central do folículo, seja lançado para fora. O líquido viscoso carrega consigo o óvulo cercado por massa de milhares de pequenas células da granulosa, denominada *coroa radiada*.

Um Pico de Hormônio Luteinizante é Necessário para a Ovulação. O LH é necessário para o crescimento folicular final e para a ovulação. Sem esse hormônio, mesmo quando grandes quantidades de FSH estão disponíveis, o folículo não progredirá ao estágio de ovulação.

Cerca de dois dias antes da ovulação (por motivos que ainda não estão totalmente entendidos, mas que serão discutidos adiante, no Capítulo), a secreção de LH pela hipófise anterior aumenta bastante, de 6 a 10 vezes e com pico em torno de 16 horas antes da ovulação. O FSH também aumenta em cerca de duas a três vezes ao mesmo tempo, e FSH e LH agem sinergicamente causando a rápida dilatação do folículo, durante os últimos dias antes da ovulação. O LH tem ainda efeito específico nas células da granulosa e tecais, convertendo-as, principalmente, em células secretoras de progesterona. Portanto, a secreção de estrogênio começa a cair cerca de um dia antes da ovulação, enquanto quantidades cada vez maiores de progesterona começam a ser secretadas.

É nesse ambiente de (1) crescimento rápido do folículo; (2) menor secreção de estrogênio após fase prolongada de sua secreção excessiva; e (3) início da secreção de progesterona que ocorre a ovulação. Sem o pico pré-ovulatório inicial de LH, a ovulação não ocorreria.

Início da Ovulação. A Figura 82-6 mostra um esquema do início da ovulação, apresentando o papel da grande quantidade de LH secretado pela hipófise anterior. Esse LH ocasiona rápida secreção dos hormônios esteroides foliculares que contêm progesterona. Dentro de algumas horas ocorrem dois eventos, ambos necessários para a ovulação:

1. A *teca externa* (*i. e.*, a cápsula do folículo) começa a liberar enzimas proteolíticas dos lisossomos, o que causa a dissolução da parede capsular do folículo e o consequente enfraquecimento da parede, resultando em mais dilatação do folículo e degeneração do estigma.
2. Simultaneamente, há um rápido crescimento de novos vasos sanguíneos na parede folicular, e, ao mesmo tempo, são secretadas prostaglandinas (hormônios locais que causam vasodilatação) nos

tecidos foliculares.

Esses dois efeitos promovem transudação de plasma para o folículo, contribuindo para sua dilatação. Por fim, a combinação da dilatação folicular e da degeneração simultânea do estigma faz com que o folículo se rompa, liberando o óvulo.

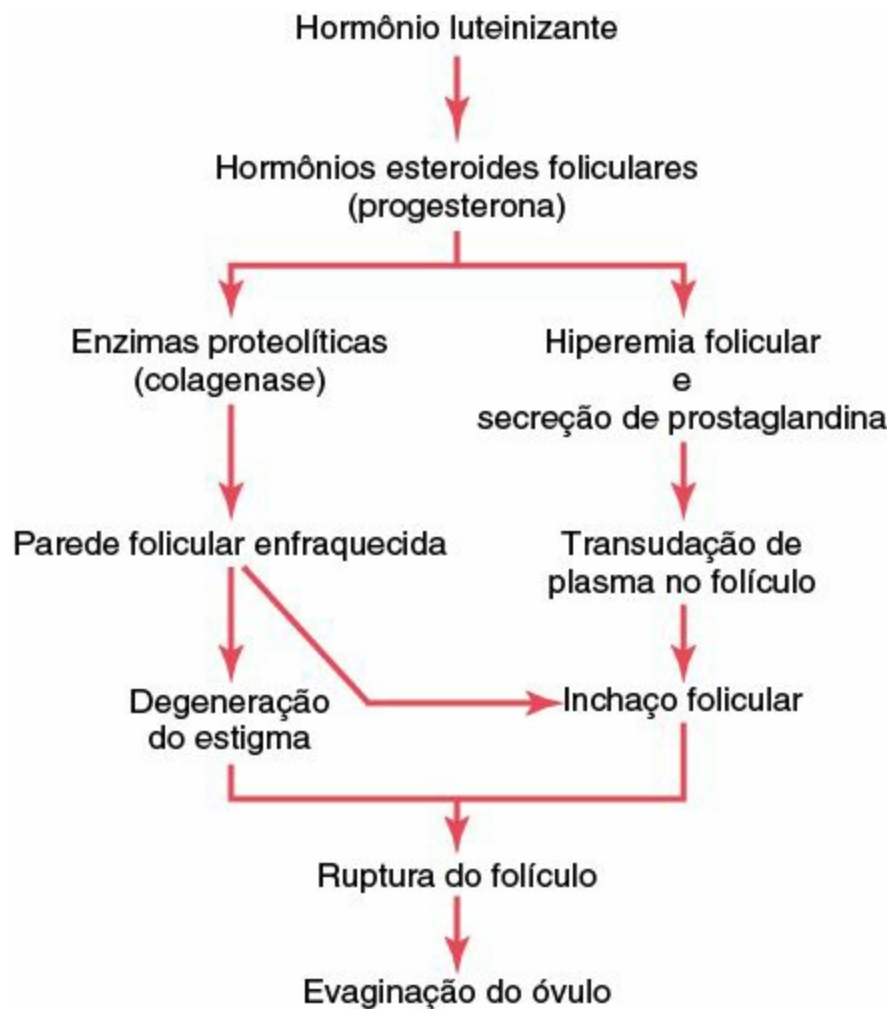



Figura 82-6. Mecanismo postulado de ovulação.

CORPO LÚTEO — FASE LÚTEA DO CICLO OVARIANO

Durante as primeiras horas depois da expulsão do óvulo do folículo, as células da granulosa e tecais internas remanescentes se transformam, rapidamente, em *células luteínicas*. Elas aumentam em diâmetro, de duas a três vezes, e ficam repletas de inclusões lipídicas que lhes dão aparência amarelada. Esse processo é chamado *luteinização*, e a massa total de células é denominada *corpo lúteo*, que é mostrado na Figura 82-5. Suprimento vascular bem desenvolvido também cresce no corpo lúteo.

As *células da granulosa* no corpo lúteo desenvolvem vastos retículos endoplasmáticos lisos intracelulares, que formam grandes quantidades dos hormônios sexuais femininos *progesterona* e *estrogênio* (com mais progesterona do que estrogênio durante a fase lútea). As *células tecais* formam, basicamente, os androgênios *androstenediona* e *testosterona*, em vez dos hormônios sexuais

femininos. Entretanto, a maioria desses hormônios também é convertida pela enzima *aromatase,* nas células da granulosa, em estrogênios, os hormônios femininos.

O corpo lúteo cresce normalmente até cerca de 1,5 centímetro em diâmetro, atingindo esse estágio de desenvolvimento 7 a 8 dias após a ovulação. Então, ele começa a involuir e, efetivamente, perde suas funções secretoras, bem como sua característica lipídica amarelada, cerca de 12 dias depois da ovulação, passando a ser o *corpus albicans,* que, durante as semanas subsequentes, é substituído por tecido conjuntivo e absorvido ao longo de meses.

Função Luteinizante do Hormônio Luteinizante. A alteração das células da granulosa e tecais internas em células luteínicas depende essencialmente do LH secretado pela hipófise anterior. Na verdade, é a função que dá nome ao LH — "luteinizante" —, significado de "amarelado". A luteinização também depende da extrusão do óvulo do folículo. Um hormônio local, ainda não caracterizado no líquido folicular, denominado *fator inibidor da luteinização*, parece controlar o processo de luteinização até depois da ovulação.

Secreção pelo Corpo Lúteo: Uma Função Adicional do Hormônio Luteinizante. O corpo lúteo é um órgão altamente secretor, produzindo grande quantidade de *progesterona* e *estrogênio*. Uma vez que o LH (principalmente o secretado durante o pico ovulatório) tenha agido nas células da granulosa e tecais, causando a luteinização, as células luteínicas recém-formadas parecem estar programadas para seguir a sequência pré-ordenada de (1) proliferação; (2) aumento; e (3) secreção seguida por (4) degeneração. Tudo isso ocorre em aproximadamente 12 dias. Veremos, na discussão sobre gravidez, no Capítulo 83, que outro hormônio com quase as mesmas propriedades do LH, a *gonadotropina coriônica* secretada pela placenta, pode agir no corpo lúteo, prolongando sua vida — geralmente durante, pelo menos, os primeiros 2 a 4 meses de gestação.

Involução do Corpo Lúteo e Início do Próximo Ciclo Ovariano. O estrogênio, em especial, e a progesterona, em menor extensão, secretados pelo corpo lúteo durante a fase luteínica do ciclo ovariano, têm potentes efeitos de *feedback* na hipófise anterior, mantendo intensidades secretoras reduzidas de FSH e LH.

Além disso, as células luteínicas secretam pequenas quantidades do hormônio *inibina*, a mesma inibina secretada pelas células de Sertoli, nos testículos masculinos. Esse hormônio inibe a secreção de FSH pela hipófise anterior. O resultado são concentrações sanguíneas reduzidas de FSH e LH, e a perda desses hormônios, por fim, faz com que o corpo lúteo se degenere completamente, processo denominado *involução* do corpo lúteo.

A involução final normalmente se dá ao término de quase 12 dias exatos de vida do corpo lúteo, em torno do 26º dia do ciclo sexual feminino normal, dois dias antes de começar a menstruação. Nessa época, a parada súbita de secreção de estrogênio, progesterona e inibina pelo corpo lúteo remove a

inibição por *feedback* da hipófise anterior, permitindo que ela comece a secretar novamente quantidades cada vez maiores de FSH e LH. O FSH e o LH dão início ao crescimento de novos folículos, começando novo ciclo ovariano. A escassez de progesterona e estrogênio, nesse momento, também leva à menstruação uterina, conforme explicaremos adiante.

RESUMO

A cada 28 dias, mais ou menos, hormônios gonadotrópicos da hipófise anterior fazem com que cerca de 8 a 12 novos folículos comecem a crescer nos ovários. Um desses folículos finalmente "amadurece" e ovula no 14º dia do ciclo. Durante o crescimento dos folículos, é secretado, principalmente, estrogênio.

Depois da ovulação, as células secretoras dos folículos residuais se desenvolvem em corpo lúteo que secreta grande quantidade dos principais hormônios femininos, estrogênio e progesterona. Depois de outras duas semanas, o corpo lúteo degenera, quando, então, os hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, diminuem bastante, iniciando a menstruação. Um novo ciclo ovariano, então, se segue.

FUNÇÕES DOS HORMÔNIOS OVARIANOS — ESTRADIOL E PROGESTERONA

Os dois tipos de hormônios sexuais ovarianos são os *estrogênios* e as *progestinas*. Sem dúvida, o mais importante dos estrogênios é o hormônio *estradiol,* e a mais importante das progestinas é a *progesterona*. Os estrogênios promovem, essencialmente, a proliferação e o crescimento de células específicas no corpo, responsáveis pelo desenvolvimento da maioria das características sexuais secundárias da mulher. As progestinas atuam, basicamente, preparando o útero para a gravidez e as mamas para a lactação.

QUÍMICA DOS HORMÔNIOS SEXUAIS

Estrogênios. Na mulher *não grávida* normal, os estrogênios são secretados em quantidades significativas apenas pelos ovários, embora quantidades mínimas também sejam secretadas pelos córtices adrenais. Durante a *gravidez*, uma quantidade enorme de estrogênios também é secretada pela placenta, como será discutido no Capítulo 83.

Apenas três estrogênios estão presentes, em quantidades significativas, no plasma feminino: b-estradiol, estrona e *estriol*, cujas fórmulas são mostradas na Figura 82-7. O principal estrogênio secretado pelos ovários é o b-estradiol. Pequenas quantidades de estrona também são secretadas, mas grande parte é formada nos tecidos periféricos de androgênios secretados pelos córtices

adrenais e pelas células tecais ovarianas. O estriol é um estrogênio fraco; é um produto oxidativo, derivado do estradiol e da estrona, e a sua conversão se dá, principalmente, no fígado.

A potência estrogênica do b-estradiol é 12 vezes a da estrona e 80 vezes a do estriol. Considerando essas potências relativas, podemos ver que o efeito estrogênico total do b-estradiol, normalmente, é várias vezes a potência dos outros dois em conjunto. Por essa razão, o b-estradiol é considerado o estrogênio principal, muito embora os efeitos estrogênicos da estrona não sejam desprezíveis.

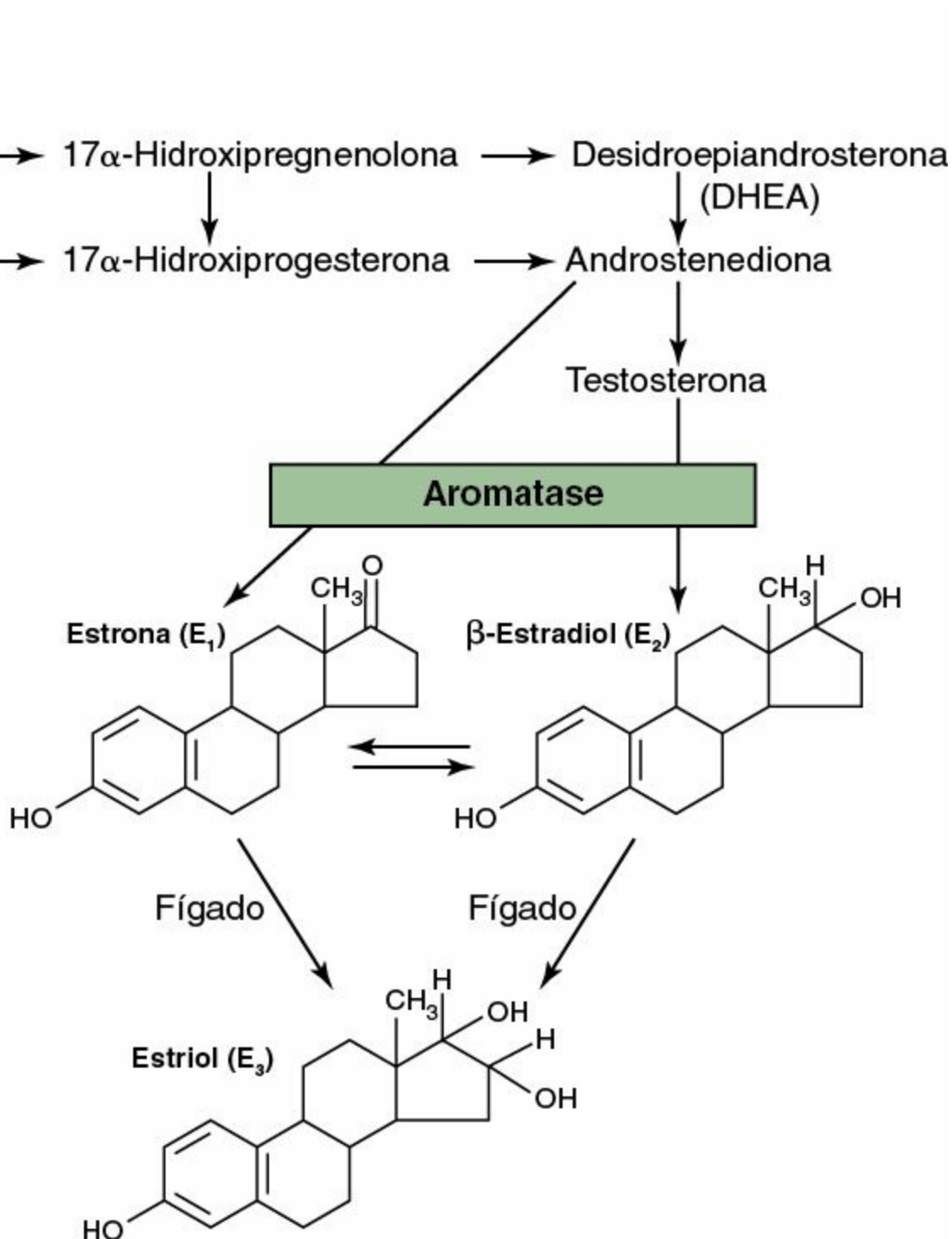



Figura 82-7. Síntese dos principais hormônios femininos. As estruturas químicas desses hormônios precursores, incluindo a progesterona, são mostradas na Figura 78-2.

Progestinas. Sem dúvida, a progestina mais importante é a progesterona. Entretanto, pequenas

quantidades de outra progestina, a 17-a-hidroxiprogesterona, são secretadas em conjunto com a progesterona e têm, essencialmente, os mesmos efeitos. Contudo, para fins práticos, é razoável - normalmente considerar a progesterona como a progestina mais importante.

Na mulher não grávida, geralmente a progesterona é secretada em quantidades significativas, apenas durante a segunda metade de cada ciclo ovariano, pelo corpo lúteo.

Como veremos no Capítulo 83, grande quantidade de progesterona também é secretada pela placenta durante a gravidez, especialmente depois do quarto mês de gestação.

Síntese de Estrogênios e Progestinas. Observe, nas fórmulas químicas de estrogênios e progestinas, na Figura 82-7, que todos são esteroides sintetizados nos ovários, principalmente do colesterol derivado do sangue, mas também, de certa forma, da acetil coenzima A, cujas múltiplas moléculas podem se combinar, formando o núcleo esteroide apropriado.

Durante a síntese, basicamente progesterona e androgênios (testosterona e androstenediona) são sintetizados primeiro; em seguida, durante a fase folicular do ciclo ovariano, antes que esses dois hormônios iniciais possam deixar os ovários, quase todos os androgênios e grande parte da progesterona são convertidos em estrogênios pela enzima aromatase, nas células da granulosa. Como as células da teca não têm aromatase, elas não podem converter androgênios em estrogênios. No entanto, os androgênios se difundem das células da teca para as células da granulosa adjacentes, onde são convertidos em estrogênios pela aromatase, cuja atividade é estimulada por FSH (Figura 82-8).

Durante a fase lútea do ciclo, muito mais progesterona é formada do que pode ser totalmente convertida, o que responde pela grande secreção de progesterona no sangue circulante nesse momento. Além disso, cerca de 1/15 a mais de testosterona é secretado no plasma da mulher pelos ovários, do que é secretado no plasma masculino pelos testículos.

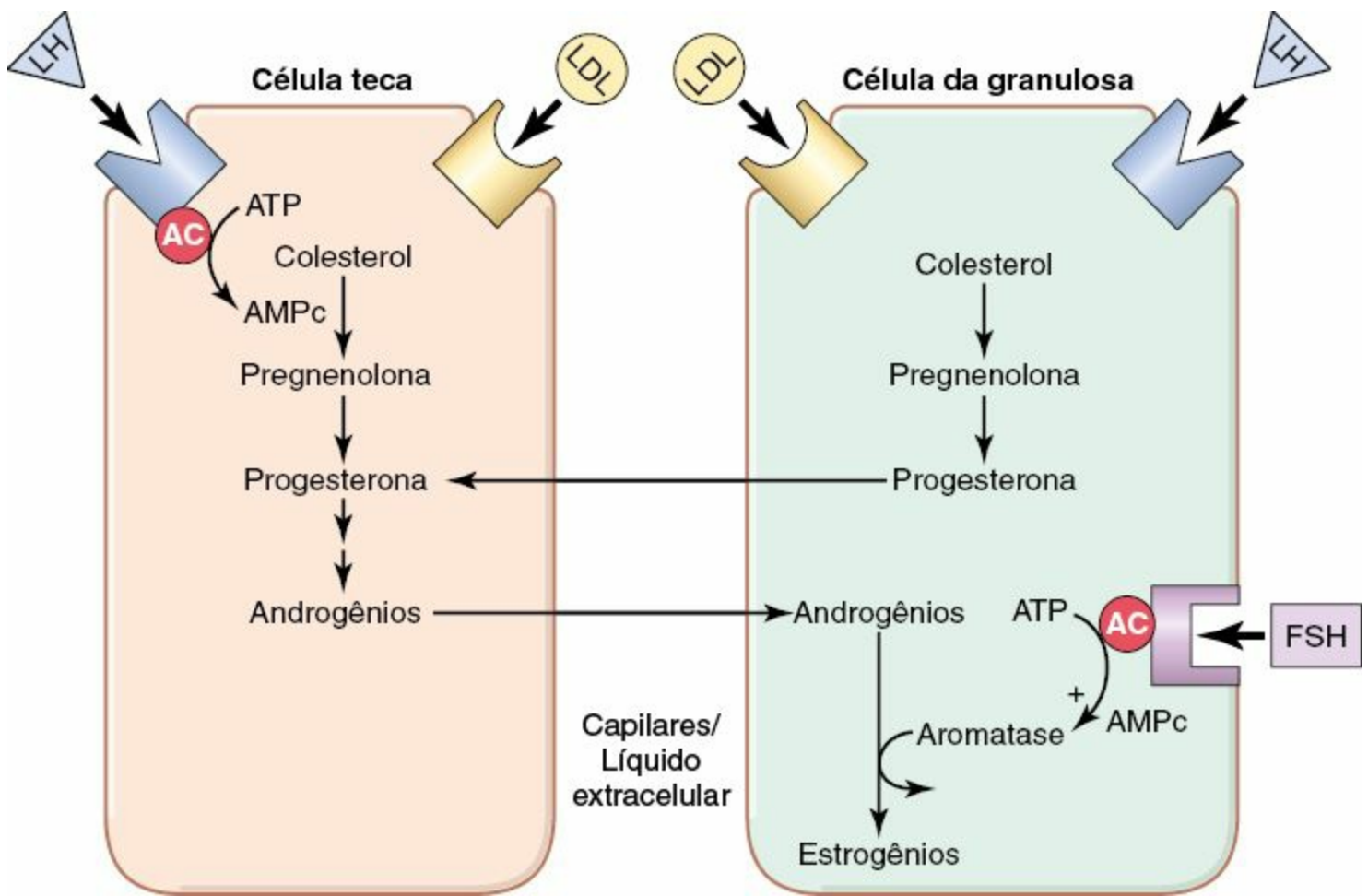



Figura 82-8. Interação de células da teca folicular e da granulosa para produção de estrogênio. As células da teca, sob controle de hormônio luteinizante (*LH*), produzem androgênio que se difunde para as células da granulosa. Em folículos maduros, o hormônio foliculoestimulante (*FSH*) age nas células da granulosa para estimular a atividade da aromatase, que converte androgênio em estrogênio. AC, adenilato ciclase; ATP, adenosina trifosfato; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico; LDL, lipoproteínas de baixa densidade.

Estrogênios e Progesterona São Transportados no Sangue Ligados às Proteínas Plasmáticas. Tanto estrogênios quanto progesterona são transportados no sangue, ligados principalmente à albumina plasmática e a globulinas de ligação específica a estrogênio e progesterona. A ligação entre esses dois hormônios e as proteínas plasmáticas é fraca o bastante para que sejam rapidamente liberados aos tecidos, durante período de aproximadamente 30 minutos.

Funções do Fígado na Degradação do Estrogênio. O fígado conjuga os estrogênios para formar glicuronídeos e sulfatos, e cerca de um quinto desses produtos conjugados é excretado na bile; grande parte do restante é excretada na urina. Além disso, o fígado converte os potentes estrogênios estradiol e estrona no estrogênio quase totalmente impotente estriol. Portanto, a redução da função hepática, efetivamente, *aumenta* a atividade dos estrogênios no corpo, por vezes causando *hiperestrinismo*.

O Destino da Progesterona. Poucos minutos após ter sido secretada, quase toda a progesterona é degradada em outros esteroides que não têm qualquer efeito progestacional. Assim como no caso

dos estrogênios, o fígado é especialmente importante para essa degradação metabólica.

O principal produto final da degradação da progesterona é o *pregnanediol*. Cerca de 10% da progesterona original são excretados na urina nessa forma. Assim, é possível estimar a formação de progesterona no corpo a partir dessa excreção.

FUNÇÕES DOS ESTROGÊNIOS — SEUS EFEITOS NAS CARACTERÍSTICAS SEXUAIS FEMININAS PRIMÁRIAS E SECUNDÁRIAS

Uma função primária dos estrogênios é causar proliferação celular e crescimento dos tecidos dos órgãos sexuais e outros tecidos relacionados com a reprodução.

O Efeito dos Estrogênios no Útero e os Órgãos Sexuais Femininos Externos. Durante a infância, os estrogênios são secretados apenas em quantidades mínimas, mas, na puberdade, a quantidade secretada na mulher sob a influência dos hormônios gonadotrópicos hipofisários aumenta em 20 vezes ou mais. Nessa época, os órgãos sexuais femininos se alteram dos de criança para os de adulto. Os ovários, as trompas de Falópio, o útero e a vagina aumentam de tamanho várias vezes. Além do mais, a genitália externa aumenta, com depósito de gordura no monte pubiano e nos grandes lábios, além de aumento dos pequenos lábios.

Além disso, os estrogênios alteram o epitélio vaginal do tipo cuboide para o tipo estratificado, considerado mais resistente a traumas e infecções do que o epitélio das células cuboides pré-púberes. Infecções vaginais em crianças quase sempre podem ser curadas pela administração de estrogênios, simplesmente por causa da maior resistência do epitélio vaginal resultante.

Durante os primeiros anos da puberdade, o tamanho do útero aumenta de duas a três vezes, porém mais importante do que o aumento no tamanho do útero são as alterações que ocorrem no endométrio uterino, sob a influência dos estrogênios. Eles causam proliferação acentuada do estroma endometrial e grande desenvolvimento das glândulas endometriais, que posteriormente ajudarão no fornecimento de nutrição ao óvulo implantado. Esses efeitos serão discutidos adiante, no Capítulo em conexão com o ciclo endometrial.

Efeitos dos Estrogênios nas Trompas de Falópio. Os efeitos dos estrogênios no revestimento mucoso das trompas de Falópio são semelhantes aos efeitos no endométrio uterino. Os estrogênios fazem com que os tecidos glandulares desse revestimento proliferem; e, o mais importante, aumentam o número de células epiteliais ciliadas que revestem as trompas de Falópio. Além disso, a atividade dos cílios é consideravelmente intensificada. Esses cílios sempre batem na direção do útero, ajudando a propelir o óvulo fertilizado nessa direção.

Efeito dos Estrogênios nas Mamas. As mamas primordiais de homens e mulheres são

exatamente iguais. De fato, sob a influência de hormônios apropriados, a mama masculina, durante as primeiras 2 décadas de vida, pode se desenvolver o suficiente para produzir leite, da mesma maneira que as mamas femininas.

Os estrogênios causam (1) desenvolvimento dos tecidos estromais das mamas; (2) crescimento de um vasto sistema de ductos; e (3) depósito de gordura nas mamas. Os lóbulos e alvéolos das mamas se desenvolvem até certo ponto sob a influência apenas dos estrogênios, mas é a progesterona e a prolactina que determinam o crescimento e a função final dessas estruturas.

Em suma, os estrogênios dão início ao crescimento das mamas e do aparato produtor de leite. Eles são ainda responsáveis pelo crescimento e pela aparência externa característicos da mama feminina adulta. Entretanto, não finalizam a tarefa de converter a mama em órgãos produtores de leite.

Efeito dos Estrogênios no Esqueleto. Os estrogênios inibem a atividade osteoclástica nos ossos e, portanto, estimulam o crescimento ósseo. Como discutido no Capítulo 80, pelo menos parte desse efeito é devido à estimulação de *osteoprotegerina,* também chamada *fator inibidor da osteoclastogênese,* citocina que inibe a reabsorção óssea.

Na puberdade, quando a mulher entra em seus anos reprodutivos, seu crescimento em altura torna-se rápido durante muitos anos. Entretanto, os estrogênios têm outro efeito potente no crescimento esquelético: causam a união das epífises com a haste dos ossos longos. Esse efeito do estrogênio na mulher é bem mais forte do que o efeito semelhante da testosterona no homem. Consequentemente, o crescimento da mulher geralmente cessa muitos anos antes do crescimento do homem. A mulher eunuca, desprovida da produção de estrogênio, geralmente cresce muitos centímetros a mais do que a mulher normal madura, porque suas epífises não se uniram no tempo normal.

Osteoporose dos Ossos Causada por Deficiência de Estrogênio na Velhice. Depois da menopausa, quase nenhum estrogênio é secretado pelos ovários. Essa deficiência leva a (1) uma maior atividade osteoclástica nos ossos; (2) diminuição da matriz óssea; e (3) menos depósito de cálcio e fosfato ósseos. Em algumas mulheres, esse efeito é extremamente grave, e a condição resultante é a *osteoporose*, descrita no Capítulo 80. Uma vez que a osteoporose pode enfraquecer muito os ossos e levar a fraturas ósseas, especialmente fratura das vértebras, muitas mulheres na pós-menopausa são tratadas profilaticamente com reposição de estrogênio para prevenir os efeitos osteoporóticos.

Os Estrogênios Aumentam Ligeiramente o Depósito de Proteínas. Os estrogênios causam leve aumento de proteína corporal total, evidenciado por um ligeiro equilíbrio nitrogenado positivo, quando estrogênios são administrados. Esse efeito resulta, essencialmente, do efeito promotor do crescimento de estrogênio nos órgãos sexuais, ossos e alguns poucos tecidos do corpo. O maior depósito de proteínas causado pela testosterona é bem mais geral e, muitas vezes, mais

potente do que o causado pelos estrogênios.

Os Estrogênios Aumentam o Metabolismo Corporal e o Depósito de Gordura. Os estrogênios aumentam ligeiramente o metabolismo de todo o corpo, mas apenas cerca de um terço a mais que o aumento causado pelo hormônio sexual masculino testosterona. Causam também depósito de quantidades maiores de gordura nos tecidos subcutâneos. Por conseguinte, a porcentagem de gordura corporal no corpo da mulher é consideravelmente maior do que no corpo do homem, que contém mais proteína. Além do depósito de gordura nas mamas e nos tecidos subcutâneos, os estrogênios causam depósito de gordura nos glúteos e nas coxas, o que é característico da aparência feminina.

Os Estrogênios Têm Pouco Efeito na Distribuição dos Pelos. Os estrogênios não afetam muito a distribuição de pelos. Entretanto, os pelos efetivamente se desenvolvem na região pubiana e nas axilas, após a puberdade. Os androgênios, formados em quantidades crescentes pelas glândulas adrenais femininas, após a puberdade, são os principais responsáveis por esse desenvolvimento de pelo.

Efeito dos Estrogênios na Pele. Os estrogênios fazem com que a pele desenvolva textura macia e normalmente lisa, mas, mesmo assim, a pele da mulher é mais espessa que a da criança ou da mulher castrada. Além disso, os estrogênios fazem com que a pele se torne mais vascularizada, o que, muitas vezes, está associado à pele mais quente, promovendo também maior sangramento nos cortes superficiais do que se observa nos homens.

Efeito dos Estrogênios no Equilíbrio Eletrolítico. A semelhança química entre hormônios estrogênicos e hormônios adrenocorticais já foi apontada. Os estrogênios, assim como a aldosterona e alguns outros hormônios adrenocorticais, causam retenção de sódio e água nos túbulos renais. Esse efeito dos estrogênios é, em geral, brando e só raramente tem significância, mas, durante a gravidez, a enorme formação de estrogênios pela placenta pode contribuir para a retenção de líquidos no corpo, como será discutido no Capítulo 83.

FUNÇÕES DA PROGESTERONA

A Progesterona Promove Alterações Secretoras no Útero. Uma função importante da progesterona é *promover alterações secretoras no endométrio uterino*, durante a última metade do ciclo sexual feminino mensal, preparando o útero para a implantação do óvulo fertilizado. Essa função será discutida adiante, em conexão com o ciclo endometrial do útero.

Além desse efeito no endométrio, a progesterona diminui a frequência e a intensidade das

contrações uterinas, ajudando, assim, a impedir a expulsão do óvulo implantado.

Efeito da Progesterona nas Trompas de Falópio. A progesterona promove também aumento da secreção pelo revestimento mucoso das trompas de Falópio. Essas secreções são necessárias para nutrir o óvulo fertilizado e em divisão, enquanto ele passa pela trompa de Falópio, antes de se implantar no útero.

Progesterona Promove o Desenvolvimento das Mamas. A progesterona promove o desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos das mamas, fazendo com que as células alveolares proliferem, aumentem e adquiram natureza secretora. Entretanto, a progesterona não faz com que os alvéolos secretem leite; como será discutido no Capítulo 83, o leite só é secretado depois que a mama preparada é adicionalmente estimulada pela *prolactina* da hipófise anterior.

A progesterona também faz com que as mamas inchem. Parte desse inchaço deve-se ao desenvolvimento secretor nos lóbulos e alvéolos, mas, em parte, resulta também do aumento de líquido no tecido.

CICLO ENDOMETRIAL MENSAL E MENSTRUAÇÃO

Associado à produção cíclica mensal de estrogênios e progesterona pelos ovários, temos um ciclo endometrial no revestimento do útero, que opera por meio dos seguintes estágios: (1) proliferação do endométrio uterino; (2) desenvolvimento de alterações secretoras no endométrio; e (3) descamação do endométrio, que conhecemos como *menstruação*. As diversas fases desse ciclo endometrial são mostradas na Figura 82-9.

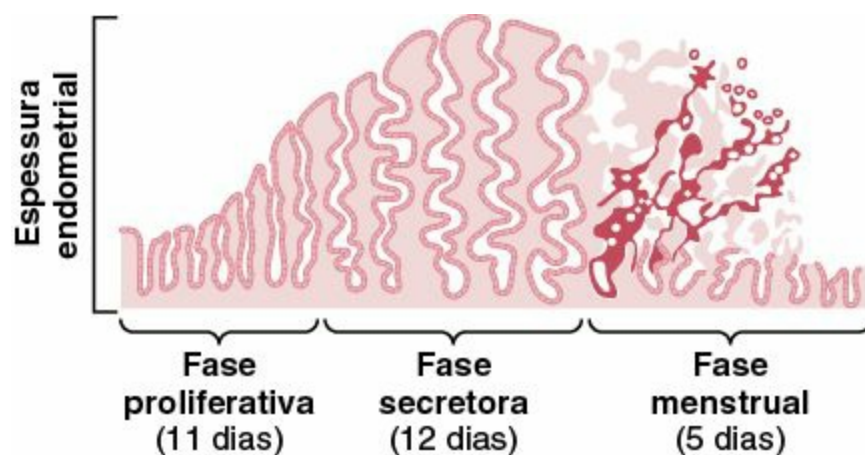



Figura 82-9. Fases do crescimento endometrial e da menstruação durante cada ciclo sexual mensal feminino.

Fase Proliferativa (Fase Estrogênica) do Ciclo Endometrial Ocorrendo Antes da Ovulação. No início de cada ciclo mensal, grande parte do endométrio foi descamada pela menstruação. Após a menstruação, permanece apenas uma pequena camada de estroma endometrial, e

as únicas células epiteliais restantes são as localizadas nas porções remanescentes profundas das glândulas e criptas do endométrio. *Sob a influência dos estrogênios,* secretados em grande quantidade pelo ovário, durante a primeira parte do ciclo ovariano mensal, as células do estroma e as células epiteliais proliferam rapidamente. A superfície endometrial é reepitelizada de 4 a 7 dias após o início da menstruação.

Em seguida, durante a próxima semana e meia, antes de ocorrer a ovulação, a espessura do endométrio aumenta bastante, devido ao crescente número de células estromais e ao crescimento progressivo das glândulas endometriais e novos vasos sanguíneos no endométrio. Na época da ovulação, o endométrio tem de 3 a 5 milímetros de espessura.

As glândulas endometriais, especialmente as da região cervical, secretam um muco fino e pegajoso. Os filamentos de muco efetivamente se alinham ao longo da extensão do canal cervical, formando canais que ajudam a guiar o espermatozoide na direção correta da vagina até o útero.

Fase Secretora (Fase Progestacional) do Ciclo Endometrial Ocorrendo Após a Ovulação. Durante grande parte da última metade do ciclo mensal, depois de ter ocorrido a ovulação, a progesterona e o estrogênio são secretados em grande quantidade pelo corpo lúteo. Os estrogênios causam leve proliferação celular adicional do endométrio durante essa fase do ciclo, enquanto a progesterona causa inchaço e desenvolvimento secretor acentuados do endométrio. As glândulas aumentam em tortuosidade, e um excesso de substâncias secretoras se acumula nas células epiteliais glandulares. Além disso, o citoplasma das células estromais aumenta; depósitos de lipídios e glicogênio aumentam bastante nas células estromais; e o fornecimento sanguíneo ao endométrio aumenta ainda mais, em proporção ao desenvolvimento da atividade secretora, e os vasos sanguíneos ficam muito tortuosos. No pico da fase secretora, cerca de uma semana depois da ovulação, o endométrio tem espessura de 5 a 6 milímetros.

A finalidade geral dessas mudanças endometriais é produzir endométrio altamente secretor que contenha grande quantidade de nutrientes armazenados, para prover condições apropriadas à implantação do óvulo *fertilizado,* durante a última metade do ciclo mensal. A partir do momento em que o óvulo fertilizado chega à cavidade uterina, vindo da trompa de Falópio (o que ocorre 3 a 4 dias depois da ovulação), até o momento em que o óvulo se implanta (7 a 9 dias depois da ovulação), as secreções uterinas, chamadas "leite uterino", fornecem nutrição ao óvulo em suas divisões iniciais. Em seguida, quando o óvulo se implanta no endométrio, as células trofoblásticas, na superfície do ovo implantado (no estágio de blastocisto), começam a digerir o endométrio e absorver as substâncias endometriais armazenadas, disponibilizando, assim, grandes quantidades de nutrientes para o embrião recém-implantado.

Menstruação. Se o óvulo não for fertilizado, cerca de dois dias antes do final do ciclo mensal, o

corpo lúteo no ovário subitamente involui e a secreção dos hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) diminui, como mostrado na Figura 82-4. Segue-se a menstruação.

A menstruação é causada pela redução de estrogênio e progesterona, especialmente da progesterona, no final do ciclo ovariano mensal. O primeiro efeito é a redução da estimulação das células endometriais por esses dois hormônios, seguida rapidamente pela involução do endométrio para cerca de 65% da sua espessura prévia. Em seguida, durante as 24 horas que precedem o surgimento da menstruação, os vasos sanguíneos tortuosos, que levam às camadas mucosas do endométrio, ficam vasoespásticos, supostamente devido a algum efeito da involução, como a liberação de material vasoconstritor — possivelmente um dos tipos vasoconstritores das prostaglandinas, presentes em abundância nessa época.

O vasoespasmo, a diminuição dos nutrientes ao endométrio e a perda de estimulação hormonal desencadeiam necrose no endométrio, especialmente dos vasos sanguíneos. Consequentemente, o sangue primeiro penetra a camada vascular do endométrio, e as áreas hemorrágicas crescem rapidamente durante um período de 24 a 36 horas. Gradativamente, as camadas externas necróticas do endométrio se separam do útero, em locais de hemorragia, até que, em cerca de 48 horas depois de surgir a menstruação, todas as camadas superficiais do endométrio tenham descamado. A massa de tecido descamado e sangue na cavidade uterina mais os efeitos contráteis das prostaglandinas ou de outras substâncias no descamado em degeneração agem em conjunto, dando início a contrações que expelem os conteúdos uterinos.

Durante a menstruação normal, aproximadamente 40 mililitros de sangue e mais 35 mililitros de líquido seroso são eliminados. Normalmente, o líquido menstrual não coagula porque uma *fibrinolisina* é liberada em conjunto com o material endometrial necrótico. Se houver sangramento excessivo da superfície uterina, a quantidade de fibrinolisina pode não ser suficiente para evitar a coagulação. A presença de coágulos durante a menstruação, muitas vezes, representa evidência clínica de doença uterina.

Quatro a 7 dias após o início da menstruação, a perda de sangue cessa, porque, nesse momento, o endométrio já se reepitalizou.

Leucorreia Durante a Menstruação. Durante a menstruação, grandes quantidades de leucócitos são liberadas em conjunto com o material necrótico e o sangue. É provável que alguma substância liberada pela necrose endometrial cause tal eliminação de leucócitos. Como resultado desses leucócitos e, possivelmente, de outros fatores, o útero é muito resistente às infecções durante a menstruação, muito embora as superfícies endometriais estejam desprotegidas. Essa resistência à infeção apresenta um importante efeito protetor.

REGULAÇÃO DO RITMO MENSAL FEMININO — INTERAÇÃO ENTRE OS

HORMÔNIOS OVARIANOS E HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIOS

Agora que já apresentamos as principais mudanças que ocorrem ao longo do ciclo sexual feminino mensal, podemos tentar explicar o mecanismo rítmico básico que causa as variações cíclicas.

O HIPOTÁLAMO SECRETA GnRH, FAZENDO COM QUE A HIPÓFISE ANTERIOR SECRETE LH E FSH

Conforme apontado no Capítulo 75, a secreção da maioria dos hormônios hipofisários anteriores é controlada por "hormônios de liberação", formados no hipotálamo e, em seguida, transportados para a hipófise anterior por meio do sistema portal hipotalâmico-hipofisário. No caso das gonadotropinas, um hormônio de liberação, o *GnRH*, é importante. Esse hormônio foi purificado e descobriu-se ser um decapeptídeo, com a seguinte fórmula:

$$\text{Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH}_2$$

A Secreção Pulsátil Intermitente de GnRH pelo Hipotálamo Estimula a Liberação Pulsátil de LH pela Hipófise Anterior. O hipotálamo não secreta GnRH continuamente, mas, sim, em pulsos de 5 a 25 minutos de duração que ocorrem a cada 1 a 2 horas. A curva inferior na Figura 82-10 mostra os sinais pulsáteis elétricos, no hipotálamo, que causam a produção pulsátil hipotalâmica de GnRH.

É intrigante o fato de que, quando o GnRH é infundido continuamente, de modo a estar disponível o tempo todo, em vez de em pulsos, sua capacidade de causar liberação de LH e FSH pela hipófise anterior se perde. Portanto, por motivos desconhecidos, a natureza pulsátil da liberação de GnRH é essencial à sua função.

A liberação pulsátil de GnRH também provoca produção intermitente de LH a cada 90 minutos em média, o que é demonstrado na curva superior da Figura 82-10.

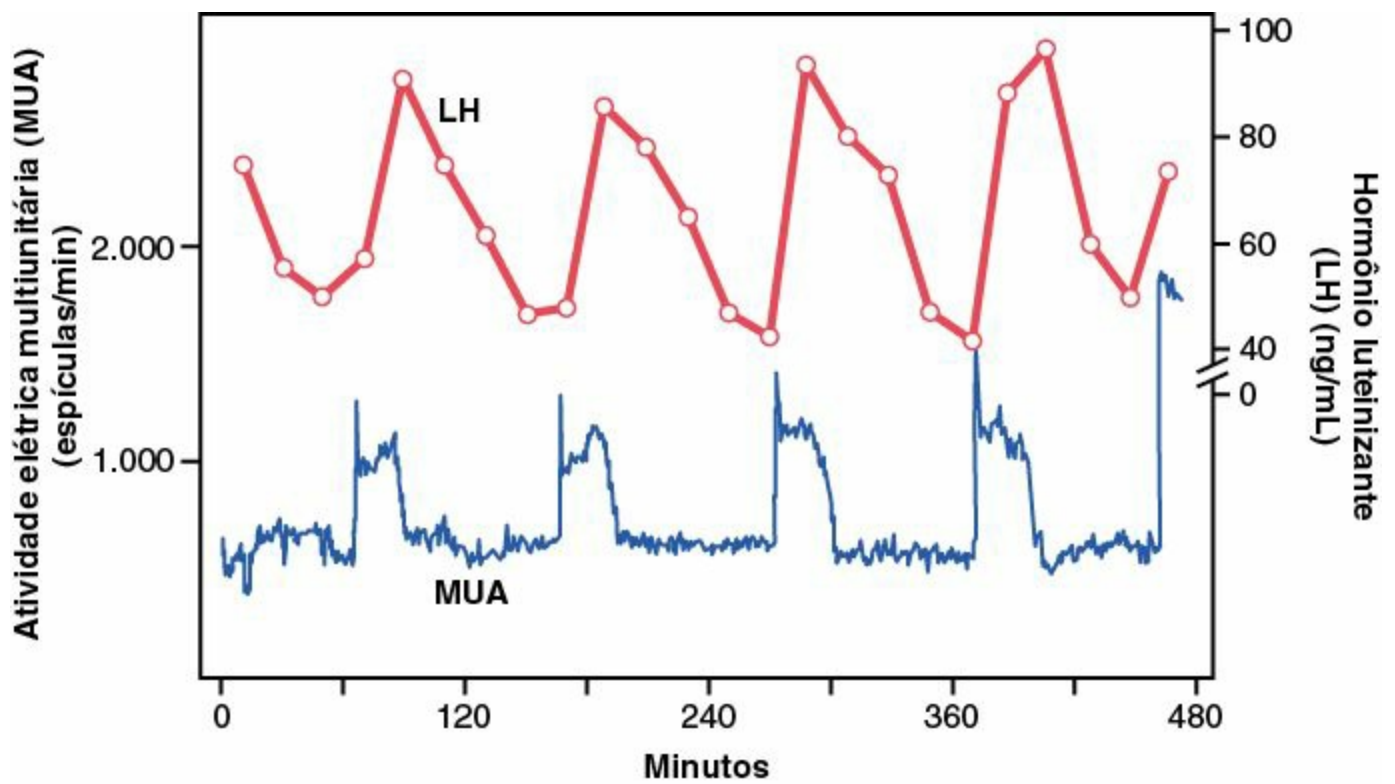



Figura 82-10. *Linha vermelha*: Variação pulsátil do hormônio luteinizante (*LH*) na circulação periférica do macaco *rhesus* ovariectomizado, anestesiado com pentobarbital. *Linha azul*: Registro minuto a minuto da atividade elétrica multiunitária (*MUA*) no hipotálamo médio-basal. *(Dados de Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Central electrophysiology correlates of pulsatile luteinizing hormone secretion. Neuroendocrinology 39:256, 1984.)*

Centros Hipotalâmicos de Liberação do Hormônio Liberador de Gonadotropina. A atividade neuronal que ocasiona a liberação pulsátil de GnRH ocorre primariamente no hipotálamo médio-basal, especialmente nos núcleos arqueados dessa área. Portanto, acredita-se que esses núcleos arqueados controlam grande parte da atividade sexual feminina, embora neurônios localizados na área pré-óptica do hipotálamo anterior também secretem GnRH em quantidades moderadas. Múltiplos centros neuronais no sistema "límbico" (o sistema de controle psíquico) transmitem sinais aos núcleos arqueados para modificar tanto a intensidade de liberação de GnRH quanto a frequência dos pulsos, oferecendo, assim, uma explicação parcial para o fato de fatores psíquicos, muitas vezes, modificarem a função sexual feminina.

EFEITOS DE FEEDBACK NEGATIVO DO ESTROGÊNIO E DA PROGESTERONA NA DIMINUIÇÃO DA SECREÇÃO DE LH E FSH

Em pequenas quantidades, o estrogênio tem forte efeito de inibir a produção de LH e FSH. Além disso, quando existe progesterona disponível, o efeito inibidor do estrogênio é multiplicado, muito embora a progesterona, por si só, tenha pouco efeito (Figura 82-11).

Esses efeitos de *feedback* parecem operar basicamente na hipófise anterior de modo direto, mas também operam em menor extensão no hipotálamo, diminuindo a secreção de GnRH em especial, alterando a frequência dos pulsos de GnRH.

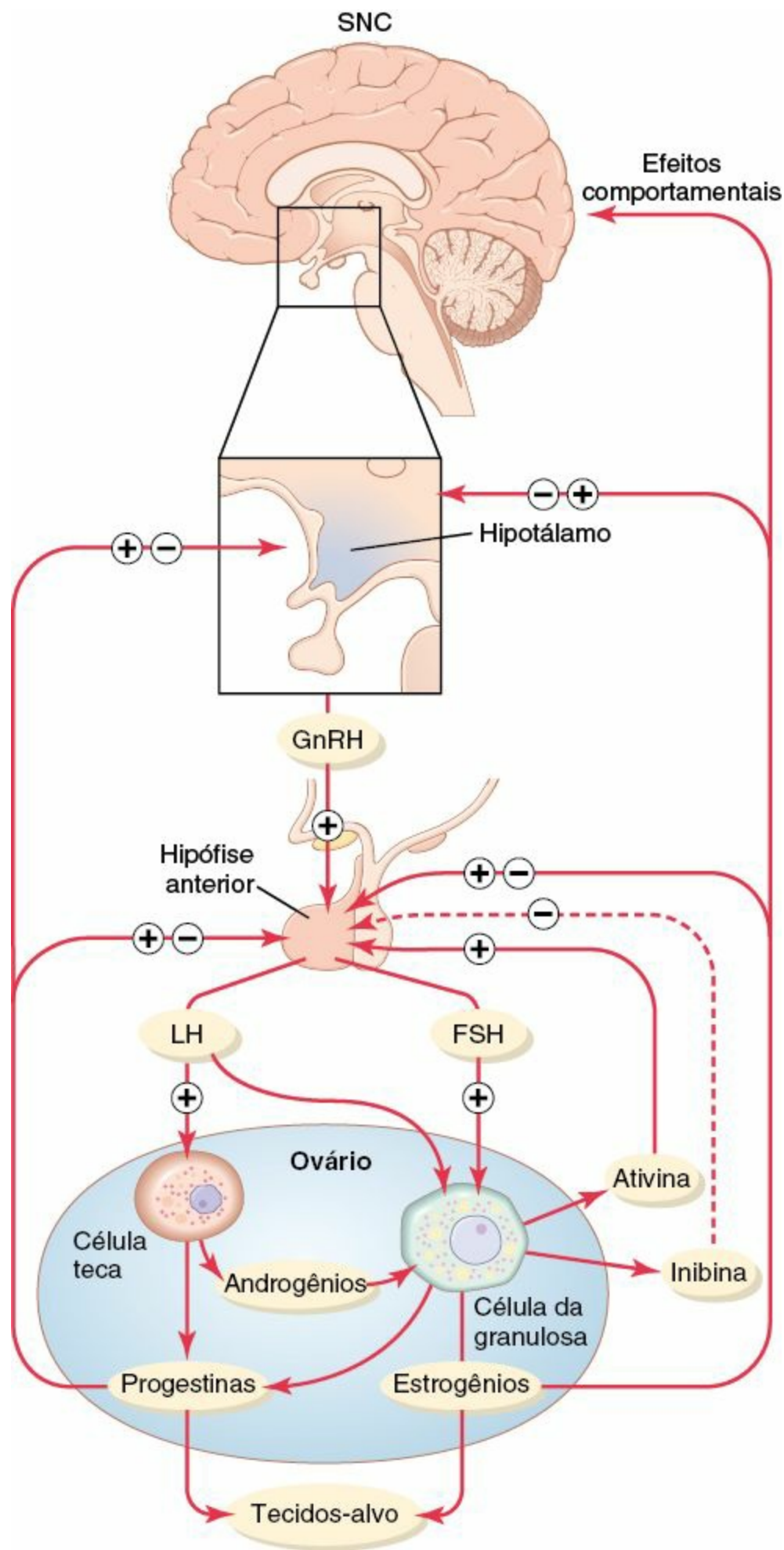



Figura 82-11. Regulação por *feedback* do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano em mulheres. Os efeitos estimulatórios são indicados pelo sinal de mais, e os efeitos de *feedback* negativo são indicados pelo sinal de menos. Os estrogênios e

as progestinas exercem tanto os efeitos do *feedback* positivo quanto do negativo, na hipófise anterior e no hipotálamo, dependendo do estágio do ciclo ovariano. A inibina tem efeito de *feedback* negativo na hipófise anterior, enquanto a ativina tem efeito oposto, estimulando a secreção de FSH pela hipófise anterior. FSH, hormônio foliculoestimulante; GnRH, hormônio liberador de gonadotropina; LH, hormônio luteinizante; SNC, sistema nervoso central.

Inibina do Corpo Lúteo Inibe a Secreção de FSH e LH. Além dos efeitos de *feedback* do estrogênio e da progesterona, outros hormônios parecem estar envolvidos, sobretudo a *inibina*, que é secretada em conjunto com os hormônios esteroides sexuais pelas células da granulosa do corpo lúteo ovariano, da mesma maneira que as células de Sertoli secretam inibina nos testículos masculinos (Figura 82-11). Esse hormônio tem o mesmo efeito em mulheres e homens — isto é, inibe a secreção de FSH e, em menor extensão, de LH pela hipófise anterior. Portanto, acredita-se que a inibina seja especialmente importante ao diminuir a secreção de FSH e LH, no final do ciclo sexual mensal feminino.

EFEITO DE FEEDBACK POSITIVO DO ESTROGÊNIO ANTES DA OVULAÇÃO — O PULSO PRÉ-OVULATÓRIO DE HORMÔNIO LUTEINIZANTE

Por motivos ainda não inteiramente compreendidos, a hipófise anterior secreta grandes quantidades de LH por 1 ou 2 dias, começando 24 a 48 horas antes da ovulação. Esse efeito é demonstrado na Figura 82-4. A figura também mostra um pico pré-ovulatório bem menor de FSH.

Experimentos mostraram que a infusão de estrogênio em mulher acima do valor crítico por 2 a 3 dias, durante a última parte da primeira metade do ciclo ovariano, causará rapidamente o crescimento acelerado dos folículos ovarianos, bem como com grande rapidez também a secreção acelerada de estrogênios ovarianos. Durante esse período, as secreções de FSH e LH pela hipófise são, em primeiro lugar, ligeiramente suprimidas. Em seguida, a secreção de LH aumenta subitamente de seis a oito vezes, e a secreção de FSH aumenta em cerca de duas vezes. A maior secreção de LH faz com que ocorra a ovulação.

Não se sabe a causa desse pico súbito na secreção de LH. Entretanto, as diversas possíveis explicações são:

1. Já se sugeriu que o estrogênio, nesse ponto do ciclo, tem *efeito de* feedback *positivo* peculiar de estimular a secreção hipofisária de LH e, em menor extensão, de FSH (Figura 82-11), o que contrasta com seu efeito de *feedback* negativo normal, que ocorre durante o restante do ciclo feminino mensal.
2. As células da granulosa dos folículos começam a secretar quantidades pequenas, mas cada vez maiores, de progesterona, mais ou menos um dia antes do pico pré-ovulatório de LH, e sugeriu-se que tal fato poderia ser o fator que estimula a secreção excessiva de LH.

Sem esse pico pré-ovulatório normal de LH, a ovulação não ocorrerá.

OSCILAÇÃO DE FEEDBACK DO SISTEMA HIPOTALÂMICO-HIPOFISÁRIO-OVARIANO

Agora, depois de discutirmos grande parte das informações conhecidas a respeito das inter-relações dos diferentes componentes do sistema hormonal feminino, podemos explicar a oscilação do *feedback* que controla o ritmo do ciclo sexual feminino, que parece operar, de certa forma, na seguinte sequência de eventos:

1. *Secreção Pós-ovulatória dos Hormônios Ovarianos e Depressão das Gonadotropinas Hipofisárias*. Entre a ovulação e o início da menstruação, o corpo lúteo secreta grandes quantidades de progesterona e estrogênio, bem como do hormônio inibina. Todos esses hormônios, em conjunto, têm efeito de *feedback* negativo combinado na hipófise anterior e no hipotálamo, causando a supressão da secreção de FSH e LH e reduzindo-os a seus níveis mais baixos, cerca de 3 a 4 dias antes do início da menstruação. Esses efeitos são mostrados na Figura 82-4.
2. *Fase de Crescimento Folicular*. Dois a 3 dias antes da menstruação, o corpo lúteo regrede quase à involução total, e a secreção de estrogênio, progesterona e inibina do corpo lúteo diminui a um nível baixo, o que libera o hipotálamo e a hipófise anterior do efeito de *feedback* negativo desses hormônios. Portanto, mais ou menos um dia depois, em torno do momento em que se inicia a menstruação, a secreção hipofisária de FSH começa novamente a aumentar em até o dobro; em seguida, vários dias após o início da menstruação, a secreção de LH também aumenta ligeiramente. Esses hormônios iniciam o crescimento de novos folículos ovarianos, atingindo um pico de secreção de estrogênio em torno de 12,5 a 13 dias depois do início do novo ciclo sexual feminino mensal. Durante os primeiros 11 a 12 dias desse crescimento folicular, a secreção hipofisária das gonadotropinas FSH e LH caem ligeiramente devido ao efeito do *feedback* negativo, especialmente do estrogênio, na hipófise anterior. Em seguida, há aumento súbito e acentuado da secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Esse aumento da secreção é o pico pré-ovulatório de LH e FSH, que é seguido pela ovulação.
3. *O Pico Pré-ovulatório de LH e FSH Causa a Ovulação*. Cerca de 11,5 a 12 dias depois do início do ciclo mensal, o declínio da secreção de FSH e LH chega a seu fim súbito. Acredita-se que o alto nível de estrogênio nesse momento (ou o começo da secreção de progesterona pelos folículos) cause efeito estimulador de *feedback* positivo na hipófise anterior, como explicado antes, levando a grande pico na secreção de LH e, em menor extensão, de FSH. Qualquer que seja a causa desse pico pré-ovulatório de LH e FSH, o grande excesso de LH leva à ovulação e ao desenvolvimento subsequente tanto do corpo lúteo quanto da sua secreção. Assim, o sistema hormonal inicia seu novo ciclo de secreções, até a próxima ovulação.

Ciclos Anovulatórios — Ciclos Sexuais na Puberdade

Se o pico pré-ovulatório de LH não tiver grandeza suficiente, a ovulação não ocorrerá, e diz-se que o ciclo é "anovulatório". As fases do ciclo sexual continuam, mas são alteradas das seguintes maneiras: primeiro, a ausência de ovulação leva ao não desenvolvimento do corpo lúteo, de maneira que não há quase nenhuma secreção de progesterona, durante a última porção do ciclo. Em segundo lugar, o ciclo é encurtado por vários dias, mas o ritmo continua. Por isso, é provável que a progesterona não seja necessária à manutenção do ciclo em si, muito embora possa alterar seu ritmo.

Os primeiros ciclos depois do início da puberdade geralmente são anovulatórios, assim como os ciclos que ocorrem alguns meses a anos antes da menopausa, talvez porque o pico de LH não seja potente o bastante, nessas épocas, para provocar ovulação.

PUBERDADE E MENARCA

Puberdade significa o início da fase adulta, e *menarca* significa o primeiro ciclo de menstruação. O período da puberdade é causado por aumento gradual na secreção dos hormônios gonadotrópicos pela hipófise, começando em torno dos 8 anos de idade, como mostrado naFigura 82-12, e normalmente culminando no início da puberdade e da menstruação, entre 11 e 16 anos de idade, nas meninas (em média, aos 13 anos).

Na mulher, assim como nos homens, a hipófise infantil e os ovários são capazes de funcionar completamente, se estimulados apropriadamente. Entretanto, assim como também é verdadeiro para os homens e por motivos ainda não entendidos, o hipotálamo não secreta quantidades significativas de GnRH durante a infância. Experimentos revelaram que o hipotálamo é capaz de secretar esse hormônio, mas o sinal apropriado de alguma outra área do cérebro para desencadear a secreção está ausente. Portanto, acredita-se, hoje, que o início da puberdade se dê por algum processo de amadurecimento que ocorre em alguma outra parte do cérebro, talvez em algum ponto do sistema límbico.

A Figura 82-13 mostra (1) os níveis crescentes da secreção de estrogênio na puberdade; (2) a variação cíclica durante o ciclo sexual mensal; (3) o aumento adicional da secreção de estrogênio durante os primeiros anos da vida reprodutiva; (4) a queda progressiva na secreção de estrogênio ao se aproximar o fim da vida reprodutiva; e, finalmente, (5) quase nenhuma secreção de estrogênio ou progesterona depois da menopausa.

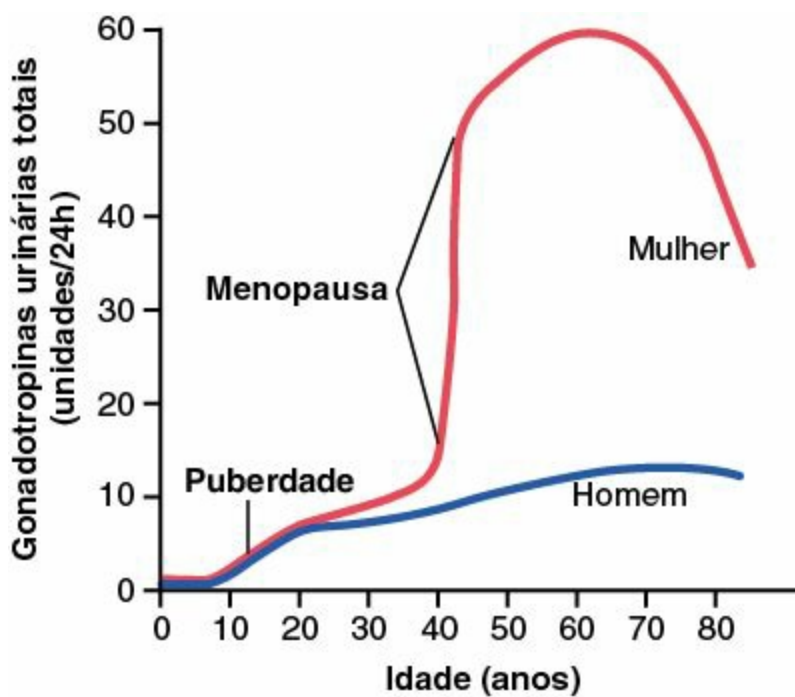



Figura 82-12. Intensidade da secreção total de hormônios gonadotrópicos durante toda a vida sexual da mulher e do homem, mostrando aumento especialmente súbito dos hormônios gonadotrópicos na menopausa da mulher.

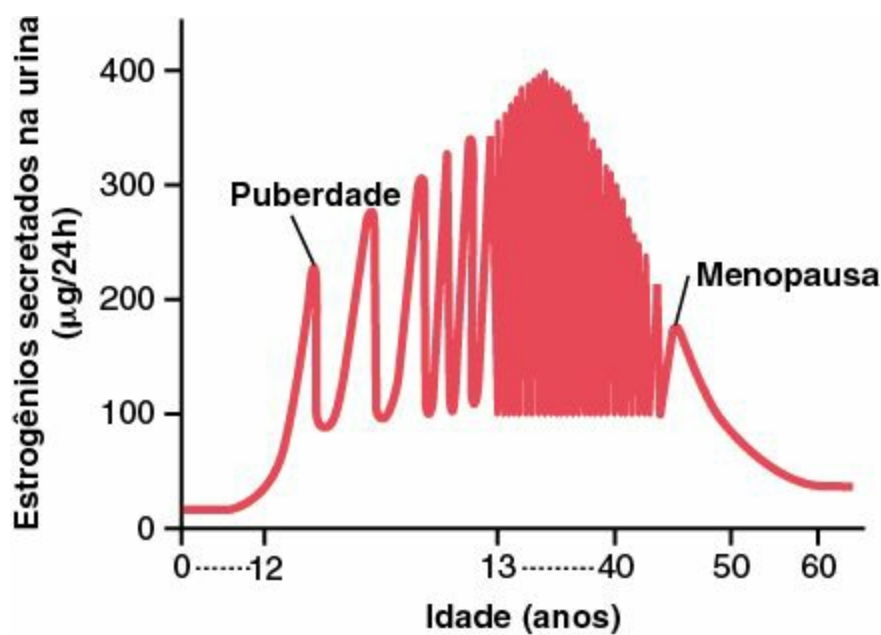



Figura 82-13. Secreção de estrogênio durante toda a vida sexual da mulher.

MENOPAUSA

Entre 40 e 50 anos de idade, o ciclo sexual geralmente torna-se irregular, e a ovulação muitas vezes não ocorre. Depois de alguns meses a alguns anos, o ciclo cessa totalmente, como mostrado na Figura 82-13. O período durante o qual o ciclo cessa e os hormônios femininos caem a quase zero é denominado *menopausa*.

A causa da menopausa é o "esgotamento" dos ovários. Durante toda a vida reprodutiva da mulher, cerca de 400 dos folículos primordiais crescem em folículos maduros e ovulam, e centenas de milhares de óvulos degeneram. Em torno dos 45 anos de idade, apenas uns poucos folículos

primordiais continuam a ser estimulados por FSH e LH e, como mostrado na Figura 82-13, a produção de estrogênios pelos ovários diminui à medida que o número de folículos primordiais se aproxima de zero. Quando a produção de estrogênio cai abaixo de nível crítico, os estrogênios não conseguem mais inibir a produção das gonadotropinas FSH e LH. Em vez disso, como ilustrado na Figura 82-12, as gonadotropinas FSH e LH (principalmente FSH) são produzidas depois da menopausa em quantidades elevadas e contínuas, mas, como os folículos primordiais remanescentes ficam atrésicos, a produção de estrogênios pelos ovários cai quase a zero.

Na época da menopausa, a mulher precisa reajustar sua vida de uma que era fisiologicamente estimulada pela produção de estrogênio e progesterona para uma desprovida desses hormônios. A perda dos estrogênios geralmente causa mudanças fisiológicas acentuadas, incluindo (1) "fogachos", caracterizados por rubor extremo da pele; (2) sensações psíquicas de dispneia; (3) irritabilidade; (4) fadiga; (5) ansiedade; e (6) diminuição da resistência e da calcificação dos ossos no corpo inteiro. Esses sintomas são de magnitude considerável em apenas 15% das mulheres e necessitam de tratamento. A administração diária de estrogênio, em pequenas quantidades, normalmente reverte os sintomas, e, ao diminuir a dose gradativamente, é provável que as mulheres na pós-menopausa possam evitar sintomas graves.

Grandes ensaios clínicos têm fornecido evidências de que a administração de estrogênios após a menopausa, embora melhore muitos dos sintomas desta, pode aumentar os riscos de doença cardiovascular. Consequentemente, o tratamento de substituição hormonal com estrogênios já não é prescrito sistematicamente nas mulheres pós-menopáusicas. No entanto, alguns estudos sugerem que o tratamento com estrogênios pode realmente reduzir o risco de doença cardiovascular caso seja iniciado precocemente, nos primeiros anos após a menopausa. Portanto, neste momento, recomenda-se que as mulheres na pós-menopausa, que desejam receber tratamento de substituição hormonal, falem com seus médicos para saber se os benefícios superam os riscos.

Anormalidades da Secreção pelos Ovários

Hipogonadismo — Secreção Reduzida pelos Ovários. A secreção abaixo do normal pelos ovários pode resultar de ovários malformados, ausência de ovários ou ovários geneticamente anormais que secretam os hormônios errados, devido à falta de enzimas nas células secretoras. Na ausência congênita dos ovários ou quando eles se tornam não funcionais antes da puberdade, ocorre o *eunuquismo feminino*. Nessa condição, as características sexuais secundárias usuais não aparecem, e os órgãos sexuais permanecem infantis. Especialmente característico dessa condição é o crescimento prolongado dos ossos longos porque as epífises não se uniram às hastes tão cedo quanto ocorre nas mulheres normais. Consequentemente, a mulher eunuca é basicamente tão alta quanto ou talvez até um pouco mais alta que seu par masculino de base genética semelhante.

Quando os ovários de uma mulher totalmente desenvolvida são removidos, os órgãos sexuais regridem até certo ponto, de maneira que o útero fica quase infantil em tamanho, a vagina fica menor e o epitélio vaginal fica fino e mais passível de sofrer lesões. As mamas se atrofiam e adquirem aspecto pendular, e os pelos pubianos afinam. As mesmas mudanças ocorrem na mulher depois da menopausa.

Irregularidades da Menstruação e Amenorreia Causada por Hipogonadismo. Conforme apontado na discussão anterior sobre menopausa, a quantidade de estrogênios produzida pelos ovários precisa aumentar acima de um valor crítico para causar ciclos sexuais rítmicos. Por conseguinte, no hipogonadismo ou quando as gônadas estão secretando quantidades pequenas de estrogênios devido a outros fatores como, por exemplo, o *hipotireoidismo*, o ciclo ovariano, geralmente, não ocorre de maneira normal. Em vez disso, muitos meses podem se passar entre os períodos menstruais, ou a menstruação pode cessar completamente (amenorreia). Ciclos ovarianos prolongados estão frequentemente associados à ausência de ovulação, talvez devido à secreção insuficiente de LH no momento do pico pré-ovulatório de LH, que é necessário à ovulação.

Hipersecreção pelos Ovários. A hipersecreção extrema de hormônios ovarianos pelos ovários é entidade clínica rara, já que a secreção excessiva de estrogênios automaticamente diminui a produção de gonadotropinas pela hipófise, o que limita a produção de hormônios ovarianos. Por conseguinte, a hipersecreção de hormônios feminilizantes, em geral, é reconhecida clinicamente apenas no desenvolvimento eventual de tumor feminilizante.

Um raro *tumor de células da granulosa* pode se desenvolver no ovário, ocorrendo com mais frequência após a menopausa do que antes dela. Esses tumores secretam grandes quantidades de estrogênios, que exercem os efeitos estrogênicos usuais, incluindo hipertrofia do endométrio uterino e sangramento irregular desse endométrio. Na verdade, o sangramento, com frequência, é a primeira e única indicação da existência de tal tumor.

O ATO SEXUAL FEMININO

Estimulação do Ato Sexual Feminino. Assim como ocorre no ato sexual masculino, o desempenho bem-sucedido do ato sexual feminino depende tanto de estimulação psíquica quanto de estimulação sexual local.

Ter pensamentos sexuais pode levar ao desejo sexual feminino, o que ajuda bastante no desempenho do ato sexual. Esse desejo se baseia nos impulsos psicológico e fisiológico, muito embora o desejo sexual de fato aumente em proporção ao nível de hormônios sexuais secretados. O desejo também muda durante o ciclo sexual mensal, atingindo seu pico em torno da época da ovulação, provavelmente devido aos níveis elevados de estrogênio durante o período pré-ovulatório.

A estimulação sexual local na mulher ocorre mais ou menos da mesma maneira que no homem, porque a massagem e outros tipos de estimulação da vulva, da vagina e de outras regiões perineais podem criar sensações sexuais. A glande do *clitóris* é especialmente sensível ao início das sensações sexuais.

Assim como no homem, os sinais sensoriais sexuais são transmitidos aos segmentos sacrais da medula espinal através do nervo pudendo e do plexo sacral. Uma vez que esses sinais tenham entrado na medula espinal, são transmitidos ao cérebro. Além disso, reflexos locais integrados na medula espinal sacral e lombar são, pelo menos, parcialmente responsáveis por algumas das reações nos órgãos sexuais femininos.

Ereção e Lubrificação Femininas. Localizado em torno do introito e estendendo-se até o clitóris, existe tecido erétil quase idêntico ao tecido erétil do pênis. Esse tecido erétil, assim como o do pênis, é controlado pelos nervos parassimpáticos que passam pelos nervos erigentes, desde o

plexo sacral até a genitália externa. Nas fases iniciais da estimulação sexual, sinais parassimpáticos dilatam as artérias do tecido erétil, provavelmente decorrente da liberação de acetilcolina, óxido nítrico e polipeptídeo intestinal vasoativo nas terminações nervosas. Isso permite rápido acúmulo de sangue no tecido erétil, de maneira que o introito se contrai ao redor do pênis, o qual ajuda muito o homem a obter estimulação sexual suficiente para ocorrer a ejaculação.

Sinais parassimpáticos também passam para as glândulas bilaterais de Bartholin, localizadas sob os grandes lábios, fazendo com que, prontamente, secretem muco no introito. Esse muco é responsável por grande parte da lubrificação durante o ato sexual, muito embora ela também seja provida pelo muco secretado pelo epitélio vaginal e pequena quantidade pelas glândulas uretrais masculinas. Essa lubrificação é necessária durante o intercurso, para estabelecer sensação massageadora satisfatória, em vez de sensação irritativa, que pode ser provocada pela vagina ressecada. A sensação massageadora constitui o estímulo ideal para evocar os reflexos apropriados que culminam no clímax masculino e feminino.

O Orgasmo Feminino. Quando a estimulação sexual local atinge sua intensidade máxima e, especialmente, quando as sensações locais são favorecidas por sinais de condicionamento psíquico, apropriados do cérebro, são desencadeados reflexos que levam ao orgasmo feminino, também denominado *clímax feminino*. O orgasmo feminino é análogo à emissão e à ejaculação no homem e pode ajudar a promover a fertilização do óvulo. De fato, sabe-se que a mulher é, de certa forma, mais fértil quando inseminada pelo intercurso sexual normal do que por métodos artificiais, indicando, assim, função importante do orgasmo feminino. Em seguida, são discutidas as razões possíveis para esse fenômeno.

Primeiro, durante o orgasmo, os músculos perineais da mulher se contraem ritmicamente, em decorrência de reflexos da medula espinal, semelhantes aos que causam a ejaculação no homem. É possível que esses reflexos aumentem a motilidade uterina e falopiana durante o orgasmo, ajudando, assim, a propelir os espermatozoides para o útero, onde se encontra o óvulo; entretanto, as informações a respeito do assunto são escassas. Além disso, o orgasmo parece causar dilatação do canal cervical por até 30 minutos, facilitando, dessa forma, o transporte do espermatozoide.

Em segundo lugar, em muitos animais, a cópula faz com que a hipófise posterior secrete ocitocina; é provável que tal efeito seja mediado pelos núcleos amigdaloides do cérebro e, em seguida, do hipotálamo para a hipófise. A ocitocina causa mais contrações rítmicas do útero, que já se postulou seremfacilitadoras do transporte do espermatozoide. Já foi demonstrado que alguns espermatozoides atravessam toda a extensão da trompa de Falópio na vaca, em cerca de 5 minutos, velocidade pelo menos 10 vezes maior do que os movimentos natatórios que os espermatozoides conseguiriam atingir. Não se sabe se isso ocorre na mulher.

Além dos possíveis efeitos do orgasmo na fertilização, as sensações sexuais intensas, que se

desenvolvem durante o orgasmo, também chegam ao cérebro e causam tensão muscular intensa no corpo inteiro. Mas, depois do clímax do ato sexual, essas sensações dão lugar, por alguns minutos, à sensação de satisfação, caracterizada por relaxamento tranquilo, efeito denominado *resolução*.

Fertilidade Feminina

Período Fértil de Cada Ciclo Sexual. O óvulo permanece viável e capaz de ser fertilizado depois de ser expelido do ovário por período provavelmente não superior a 24 horas. Portanto, é preciso haver espermatozoide disponível logo depois da ovulação para haver fertilização. Alguns espermatozoides podem permanecer férteis no aparelho reprodutor feminino por até cinco dias. Portanto, para que ocorra a fertilização, o intercurso deve ocorrer entre 4 e 5 dias antes da ovulação até algumas horas depois da ovulação. Assim, o período de fertilidade feminina durante cada mês é curto, em torno de 4 a 5 dias.

Método Rítmico de Contracepção. Um dos métodos de contracepção mais comumente praticados é evitar o intercurso perto da época da ovulação. A dificuldade nesse método de contracepção é predizer o momento exato da ovulação. Contudo, o intervalo da ovulação até o início da próxima menstruação é quase sempre de 13 a 15 dias. Portanto, se o ciclo menstrual for regular, com periodicidade exata de 28 dias, a ovulação, geralmente, ocorre no 14º dia do ciclo. Se, por sua vez, a periodicidade do ciclo for de 40 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 26º dia. Finalmente, se a periodicidade do ciclo for de 21 dias, a ovulação normalmente ocorrerá no 7º dia do ciclo. Portanto, geralmente recomenda-se evitar o intercurso quatro dias antes do dia calculado para a ovulação e três dias depois, para evitar a concepção. Contudo, um método contraceptivo como esse só pode ser usado quando a periodicidade do ciclo é regular. A incidência de falha desse método de anticontracepção, resultando em gravidez não intencional, pode ser de 20% a 25% ao ano.

Supressão Hormonal da Fertilidade — “A Pílula”

Já se sabe há muito tempo que a administração de estrogênio ou progesterona, desde que nas quantidades apropriadas durante a primeira metade do ciclo mensal, pode inibir a ovulação. A razão disso é que a administração adequada desses hormônios pode evitar o pico pré-ovulatório da secreção de LH pela hipófise, que é essencial à ovulação.

Não se sabe exatamente por que a administração de estrogênio ou progesterona evita o pico pré-ovulatório da secreção de LH. Entretanto, estudos experimentais têm sugerido que, imediatamente antes de ocorrer o pico, é provável que ocorra depressão súbita da secreção de estrogênio pelos folículos ovarianos, o que poderia ser o sinal necessário que causa o efeito de *feedback* subsequente na hipófise anterior que leva ao pico de LH. A administração de hormônios sexuais (estrogênios ou progesterona) evitaria a depressão hormonal ovariana inicial que representaria o sinal desencadeador da ovulação.

O desafio de estabelecer métodos de supressão hormonal da ovulação tem sido desenvolver combinações adequadas de estrogênios e progestinas que suprimam a ovulação, mas não causem outros efeitos indesejáveis. Por exemplo, o excesso de um ou outro hormônio pode causar padrões de sangramento menstrual anormais. Entretanto, o uso de determinadas progestinas sintéticas, no lugar de progesterona, especialmente os esteroides 19-nor, em conjunto com pequenas quantidades de estrogênios, geralmente evita a ovulação, permitindo, contudo, um padrão menstrual quase normal. Portanto, quase todas as “pílulas” usadas no controle da fertilidade consistem em alguma combinação de estrogênios sintéticos e progestinas sintéticas. A principal razão de usar estrogênios e progestinas sintéticos é que os hormônios *naturais* são quase inteiramente destruídos pelo fígado pouco tempo depois de serem absorvidos pelo trato gastrointestinal na circulação porta-hepática. Entretanto, muitos dos hormônios *sintéticos* conseguem resistir a essa propensão destrutiva do fígado, permitindo, dessa forma, a administração oral.

Dois dos estrogênios sintéticos mais usados são o *etinil estradiol* e o *mestranol*. Dentre as progestinas mais usadas temos *noretindrona, noretinodrel, etinodiol* e *norgestrel*. O fármaco é iniciado normalmente nos estágios

iniciais do ciclo mensal e mantido além da época em que normalmente se daria a ovulação. Em seguida, o fármaco é interrompido, permitindo que ocorra a menstruação e se inicie um novo ciclo.

A incidência de falha, resultando em gravidez não intencional, na supressão hormonal de fertilidade usando várias formas de "pílula" é cerca de 8% a 9% ao ano.

Condições Anormais que Causam Esterilidade Feminina

Aproximadamente 5% a 10% das mulheres são inférteis. Ocasionalmente, pode não se descobrir nenhuma anormalidade nos órgãos genitais femininos, caso em que devemos assumir que a infertilidade se deve à função fisiológica anormal do sistema genital ou ao desenvolvimento genético anormal dos próprios óvulos.

A causa mais comum de esterilidade feminina é a falta de ovulação, que pode resultar de hipossecreção de hormônios gonadotrópicos, caso em que a intensidade dos estímulos hormonais, simplesmente, é insuficiente para causar ovulação, ou pode resultar de ovários anômalos que não permitem a ovulação. Por exemplo, cápsulas ovarianas espessas ocasionalmente revestem os ovários, dificultando a ovulação.

Devido à incidência elevada de anovulação em mulheres estéreis, métodos especiais muitas vezes são usados para determinar se ocorre ovulação. Esses métodos se baseiam principalmente nos efeitos da progesterona no corpo, pois o aumento normal da secreção de progesterona, em geral, não ocorre durante a última metade dos ciclos anovulatórios. Na ausência de efeitos progestacionais, pode-se assumir que o ciclo é anovulatório.

Um desses testes é, simplesmente, analisar a presença de pico de pregnanediol, o produto final do metabolismo da progesterona na urina, durante a última metade do ciclo sexual; a ausência dessa substância indica anovulação. Outro método de avaliação comum é a mulher medir sua temperatura corporal durante todo o ciclo. A secreção de progesterona, na última metade do ciclo, eleva a temperatura corporal em cerca de 2,7°C (0,5°F), e o aumento da temperatura se dá subitamente, no momento da ovulação. Essa tabela de temperatura, mostrando o ponto de ovulação, encontra-se ilustrada na Figura 82-14.

A ausência de ovulação, causada por hipossecreção dos hormônios gonadotrópicos hipofisários, pode, às vezes, ser tratada pela administração temporal adequada de *gonadotropina coriônica humana*, um hormônio (a ser discutido no Capítulo 83) secretado pela placenta humana. Esse hormônio, embora secretado pela placenta, tem quase os mesmos efeitos que o LH e, por isso, é um poderoso estimulador da ovulação. Entretanto, o uso excessivo desse hormônio pode causar a ovulação de vários folículos simultaneamente, resultando em fetos múltiplos, efeito que já causou o nascimento de até oito bebês (natimortos, em muitos casos) de mães inférteis, tratadas com o hormônio.

Uma das causas mais comuns de esterilidade feminina é a *endometriose*, condição comum na qual o tecido endometrial, quase idêntico ao endométrio uterino normal, cresce e menstrua na cavidade pélvica ao redor do útero, das trompas de Falópio e dos ovários. A endometriose ocasiona fibrose por toda a pelve, e essa fibrose, às vezes, envolve de tal maneira os ovários, que impossibilita a liberação de óvulo na cavidade abdominal. Com frequência, a endometriose obstrui as trompas de Falópio, seja nas terminações fimbriadas ou em outra parte de sua estrutura.

Outra causa comum de infertilidade feminina é a *salpingite*, ou seja, *inflamação das trompas de Falópio*, causando fibrose nas trompas e obstruindo-as. Antigamente, essa inflamação ocorria, particularmente, em decorrência de infecções gonocócicas. Entretanto, com as terapias modernas, trata-se, hoje, de causa menos prevalente de infertilidade feminina.

Outra causa ainda de infertilidade é a secreção anormal de muco pelo colo uterino. Geralmente, no momento da ovulação, o meio hormonal do estrogênio causa secreção de muco com características especiais que permitem a rápida mobilidade dos espermatozoides para o útero, efetivamente guiando os espermatozoides pelos "filamentos" mucosos. Anormalidades do próprio colo uterino, como infecções ou inflamações de baixo grau, ou estimulação hormonal anômala do colo uterino, podem criar tampão de muco viscoso que impede a fertilização.

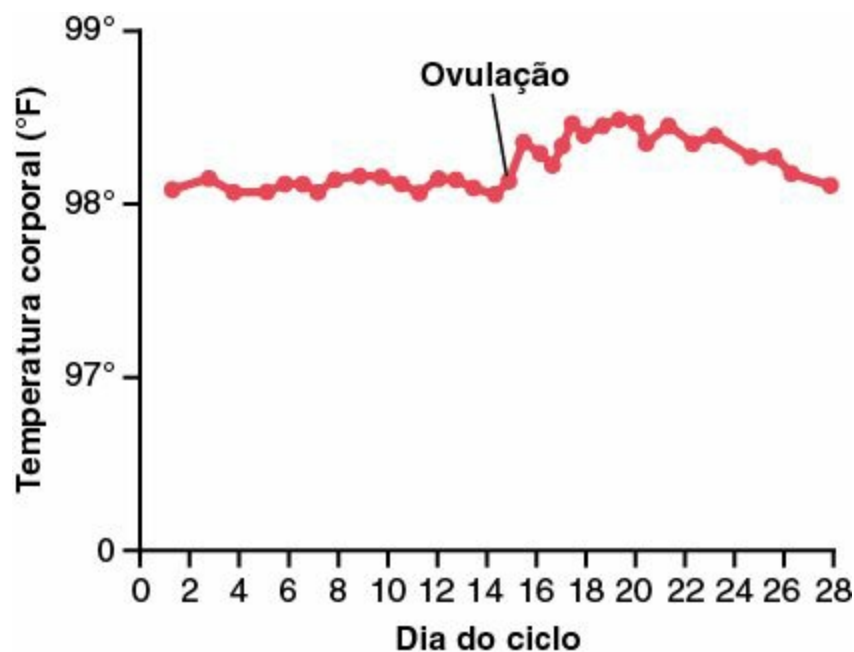



Figura 82-14. Elevação da temperatura corporal pouco depois da ovulação.

Bibliografia

Barros RP, Gustafsson JÅ: Estrogen receptors and the metabolic network. Cell Metab 14:289, 2011.

Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. Mol Cell Endocrinol 382:387, 2014.

Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. Endocrinology 149:2737, 2008.

Bulun SE: Uterine fibroids. N Engl J Med 369:1344, 2013.

Campbell RE, Herbison AE: Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. Curr Opin Neurobiol 29C:96, 2014.

Crandall CJ, Barrett-Connor E: Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. Endocrinol Metab Clin North Am 42:227, 2013.

de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. Endocrinology 147:1148, 2006.

Dey P, Barros RP, Warner M, et al: Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor β in the breast, prostate, colon, and CNS. J Mol Endocrinol 51:T61, 2013.

Federman DD: The biology of human sex differences. N Engl J Med 354:1507, 2006.

Gordon CM: Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med 363:365, 2010.

Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. Physiol Rev 87:905, 2007.

Hodis HN, Mack WJ: Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. J Steroid Biochem Mol Biol 142:68, 2014.

Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Rønnekleiv OK: Pacemaking kisspeptin neurons. Exp Physiol 98:1535, 2013.

Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. Clin Sci (Lond) 125:311, 2013.

Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev 81:1535, 2001.

Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. Physiol Rev 80:1, 2000.

Palmert MR, Dunkel L: Clinical practice. Delayed puberty. N Engl J Med 366:443, 2012.

Pavone ME, Bulun SE: Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. J Clin Endocrinol Metab 98:1838, 2013.

Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al: Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. Endocrinology 152:1209, 2011.

Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al: Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. Physiol Rev 92:1235, 2012.

Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al: Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 99:733, 2014.

Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.

CAPÍTULO 83

Gravidez e Lactação

Nos Capítulos 81 e 82, descrevemos as funções sexuais masculinas e femininas até o ponto da fertilização do óvulo. Se o óvulo for fertilizado, ocorrerá nova sequência de eventos, denominada *gestação* ou *gravidez*, e o óvulo fertilizado acabará se desenvolvendo em um feto a termo. A finalidade deste Capítulo é discutir os estágios iniciais do desenvolvimento do óvulo após a fertilização e, em seguida, a fisiologia da gravidez. No Capítulo 84, alguns aspectos especiais da fisiologia fetal e do bebê serão discutidos.

MATURAÇÃO E FERTILIZAÇÃO DO ÓVULO

Enquanto ainda no ovário, o óvulo se encontra no estágio de *oócito primário*. Pouco antes de ser liberado do folículo ovariano, seu núcleo se divide por meiose, e o *primeiro corpo polar* é expelido do núcleo do oócito. O primeiro oócito, em seguida, torna-se o *segundo oócito*. Nesse processo, cada um dos 23 pares de cromossomos perde um de seus componentes, que se incorpora no *corpo polar* que é expelido, deixando 23 cromossomos *sem par* no oócito secundário. É nesse momento que o óvulo, ainda no estágio de oócito secundário, é expelido para a cavidade abdominal. Em seguida, ele penetra quase imediatamente a terminação fimbriada de uma das trompas de Falópio.

A Entrada do Óvulo na Trompa de Falópio (Tuba Uterina). Quando ocorre a ovulação, o óvulo, em conjunto com centena ou mais de células anexas da granulosa que constituem a *coroa radiada*, é expelido diretamente para a cavidade peritoneal e deve, então, entrar em uma das trompas de Falópio (também denominadas tubas uterinas) para chegar à cavidade uterina. As terminações

fimbriadas de cada trompa de Falópio repousam naturalmente ao redor dos ovários. As superfícies internas dos tentáculos fimbriados são revestidas de epitélio ciliado, e os cílios são ativados pelo estrogênio ovariano, que faz com que eles batam na direção da abertura, ou *óstio*, da trompa de Falópio envolvida. Na verdade, é possível ver uma corrente de líquido fluindo lentamente na -direção do óstio. Assim, o óvulo entra em uma das trompas de Falópio.

Embora se possa suspeitar que muitos óvulos não consigam entrar nas trompas de Falópio, estudos de concepção sugerem que até 98% dos óvulos tenham sucesso nessa tarefa. Na verdade, em alguns casos registrados, mulheres que tiveram um ovário e a trompa de Falópio oposta removidos deram à luz vários filhos com relativa facilidade de concepção, demonstrando assim que os óvulos conseguem entrar até mesmo na trompa de Falópio oposta.

A Fertilização do Óvulo. Depois que o homem ejacula sêmen na vagina da mulher durante a relação sexual, alguns espermatozoides são transportados, de 5 a 10 minutos, na direção ascendente da vagina e através do útero e das trompas de Falópio até as *ampolas* das trompas de Falópio, próximas às terminações ovarianas das trompas. Esse transporte dos espermatozoides é auxiliado por contrações do útero e das trompas de Falópio, estimuladas por prostaglandinas no líquido seminal masculino e também por ocitocina liberada pela hipófise posterior da mulher durante o seu orgasmo. De quase metade dos bilhões de espermatozoides depositados na vagina, alguns milhares conseguirão chegar a cada ampola.

A fertilização do óvulo ocorre normalmente na ampola de uma das trompas de Falópio, pouco depois de o espermatozoide e o óvulo entrarem na ampola. Entretanto, antes que o espermatozoide consiga entrar no óvulo, ele precisa primeiro penetrar as múltiplas camadas de células da granulosa anexadas ao exterior do óvulo (a *coroa radiada*) e, em seguida, se fixar e penetrar a *zona pelúcida* que circunda o óvulo. Os mecanismos usados pelo espermatozoide para esses fins são apresentados no Capítulo 81.

Uma vez que o espermatozoide tenha entrado no óvulo (que ainda se encontra no estágio de desenvolvimento de oócito secundário), o oócito se divide mais uma vez, formando o *óvulo maduro*, mais um *segundo corpo polar*, que é expelido. O óvulo maduro ainda carrega em seu núcleo (agora denominado *pronúcleo feminino*) 23 cromossomos. Um desses cromossomos é o cromossomo feminino, conhecido como *cromossomo X*.

Nesse ínterim, o espermatozoide fertilizador também passa por alterações. Ao entrar no óvulo, sua cabeça incha, formando o *pronúcleo masculino*, mostrado na Figura 83-1D. Posteriormente, os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo masculino e os 23 cromossomos sem pares do pronúcleo feminino alinham-se para formar o complemento final de 46 cromossomos (23 pares) no *ovo fertilizado ou zigoto* (Figura 83-1E).

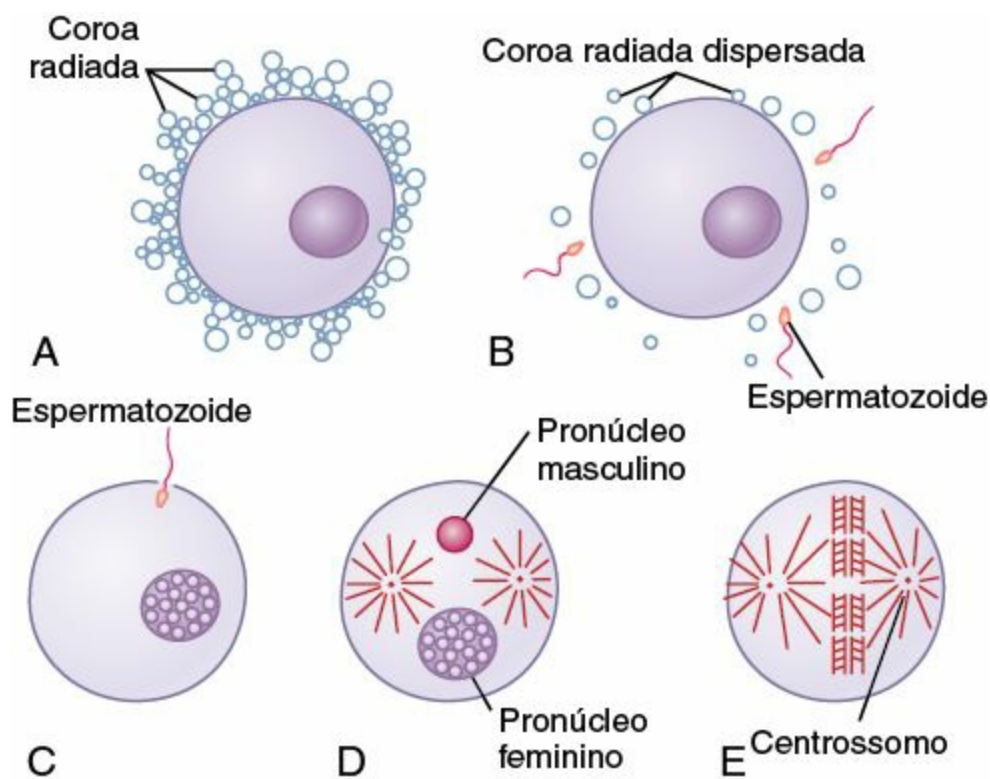



Figura 83-1. Fertilização do óvulo. **A**, O óvulo maduro cercado pela coroa radiada. **B**, Dispersão da coroa radiada. **C**, Entrada do espermatozoide. **D**, Formação dos pronúcleos masculino e feminino. **E**, Reorganização do complemento total de cromossomos e início da divisão do óvulo. *(Modificada de Arey LB: Developmental Anatomy: A Textbook and Laboratory Manual of Embryology, 7th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1974.)*

O QUE DETERMINA O SEXO DO FETO QUE É CRIADO?

Depois da formação do espermatozoide maduro, metade deles carrega em seu genoma o cromossomo X (o cromossomo feminino) e metade carrega o cromossomo Y (o cromossomo masculino). Portanto, se um cromossomo X de um espermatozoide combinar-se com o cromossomo X de um óvulo, gerando a combinação XX, nascerá uma criança do sexo feminino, conforme explicado no Capítulo 81. Se o cromossomo Y do espermatozoide se combinar com o cromossomo X do óvulo, gerando a combinação XY, nascerá uma criança do sexo masculino.

O TRANSPORTE DO OVO FERTILIZADO NA TROMPA DE FALÓPIO

Depois de ocorrida a fertilização, normalmente são necessários outros 3 a 5 dias para o transporte do ovo fertilizado pelo restante da trompa de Falópio até a cavidade uterina (Figura 83-2). Esse transporte é feito, basicamente, pela fraca corrente de líquido na trompa, decorrente da secreção epitelial mais a ação do epitélio ciliado que reveste a trompa; os cílios sempre batem na direção do útero. Contrações fracas da trompa de Falópio também podem ajudar a passagem do ovo.

As trompas de Falópio são revestidas de superfície criptoide rugosa, que impede a passagem do óvulo a despeito da corrente de líquido. Além disso, o *istmo* da trompa de Falópio (os últimos 2 centímetros antes da entrada da trompa no útero) permanece espasticamente contraído por cerca dos

primeiros três dias após a ovulação. Depois desse tempo, a progesterona secretada cada vez mais rapidamente pelo corpo lúteo ovariano primeiro promove mais receptores de progesterona nas células do músculo liso da trompa de Falópio; em seguida, a progesterona ativa os receptores, exercendo um efeito de relaxamento tubular que permite a entrada do ovo no útero.

Esse transporte lento do ovo fertilizado pela trompa de Falópio permite a ocorrência de diversos estágios de divisão celular antes que ele — agora denominado *blastocisto,* com cerca de 100 células — entre no útero. Durante esse tempo, as células secretoras da trompa de Falópio produzem grande quantidade de secreções usadas para nutrir o blastocisto em desenvolvimento.

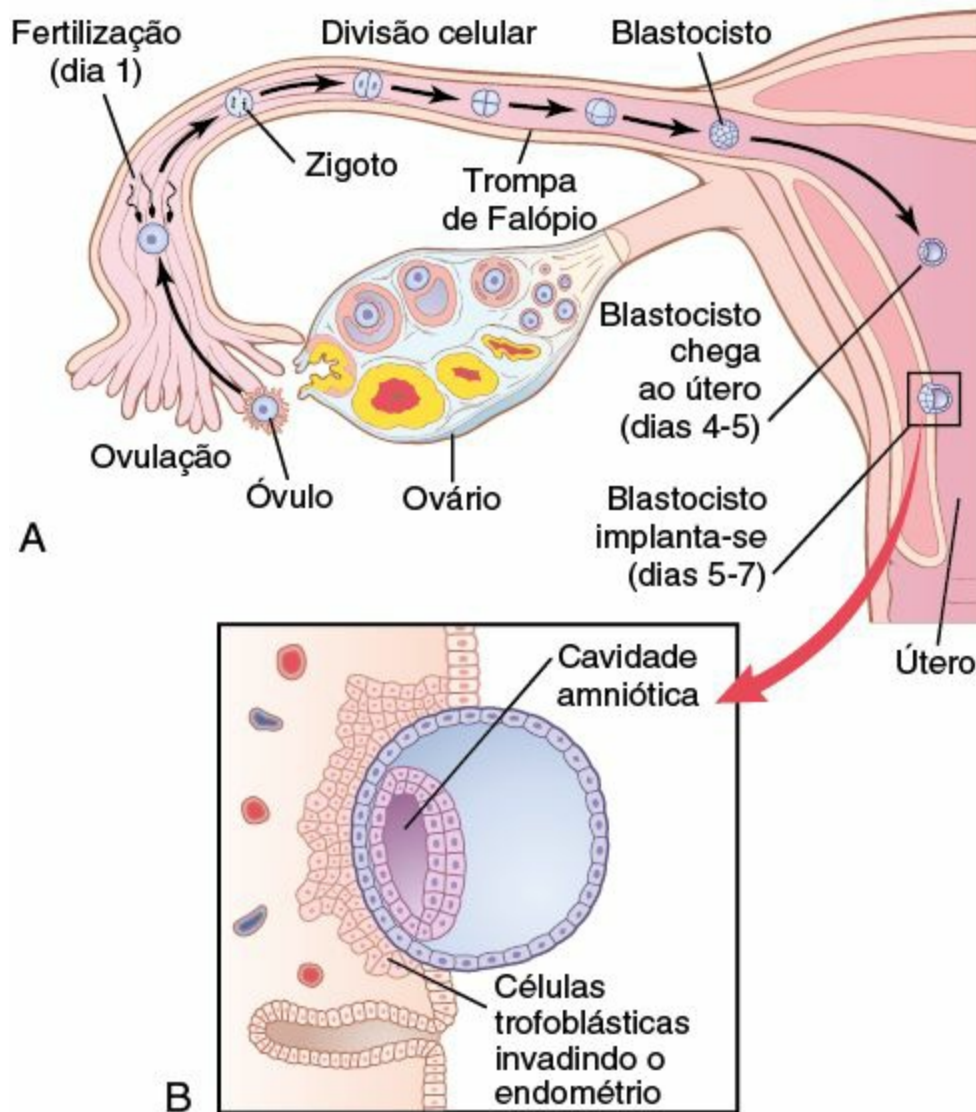



Figura 83-2. A, Ovulação, fertilização do óvulo na trompa de Falópio e implantação do blastocisto no útero. **B,** Ação das células trofoblásticas na implantação do blastocisto no endométrio uterino.

A IMPLANTAÇÃO DO BLASTOCISTO NO ÚTERO

Depois de atingir o útero, o blastocisto em desenvolvimento, geralmente, permanece na cavidade uterina por mais 1 a 3 dias antes de se implantar no endométrio; assim, a implantação normalmente ocorre em torno do quinto ao sétimo dia depois da ovulação. Antes da implantação, o blastocisto

obtém sua nutrição das secreções endometriais uterinas, denominadas “leite uterino”.

A implantação resulta da ação de *células trofoblásticas* que se desenvolvem na superfície do blastocisto. Essas células secretam enzimas proteolíticas que digerem e liquefazem as células adjacentes do endométrio uterino. Parte do líquido e dos nutrientes liberados é transportada ativamente pelas mesmas células trofoblásticas no blastocisto, dando mais sustento ao crescimento. A Figura 83-3 mostra um blastocisto humano recém-implantado com pequeno embrião. Uma vez tendo ocorrido a implantação, as células trofoblásticas e outras células adjacentes (do blastocisto e do endométrio uterino) proliferam rapidamente, formando a placenta e as diversas membranas da gravidez.

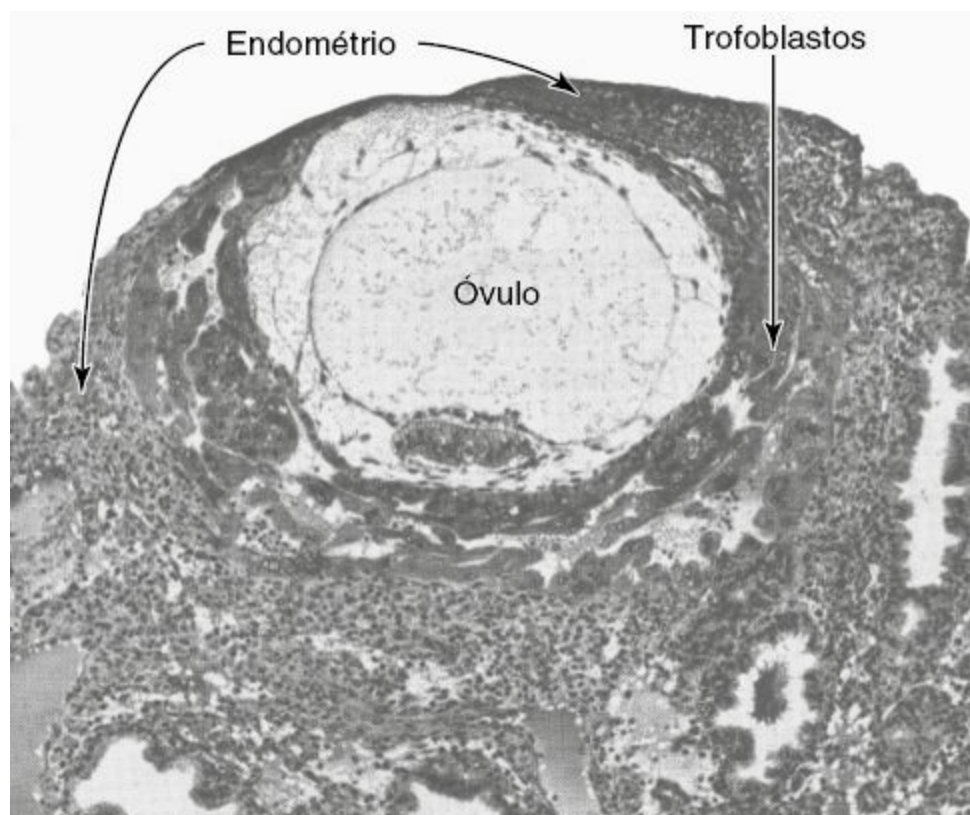



Figura 83-3. Implantação do embrião humano inicial, mostrando a digestão trofoblástica e a invasão do endométrio. *(Cortesia do Dr. Arthur Hertig.)*

NUTRIÇÃO INICIAL DO EMBRIÃO

No Capítulo 82, apontamos que a progesterona secretada pelo corpo lúteo ovariano durante a última metade de cada ciclo sexual mensal tem efeito no endométrio uterino, convertendo as células do estroma endometrial em grandes células inchadas contendo quantidades extras de glicogênio, proteínas, lipídios e mesmo de alguns minerais necessários ao desenvolvimento do concepto (o embrião e suas partes adjacentes ou membranas associadas). Então, quando o concepto se implanta no endométrio, a secreção contínua de progesterona faz com que as células endometriais inchem ainda mais e armazenem mais nutrientes. Essas células são agora chamadas *células decíduas*, e a

massa total de células é denominada *decídua*.

À medida que as células trofoblásticas invadem a decídua, digerindo-a e embebendo-a, os nutrientes armazenados na decídua são usados pelo embrião para crescimento e desenvolvimento. Na primeira semana após a implantação, esse é o único meio pelo qual o embrião consegue obter nutrientes; ele continua a obter pelo menos parte da sua nutrição, dessa forma, por até oito semanas, embora a placenta também comece a prover nutrição depois do 16º dia após a fertilização (pouco mais de uma semana depois da implantação). A Figura 83-4mostra esse período trofoblástico da nutrição, que gradualmente vai dando lugar à nutrição placentária.

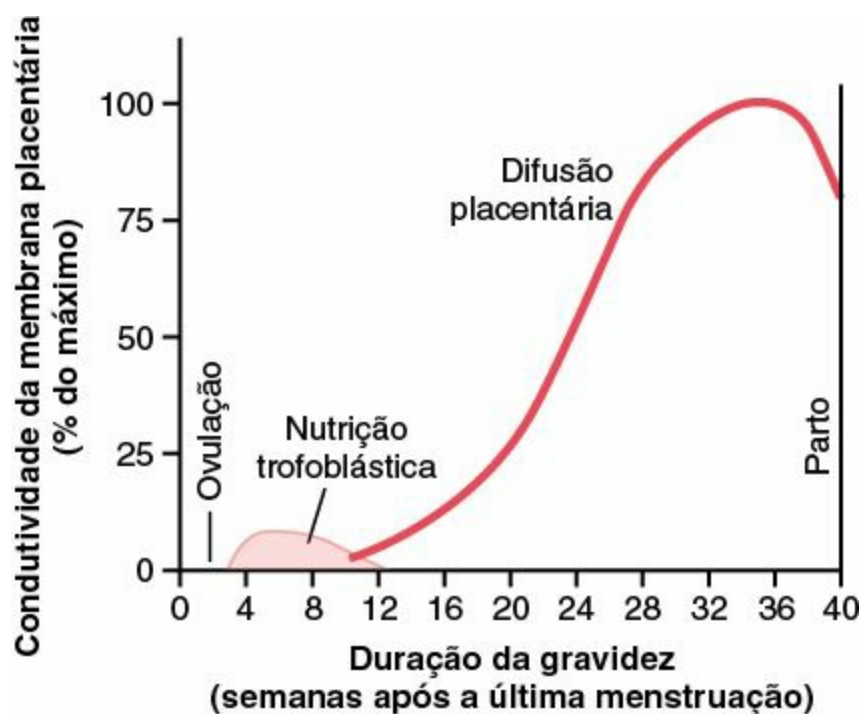



Figura 83-4. Nutrição do feto. Grande parte da nutrição inicial se deve à digestão trofoblástica e aos nutrientes da decídua endometrial, e essencialmente toda a nutrição posterior resulta da difusão através da membrana placentária.

ANATOMIA E FUNÇÃO DA PLACENTA

Enquanto os cordões trofoblásticos dos blastocistos estão se ligando ao útero, capilares sanguíneos crescem nos cordões do sistema vascular do novo embrião em formação. Em torno de 21 dias após a fertilização, o sangue também começa a ser bombeado pelo coração do embrião humano. Simultaneamente, *sinusoides sanguíneos,* supridos de sangue materno, desenvolvem-se em torno das partes externas dos cordões trofoblásticos. As células trofoblásticas enviam cada vez mais projeções, que se tornam *vilosidades placentárias* nas quais capilares fetais crescem. Assim, as vilosidades, carregando sangue fetal, são rodeadas por sinusoides que contêm sangue materno.

A estrutura final da placenta é mostrada na Figura 83-5. Observe que o sangue fetal flui pelas duas *artérias umbilicais*, depois para os capilares das vilosidades e, finalmente, volta pela única *veia umbilical* para o feto. Ao mesmo tempo, o sangue materno flui de suas *artérias uterinas* para os

grandes *sinusoides maternos* que circundam as vilosidades e, em seguida, volta para as *veias uterinas* da mãe. A parte inferior da Figura 83-5 mostra a relação entre o sangue fetal de cada vilosidade placentária fetal e o sangue materno que circunda as partes exteriores da vilosidade na placenta totalmente desenvolvida.

A área superficial total de todas as vilosidades da placenta madura é de apenas poucos metros quadrados — muitas vezes menor do que a área da membrana pulmonar nos pulmões. Contudo, nutrientes e outras substâncias atravessam essa membrana placentária basicamente por difusão, mais ou menos do mesmo modo como a difusão que ocorre através das membranas alveolares dos pulmões e das membranas capilares de outras partes do corpo.

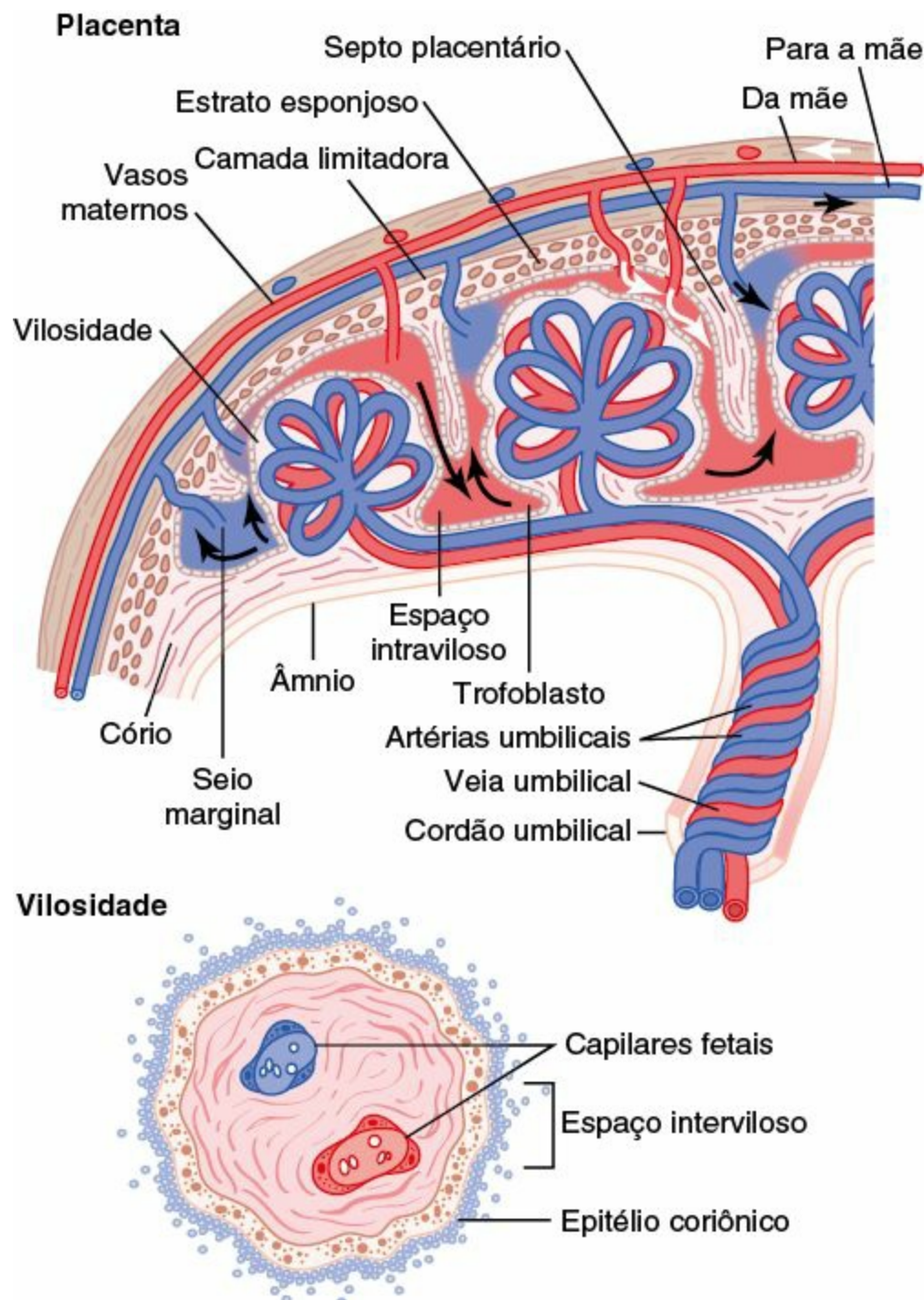



Figura 83-5. *Acima*, Organização da placenta materna. *Abaixo*, Relação do sangue fetal nos capilares das vilosidades com

o sangue materno nos espaços intervilosos.

PERMEABILIDADE PLACENTÁRIA E CONDUTÂNCIA POR DIFUSÃO NA MEMBRANA

A principal função da placenta é proporcionar difusão de nutrientes e oxigênio do sangue materno para o sangue do feto e difusão de produtos de excreção do feto de volta para a mãe.

Nos primeiros meses de gravidez, a membrana placentária ainda é espessa porque não se desenvolveu completamente. Por conseguinte, sua permeabilidade é baixa. Além disso, a área superficial é pequena porque a placenta ainda não cresceu significativamente. Portanto, a condutância total por difusão é mínima, no primeiro momento. Por sua vez, mais tarde na gravidez, a permeabilidade aumenta devido ao afinamento das camadas de difusão da membrana e porque a área superficial se expande em muitas vezes, representando grande elevação na difusão placentária, conforme demonstrado na Figura 83-4.

Raramente, ocorrem "rupturas" na membrana placentária, o que permite que as células fetais passem para a mãe, ou até menos comumente que as células maternas passem para o feto. Felizmente, é raro o feto sangrar gravemente na circulação materna devido a uma ruptura da membrana placentária.

A Difusão de Oxigênio Através da Membrana Placentária. Quase os mesmos princípios de difusão de oxigênio através da membrana pulmonar (discutida em detalhes no Capítulo 40) são aplicados à difusão de oxigênio através da membrana placentária. O oxigênio, dissolvido no sangue dos grandes sinusoides maternos, passa para o sangue fetal por *difusão simples*, conduzido pelo gradiente de pressão do oxigênio do sangue materno para o sangue fetal. Perto do fim da gravidez, a média de pressão parcial de oxigênio (Po_2) do sangue materno nos sinusoides placentários fica em torno de 50 mmHg, e a média de Po_2 do sangue fetal, depois de oxigenado na placenta, é cerca de 30 mmHg. Portanto, o gradiente médio de pressão de difusão de oxigênio através da membrana placentária é de aproximadamente 20 mmHg.

Imagina-se como é possível que o feto obtenha oxigênio suficiente quando o sangue fetal que deixa a placenta tem Po_2 de apenas 30 mmHg. Existem três razões por que essa Po_2, mesmo baixa, seja ainda capaz de permitir que o sangue fetal transporte quase tanto oxigênio para os tecidos fetais quanto é transportado pelo sangue materno para seus tecidos.

Em primeiro lugar, a hemoglobina do feto é basicamente *hemoglobina fetal*, tipo de hemoglobina sintetizada no feto antes do nascimento. A Figura 83-6 mostra as curvas de dissociação de oxigênio comparativas da hemoglobina materna e da hemoglobina fetal, demonstrando que a curva da hemoglobina fetal se desvia para a esquerda em relação à curva da hemoglobina materna. Isso significa que, com os níveis de Po_2 mais baixos no sangue fetal, a hemoglobina fetal consegue

carregar 20% a 50% mais oxigênio do que consegue a hemoglobina materna.

Em segundo lugar, a *concentração de hemoglobina do sangue fetal é aproximadamente 50% maior que a da mãe*; assim, tratando-se de um fator ainda mais importante para intensificar a quantidade de oxigênio transportada aos tecidos fetais.

Em terceiro lugar, o *efeito Bohr*, explicado em relação à troca de dióxido de carbono e oxigênio no pulmão, no Capítulo 41, proporciona outro mecanismo de intensificação do transporte de oxigênio pelo sangue fetal. Ou seja, a hemoglobina consegue carregar mais oxigênio com um nível de PCO_2 baixo do que consegue com um nível de PCO_2 alto. O sangue fetal que entra na placenta carrega grande quantidade de dióxido de carbono, mas grande parte desse dióxido de carbono difunde-se do sangue fetal para o sangue materno. A perda de dióxido de carbono torna o sangue fetal mais alcalino, enquanto maior quantidade de dióxido de carbono no sangue materno o torna mais ácido.

Essas mudanças fazem a capacidade de sangue fetal de se combinar com oxigênio aumentar e a de sangue materno diminuir, o que força ainda mais a saída do oxigênio do sangue materno, ao mesmo tempo em que intensifica a captação de oxigênio pelo sangue fetal. Assim, o desvio Bohr opera em uma direção no sangue materno e em outra direção no sangue fetal. Esses dois efeitos fazem com que o desvio Bohr seja duas vezes mais importante aqui do que a troca de oxigênio nos pulmões; portanto, chama-se *duplo efeito Bohr*.

Por meio desses três mecanismos, o feto é capaz de receber mais do que a quantidade de oxigênio adequada através da membrana placentária, a despeito do fato de o sangue fetal que deixa a placenta ter PO_2 de apenas 30 mmHg.

A *capacidade de difusão* total de oxigênio de toda a placenta a termo é de aproximadamente 1,2 mililitro de oxigênio por minuto por milímetro de mercúrio de diferença de pressão de oxigênio pela membrana, um valor maior do que a difusão pulmonar dos pulmões do recém-nascido.

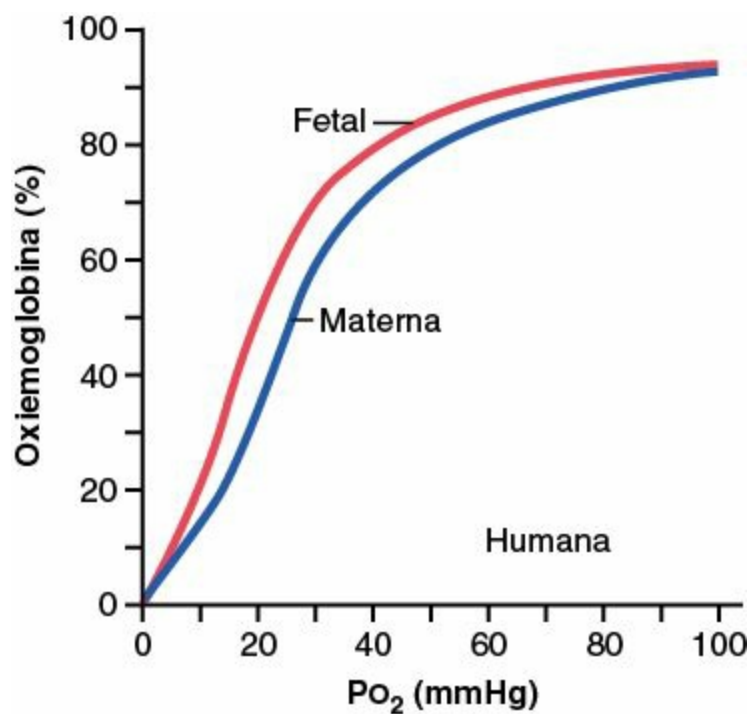



Figura 83-6. Curvas de dissociação oxigênio-hemoglobina do sangue materno e fetal, mostrando que o sangue fetal pode carregar quantidade maior de oxigênio do que consegue o sangue materno em determinada Po_2 sanguínea. *(Dados de Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)*

A Difusão de Dióxido de Carbono Através da Membrana Placentária. O dióxido de carbono é formado continuamente nos tecidos do feto da mesma maneira que é formado nos tecidos maternos, e o único meio de excretar esse dióxido de carbono fetal é através da placenta para o sangue materno. A pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) do sangue fetal é 2 a 3 mmHg maior que a do sangue materno. Esse pequeno gradiente pressórico do dióxido de carbono pela membrana é mais do que suficiente para permitir a difusão adequada do dióxido de carbono, porque a solubilidade extrema do dióxido de carbono na membrana placentária permite que ele se difunda cerca de 20 vezes mais rápido que o oxigênio.

A Difusão de Nutrientes Através da Membrana Placentária. Outros substratos metabólicos necessários ao feto se difundem no sangue fetal da mesma maneira que o oxigênio. Por exemplo, nos últimos estágios da gravidez, o feto usa mais glicose que todo o corpo da mãe. Para fornecer esse alto nível de glicose, as células trofoblásticas que revestem as vilosidades placentárias proporcionam *difusão facilitada* de glicose através da membrana placentária, ou seja, a glicose é transportada por moléculas transportadoras nas células trofoblásticas da membrana. Ainda assim, o nível de glicose no sangue fetal é 20% a 30% menor que no sangue materno.

Devido à alta solubilidade dos ácidos graxos nas membranas celulares, eles também se difundem do sangue materno para o sangue fetal, porém mais lentamente do que a glicose, de modo que a glicose é usada mais facilmente pelo feto para sua nutrição. Além disso, substâncias como corpos cetônicos e íons potássio, sódio e cloreto se difundem com relativa facilidade do sangue materno

para o sangue fetal.

A Excreção de Resíduos Através da Membrana Placentária. Da mesma maneira que o dióxido de carbono se difunde do sangue fetal para o sangue materno, outros produtos excretores formados no feto também se difundem através da membrana placentária para o sangue materno e, então, são excretados em conjunto com os produtos excretores da mãe. Eles incluem especialmente os produtos *nitrogenados não proteicos,* como *ureia, ácido úrico* e *creatinina*. O nível de ureia no sangue fetal é apenas ligeiramente maior que o do sangue materno porque a ureia se difunde através da membrana placentária com grande facilidade. Entretanto, a creatinina, que não se difunde tão facilmente, tem concentração no sangue fetal consideravelmente maior que no sangue materno. Portanto, a excreção do feto depende, principalmente, se não de forma total, dos gradientes de difusão pela membrana placentária e sua permeabilidade. Como há concentrações mais elevadas de produtos excretores no sangue fetal do que no sangue materno, ocorre difusão contínua dessas substâncias do sangue fetal para o materno.

FATORES HORMONAIS NA GRAVIDEZ

Na gravidez, a placenta forma quantidades especialmente grandes de *gonadotropina coriônica humana, estrogênios, progesterona* e *somatomamotropina coriônica humana*, e as três primeiras, e provavelmente também a quarta, são essenciais à gravidez normal.

A GONADOTROPINA CORIÔNICA HUMANA CAUSA PERSISTÊNCIA DO CORPO LÚTEO E EVITA A MENSTRUAÇÃO

A menstruação normalmente ocorre em mulher não grávida cerca de 14 dias depois da ovulação, época em que grande parte do endométrio uterino descama-se da parede uterina e é expelido para fora do útero. Se isso ocorresse após a implantação do ovo, a gravidez seria terminada. Entretanto, essa descamação é evitada pela secreção de gonadotropina coriônica humana pelos tecidos embrionários em desenvolvimento.

Simultaneamente ao desenvolvimento das células trofoblásticas do ovo recém-fertilizado, o hormônio *gonadotropina coriônica humana* é secretado pelas células trofoblásticas sinciciais para os líquidos maternos, como mostrado na Figura 83-7. A secreção desse hormônio pode primeiro ser medida no sangue, 8 a 9 dias após a ovulação, pouco depois do blastocisto se implantar no endométrio. Em seguida, a secreção aumenta rapidamente, atingindo nível máximo em torno de 10 a 12 semanas de gestação e diminuindo novamente a valor mais baixo, por volta de 16 a 20 semanas, continuando nesse nível pelo restante da gravidez.

A Função da Gonadotropina Coriônica Humana. A gonadotropina coriônica humana é uma glicoproteína com peso molecular aproximado de 39.000 e grande parte da mesma estrutura e função molecular do hormônio luteinizante secretado pela hipófise. A sua função mais importante é evitar a involução do corpo lúteo ao final do ciclo sexual feminino mensal. Em vez disso, faz com que o corpo lúteo secrete quantidades ainda maiores de seus hormônios sexuais — progesterona e estrogênios — pelos próximos meses. Esses hormônios sexuais impedem a menstruação e fazem com que o endométrio continue a crescer e armazenar grandes quantidades de nutrientes, em vez de se descamar em produto menstrual. Por conseguinte, as *células semelhantes às células deciduais,* que se desenvolvem no endométrio durante o ciclo sexual feminino normal, transformam-se, na verdade, em *células deciduais* verdadeiras — bastante inchadas e nutritivas — mais ou menos na mesma época em que o blastocisto se implanta.

Sob a influência da gonadotropina coriônica, o corpo lúteo no ovário materno cresce para cerca de duas vezes seu tamanho inicial, por volta de um mês depois do início da gravidez. E sua secreção contínua de estrogênios e progesterona mantém a natureza decidual do endométrio uterino, o que é necessário para o desenvolvimento inicial do feto.

Se o corpo lúteo for removido antes de aproximadamente sete semanas de gestação, quase sempre ocorrerá aborto espontâneo, às vezes até a 12ª semana. Depois dessa época, a placenta secreta quantidades suficientes de progesterona e estrogênios para manter a gravidez pelo restante do período gestacional. O corpo lúteo involui lentamente depois da 13ª a 17ª semana de gestação.

A Gonadotropina Coriônica Humana Estimula a Produção de Testosterona pelos Testículos Fetais do Macho. A gonadotropina coriônica humana também exerce efeito estimulador das *células intersticiais* nos testículos do feto masculino, resultando na produção de testosterona em fetos masculinos até o nascimento. Essa pequena secreção de testosterona durante a gestação é que faz com que os órgãos sexuais masculinos cresçam no feto em vez de órgãos sexuais femininos. Perto do final da gestação, a testosterona secretada pelos testículos fetais também faz com que os testículos desçam para o saco escrotal.

A SECREÇÃO DE ESTROGÊNIOS PELA PLACENTA

A placenta, assim como o corpo lúteo, secreta tanto estrogênios quanto progesterona. Estudos histoquímicos e fisiológicos mostram que esses dois hormônios, como a maioria dos hormônios placentários, são secretados pelas células *sinciciais trofoblásticas* da placenta.

A Figura 83-7 mostra que, perto do final da gestação, a produção diária de estrogênios placentários aumenta em cerca de 30 vezes o nível de produção materna normal. Entretanto, a secreção de estrogênios pela placenta é bem diferente da secreção pelos ovários. E, o mais importante, os

estrogênios secretados pela placenta não são sintetizados de novo a partir de substratos básicos na placenta. Em vez disso, eles são formados quase inteiramente dos compostos esteroides androgênicos, *desidroepiandrosterona* e *16-hidroxidesidroepiandrosterona*, formados tanto nas glândulas adrenais da mãe quanto nas glândulas adrenais do feto. Esses fracos androgênios são transportados pelo sangue para a placenta e convertidos pelas células trofoblásticas em estradiol, estrona e estriol. (Os córtices das glândulas adrenais do feto são extremamente grandes, e cerca de 80% consistem na chamada *zona fetal*, cuja função primária parece ser secretar desidroepiandrosterona durante a gravidez.)

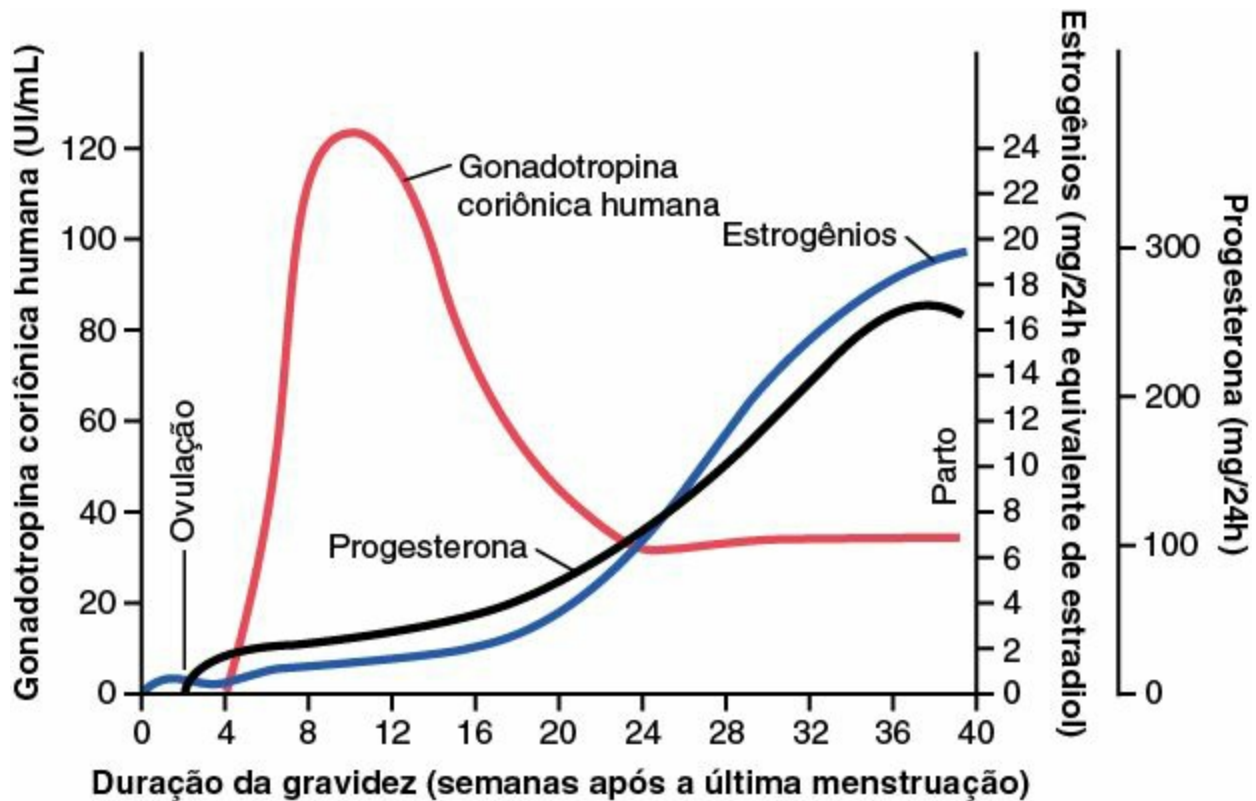



Figura 83-7. Intensidade da secreção de estrogênios e progesterona e concentração de gonadotropina coriônica humana em diferentes estágios da gravidez.

A Função do Estrogênio na Gravidez. No Capítulo 82, apontamos que os estrogênios exercem basicamente função proliferativa na maioria dos órgãos reprodutores e anexos da mulher. Durante a gravidez, as quantidades extremas de estrogênios causam (1) aumento do útero materno; (2) aumento das mamas maternas e crescimento da estrutura dos ductos da mama; e (3) aumento da genitália externa feminina da mãe.

Os estrogênios também relaxam os ligamentos pélvicos da mãe, assim as articulações sacroilíacas ficam relativamente maleáveis; e a sínfise pubiana, elástica. Essas mudanças facilitam a passagem do feto pelo canal de parto. Existem fortes razões para acreditarmos que os estrogênios também afetam muitos aspectos gerais do desenvolvimento fetal durante a gravidez, como, por exemplo, a intensidade da reprodução celular no embrião inicial.

A SECREÇÃO DE PROGESTERONA PELA PLACENTA

A progesterona é também essencial para uma gravidez bem-sucedida; na verdade, é tão importante quanto o estrogênio. Além de ser secretada em quantidade moderada pelo corpo lúteo no início da gravidez, é secretada posteriormente em quantidades enormes pela placenta, como mostrado na Figura 83-7.

Os efeitos especiais da progesterona, essenciais à progressão normal da gravidez, são os seguintes:

1. A progesterona faz com que células deciduais se desenvolvam no endométrio uterino. Essas células têm papel importante na nutrição do embrião inicial.
2. A progesterona diminui a contratilidade do útero grávido, evitando, assim, que contrações uterinas causem aborto espontâneo.
3. A progesterona contribui para o desenvolvimento do concepto mesmo antes da implantação, pois especificamente aumenta as secreções das trompas de Falópio e do útero, proporcionando material nutritivo apropriado para o desenvolvimento da *mórula* (massa esférica, de 16 a 32 blastômeros, formada antes da blástula) e do *blastocisto*. Existem ainda razões para acreditarmos que a progesterona afeta a clivagem celular no embrião em desenvolvimento inicial.
4. A progesterona, secretada durante a gravidez, ajuda o estrogênio a preparar as mamas da mãe para a lactação, o que será discutido adiante, neste Capítulo.

SOMATOMAMOTROPINA CORIÔNICA HUMANA

A *somatomamotropina coriônica humana* é um hormônio proteico com peso molecular de aproximadamente 22.000, que começa a ser secretada pela placenta em torno da quinta semana de gestação. A secreção desse hormônio aumenta progressivamente durante todo o restante da gravidez, em proporção direta ao peso da placenta. Embora as funções da somatomamotropina coriônica sejam incertas, ela é secretada em quantidade muitas vezes maior do que todos os outros hormônios da gravidez combinados. E tem também diversos possíveis efeitos importantes.

Primeiro, quando administrada a diversos tipos de animais, a somatomamotropina coriônica humana causa pelo menos desenvolvimento parcial das mamas animais e, em alguns casos, causa lactação. Uma vez que esta foi sua primeira função a ser descoberta, o hormônio foi chamado primeiro *lactogênio placentário humano*, e acreditava-se que tinha funções semelhantes às da prolactina. Entretanto, tentativas de seu uso para promover a lactação em humanos não foram bem-sucedidas.

Em segundo lugar, esse hormônio tem fracas ações, semelhantes às do hormônio do crescimento, causando a formação de tecidos proteicos, da mesma maneira como faz o hormônio do crescimento. Tem ainda estrutura química semelhante à do hormônio do crescimento, mas é preciso 100 vezes mais somatomamotropina coriônica humana do que hormônio do crescimento para promover o

crescimento.

Em terceiro lugar, a somatomamotropina coriônica humana diminui a sensibilidade à insulina e a utilização de glicose pela mãe, disponibilizando, assim, quantidades maiores de glicose ao feto. Como a glicose é o principal substrato usado pelo feto para fornecer energia ao seu crescimento, a possível importância desse efeito hormonal é óbvia. Ademais, o hormônio promove a liberação de ácidos graxos livres das reservas de gordura da mãe, assim, proporcionando essa fonte alternativa de energia para o metabolismo materno durante a gravidez. Portanto, parece que a somatomamotropina coriônica humana é um hormônio metabólico geral, com implicações nutricionais específicas tanto para a mãe quanto para o feto.

Outros Fatores Hormonais na Gravidez

Quase todas as glândulas endócrinas não sexuais maternas reagem também de modo acentuado à gravidez, o que resulta basicamente do aumento da carga metabólica da mãe, mas também, até certo ponto, dos efeitos dos hormônios placentários na hipófise e outras glândulas. A seguir, são descritos alguns dos efeitos mais notáveis.

Secreção Hipofisária. A hipófise anterior da mãe aumenta pelo menos 50% durante a gravidez e aumenta sua produção de *corticotropina, tireotropina* e *prolactina*. Por sua vez, a secreção hipofisária do hormônio foliculoestimulante e do hormônio luteinizante é quase totalmente suprimida, como consequência dos efeitos inibidores dos estrogênios e progesterona da placenta.

Secreção de Corticosteroide Aumentada. A secreção adrenocortical de *glicocorticoides* fica, moderadamente, elevada durante a gravidez. É possível que esses glicocorticoides ajudem a mobilizar aminoácidos dos tecidos maternos, de maneira que possam ser usados na síntese de tecidos no feto.

Geralmente, a gestante apresenta aumento de cerca de duas vezes na secreção de *aldosterona*, atingindo o pico no final da gravidez. Isto, em conjunto com as ações dos estrogênios, causa tendência, mesmo na gestante normal, de reabsorver o excesso de sódio de seus túbulos renais e, portanto, reter líquido, levando ocasionalmente à *hipertensão induzida pela gravidez*.

Secreção da Glândula Tireoide Aumentada. A glândula tireoide materna aumenta, em geral, até 50% durante a gravidez e eleva sua produção de tiroxina em quantidade correspondente. A maior produção de tiroxina é causada pelo menos parcialmente por efeito tireotrópico da *gonadotropina coriônica humana*, secretada pela placenta e por pequenas quantidades do hormônio específico estimulante da tireoide, a *tireotropina coriônica humana*, também secretada pela placenta.

Secreção da Glândula Paratireoide Aumentada. As glândulas paratireoides maternas geralmente aumentam durante a gravidez; esse aumento é, sobretudo, verdadeiro se a mãe estiver sob dieta deficiente em cálcio. O aumento dessas glândulas causa absorção de cálcio dos ossos maternos, mantendo, assim, a concentração normal de íons cálcio no líquido extracelular materno, mesmo quando o feto remove cálcio para ossificar seus próprios ossos. Essa secreção do hormônio paratireóideo é ainda mais intensificada durante a lactação após o nascimento do bebê, porque o bebê em crescimento requer mais cálcio do que o feto.

Secreção de "Relaxina" pelos Ovários e pela Placenta. Outra substância além dos estrogênios e da progesterona, um hormônio denominado *relaxina,* é secretada pelo corpo lúteo do ovário e pelos tecidos placentários. Sua secreção aumenta por efeito estimulador da gonadotropina coriônica humana, ao mesmo tempo em que o corpo lúteo e a placenta secretam grande quantidade de estrogênios e progesterona.

A relaxina é um polipeptídeo de 48 aminoácidos, com peso molecular aproximado de 9.000. Esse hormônio, quando injetado, causa relaxamento dos ligamentos da sínfise pubiana em cobaias e ratos em estro. Seu efeito é fraco ou possivelmente até mesmo ausente na gestante. Em vez disso, esse papel provavelmente é

desempenhado basicamente pelos estrogênios, que também ocasionam relaxamento dos ligamentos pélvicos. Também já se afirmou que a relaxina amolece o colo uterino da gestante no momento do parto. Acredita-se ainda que a relaxina atue como vasodilatador, contribuindo para aumentar o fluxo sanguíneo em vários tecidos, entre os quais os rins, e aumentando o retorno venoso e o débito cardíaco durante a gravidez.

A Resposta do Corpo Materno à Gravidez

A mais aparente dentre as diversas reações da mãe ao feto e os altos níveis de hormônios da gravidez é o aumento de tamanho dos vários órgãos sexuais. Por exemplo, o útero aumenta de aproximadamente 50 gramas para 1.100 gramas, e as mamas quase dobram de tamanho. Ao mesmo tempo, a vagina aumenta, e o introito se expande mais. Além disso, os diversos hormônios podem causar mudanças acentuadas na aparência da gestante, às vezes resultando no desenvolvimento de edema, acne e traços masculinos ou acromegálicos.

O Ganho de Peso na Gestante

Em média, a gestante engorda durante a gravidez cerca de 11 kg a 15 kg, e grande parte desse ganho de peso ocorre nos últimos dois trimestres. Desse peso adicional, cerca de 3,5 kg são do feto e 2 kg do líquido amniótico da placenta e das membranas fetais. O útero aumenta perto de 1,3 kg, e as mamas outro 1 kg, ainda restando aumento médio de peso de 3,4 kg a 7,8 kg. Cerca de 2 kg são líquido extra no sangue e no líquido extracelular, e geralmente o restante 1,3 kg a 5,6 kg é acúmulo de gordura. O líquido extra é eliminado na urina, nos primeiros dias após o parto, ou seja, depois da perda dos hormônios retentores de líquido da placenta.

Durante a gravidez, a mulher normalmente sente mais vontade de comer, em parte como consequência da remoção de substratos alimentares do sangue materno pelo feto e em parte devido a fatores hormonais. Sem o controle pré-natal apropriado da dieta, o ganho de peso da mulher pode ser tão grande quanto 34 kg, em vez dos usuais 11 kg a 15 kg.

O Metabolismo Durante a Gravidez

Como consequência de maior secreção de muitos hormônios durante a gravidez, incluindo a tiroxina, hormônios adrenocorticais e hormônios sexuais, o metabolismo basal da gestante aumenta cerca de 15% na última metade da gravidez. Por conseguinte, frequentemente ela tem sensações de calor excessivo. Além disso, devido à carga extra que ela está carregando, precisa despender mais energia do que o normal na atividade muscular.

A Nutrição Durante a Gravidez

Sem dúvida, o maior crescimento do feto ocorre durante o último trimestre de gestação; seu peso quase duplica nos últimos dois meses da gestação. Comumente, a mãe não absorve proteínas, cálcio, fosfato e ferro suficientes de sua dieta, nos últimos meses de gestação, para suprir essas necessidades extras do feto. Entretanto, antecipando tais necessidades extras, o corpo da mãe já trata de armazenar essas substâncias — parte na placenta, mas a maioria nos depósitos normais da mulher.

Se os elementos nutricionais apropriados não estiverem presentes na dieta da gestante, pode ocorrer uma série de deficiências maternas, especialmente de cálcio, fosfatos, ferro e vitaminas. Por exemplo, o feto precisa de cerca de 375 miligramas de ferro para formar seu sangue, e a mãe precisa de outros 600 miligramas para formar seu próprio sangue extra. A reserva normal de ferro não ligado à hemoglobina na mulher, no início da gravidez, geralmente fica em torno de 100 miligramas e quase nunca acima de 700 miligramas. Por isso, sem ferro suficiente na dieta, a gestante, muitas vezes, desenvolve *anemia hipocrômica*. Além disso, é particularmente importante que ela receba vitamina D porque, embora a quantidade total de cálcio usada pelo feto seja pequena, o cálcio normalmente é mal absorvido pelo trato gastrointestinal materno, sem vitamina D. Por fim, pouco antes de o bebê nascer, geralmente acrescenta-se vitamina K à dieta materna, de maneira que o bebê tenha protrombina suficiente para evitar hemorragia, particularmente hemorragia cerebral causada pelo processo do parto.

As Mudanças no Sistema Circulatório Materno Durante a Gravidez

O Fluxo de Sangue Através da Placenta e o Débito Cardíaco Materno Aumentam Durante a Gravidez. Cerca de 625 mililitros de sangue fluem através da circulação materna da placenta a cada minuto, no último mês de gravidez. Esse fluxo, mais o aumento geral do metabolismo materno, aumenta o débito cardíaco materno de 30% a 40% acima do normal, na 27ª semana de gestação; então, por razões inexplicadas, o débito cardíaco diminui até pouco acima do normal durante as últimas oito semanas de gravidez, independentemente do elevado fluxo sanguíneo uterino, indicando que o fluxo sanguíneo noutros tecidos possa ser reduzido.

O Volume de Sangue Materno Aumenta Durante a Gravidez. O volume de sangue materno pouco antes do termo é cerca de 30% acima do normal. Esse aumento ocorre, principalmente, durante a última metade da gravidez, como mostrado pela curva da Figura 83-8. A causa desse aumento de volume, provavelmente, é devido, pelo menos em parte, à aldosterona e aos estrogênios, que elevam muito durante a gravidez, e à maior retenção de líquido pelos rins. Além disso, a medula óssea fica cada vez mais ativa e produz hemácias extras circulantes no excesso de volume de líquido. Portanto, na época do nascimento do bebê, a mãe tem por volta de 1 a 2 litros de sangue extra no seu sistema circulatório. Cerca de apenas um quarto desse montante é, normalmente, -perdido através de sangramento, durante o trabalho de parto do bebê, sendo assim um fator de segurança considerável para a mãe.

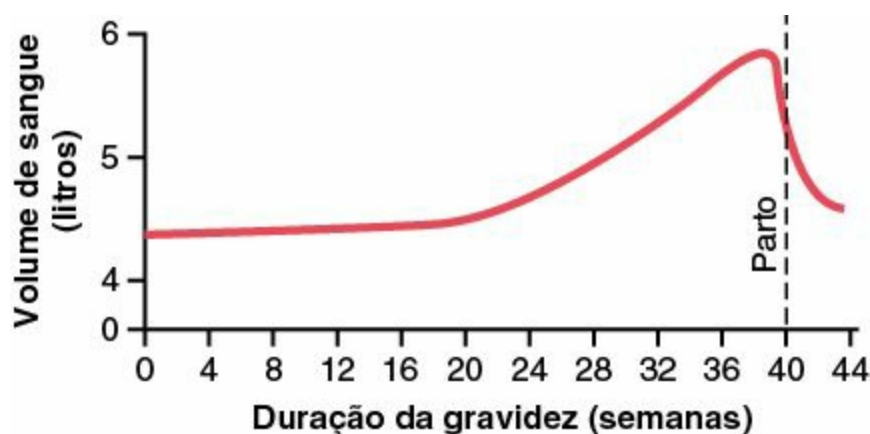



Figura 83-8. O efeito da gravidez no aumento do volume de sangue materno.

A Respiração Materna Aumenta Durante a Gravidez. Devido ao aumento do metabolismo basal da gestante e por causa do aumento de tamanho da mãe, a quantidade total de oxigênio usado por ela, pouco antes do nascimento do bebê, é de aproximadamente 20% acima do normal, e uma quantidade proporcional de dióxido de carbono é formada. Esses efeitos fazem com que a ventilação minuto da mãe aumente. Acredita-se também que os altos níveis de progesterona durante a gravidez elevem a ventilação minuto ainda mais, já que a progesterona aumenta a sensibilidade do centro respiratório ao dióxido de carbono. O resultado efetivo é o aumento da ventilação minuto de cerca de 50% e queda na PCO_2 arterial de vários milímetros de mercúrio, abaixo do que seria em uma mulher não grávida. Simultaneamente, o útero em crescimento pressiona os conteúdos abdominais para cima, fazendo pressão ascendente contra o diafragma; assim, a excursão total do diafragma diminui. Por conseguinte, a frequência respiratória aumenta para manter a ventilação extra.

A Função Renal Materna Durante a Gravidez

A formação de urina na gestante geralmente é maior, devido ao aumento da ingestão de líquido e à maior carga de produtos excretores. Mas, além disso, várias alterações especiais ocorrem na função renal.

Primeiro, a capacidade reabsortiva dos túbulos renais de sódio, cloreto e água aumenta até 50% em decorrência do aumento da produção de sal e água, que retêm hormônios, especialmente hormônios esteroides pela placenta e pelo córtex adrenal.

Em segundo lugar, a filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal aumentam até 50% durante a gravidez normal devido à vasodilatação renal. Embora os mecanismos que causem essa vasodilatação renal na gravidez ainda

não sejam claros, alguns estudos sugerem que os níveis elevados de óxido nítrico ou do hormônio ovariano *relaxina* podem contribuir para essas alterações. A filtração glomerular aumentada provavelmente ocorre, pelo menos em parte, como compensação pela maior reabsorção tubular de sal e água. Assim, a gestante *normal* acumula, em geral, apenas 2,2 kg de água e sal extras.

Líquido Amniótico e sua Formação

Normalmente, o volume de *líquido amniótico* (o líquido dentro do útero no qual o feto flutua) fica entre 500 mililitros e 1 litro, mas pode ser de até poucos milímetros ou vários litros. Estudos com isótopos sobre a formação do líquido amniótico mostram que, em média, a água no líquido amniótico é substituída a cada 3 horas, e os eletrólitos sódio e potássio são repostos em média uma vez a cada 15 horas. Grande porção do líquido deriva da excreção renal do feto. Da mesma maneira, determinada quantidade de absorção ocorre por meio do trato gastrointestinal e dos pulmões do feto. Entretanto, mesmo depois da morte intrauterina do feto, ainda se observa a presença de renovação de líquido amniótico, indicando que parte do líquido é formada e absorvida diretamente através das membranas amnióticas.

Pré-eclâmpsia e Eclâmpsia

Cerca de 5% de todas as gestantes apresentam *hipertensão induzida pela gravidez*, que é um rápido aumento da pressão arterial em níveis hipertensivos nos últimos meses de gravidez. Isso também está associado à perda de grande quantidade de proteína na urina. Essa condição é denominada *pré-eclâmpsia* ou *toxemia gravídica* e se caracteriza por retenção excessiva de sal e água pelos rins maternos e pelo ganho de peso e desenvolvimento de edema e hipertensão na mãe. Além disso, há comprometimento da função do endotélio vascular, ocorrendo espasmo arterial em muitas partes do organismo materno, mais particularmente nos rins, cérebro e fígado. Tanto o fluxo sanguíneo renal quanto a filtração glomerular são menores, exatamente em oposição às mudanças que ocorrem nas gestantes normais. Esses efeitos renais incluem ainda espessamento dos tufos glomerulares, contendo depósito proteico nas membranas basais.

Várias tentativas já foram feitas para provar que a pré-eclâmpsia é causada pela secreção excessiva de hormônios placentários ou adrenais, mas ainda não há provas de base hormonal. Outra teoria é que a pré-eclâmpsia resulta de algum tipo de autoimunidade ou alergia na mulher causada pela presença do feto. Em apoio a essa hipótese, os sintomas agudos normalmente desaparecem poucos dias depois do nascimento do bebê.

Há ainda evidências de que a pré-eclâmpsia seja desencadeada por *suprimento insuficiente de sangue à placenta*, resultando na liberação pela placenta de substâncias que causam disfunção difusa do endotélio vascular materno. Durante o desenvolvimento placentário normal, os trofoblastos invadem as arteríolas do endométrio uterino e remodelam inteiramente as arteríolas maternas em grandes vasos sanguíneos com baixa resistência ao fluxo de sangue. Em mulheres com pré-eclâmpsia, as arteríolas maternas não apresentam essas alterações adaptativas, por razões que ainda não estão claras, e não ocorre fornecimento de sangue suficiente à placenta. Isso, por sua vez, faz com que a placenta libere diversas substâncias que entram na circulação materna e comprometem a função endotelial vascular, causam menor fluxo de sangue aos rins, excesso de retenção de sal e água e aumento da pressão sanguínea.

Muito embora os fatores que ligam o menor fornecimento sanguíneo placentário à disfunção do endotélio materno ainda sejam incertos, alguns estudos experimentais sugerem um papel para os níveis elevados de *citocinas inflamatórias* como o *fator de necrose tumoral* a *e a interleucina 6*. Os fatores placentários que impedem a angiogênese (crescimento de vasos sanguíneos) também têm mostrado contribuição no aumento de citocinas inflamatórias e pré-eclâmpsia. Por exemplo, as proteínas antiangiogênicas *tirosina cinases relacionadas a fms solúvel 1* (s-Flt-1) e *endoglina solúvel* estão aumentadas no sangue de mulheres com pré-eclâmpsia. Essas substâncias são liberadas pela placenta para a circulação materna em resposta à isquemia e hipoxia da placenta. A endoglina solúvel e as s-Flt-1 têm efeitos múltiplos que podem comprometer a função do endotélio vascular materno e resultam em hipertensão, proteinúria e as outras manifestações sistêmicas da pré-eclâmpsia. Porém, o papel preciso de vários fatores liberados pela placenta isquêmica que causam as múltiplas anormalidades nas

mulheres com pré-eclâmpsia ainda é incerto.

Eclâmpsia é um grau extremo de pré-eclâmpsia, caracterizada por espasmo vascular por todo o corpo; convulsões clônicas na mãe, às vezes seguidas por coma; grande redução do débito renal; disfunção hepática; geralmente hipertensão grave; e toxemia generalizada. Geralmente, ocorre pouco antes do nascimento do bebê. Sem tratamento, uma grande porcentagem de gestantes eclâmpticas falece. Entretanto, com o uso imediato e adequado de agentes vasodilatadores de ação rápida para reduzir a pressão arterial aos níveis normais, seguido pela interrupção imediata da gravidez — por cesariana, se necessário —, a mortalidade, mesmo em gestantes eclâmpticas, tem sido reduzida a 1% ou menos.

PARTO

AUMENTO DA EXCITABILIDADE UTERINA PRÓXIMO AO TERMO

Parto significa o nascimento do bebê. Ao final da gravidez, o útero fica progressivamente mais excitável, até que, por fim, desenvolve contrações rítmicas tão fortes que o bebê é expelido. Não se sabe a causa exata do aumento da atividade uterina, mas pelo menos duas categorias principais de eventos levam às contrações intensas, responsáveis pelo parto: (1) mudanças hormonais progressivas que aumentam a excitabilidade da musculatura uterina; e (2) mudanças mecânicas progressivas.

Os Fatores Hormonais que Aumentam a Contratilidade Uterina

Maior Proporção de Estrogênios em Relação à Progesterona. A progesterona inibe a contratilidade uterina durante a gravidez, ajudando, assim, a evitar a expulsão do feto. Por sua vez, os estrogênios têm tendência definida para aumentar o grau de contratilidade uterina, em parte porque elevam o número de junções comunicantes entre as células do músculo liso uterino adjacentes, mas também devido a outros efeitos pouco entendidos ainda. Tanto a progesterona quanto o estrogênio são secretados em quantidades progressivamente maiores durante grande parte da gravidez, mas, a partir do sétimo mês, a secreção de estrogênio continua a aumentar, enquanto a de progesterona permanece constante ou até mesmo diminui um pouco. Por isso, já se postulou que a *produção estrogênio-progesterona* aumenta o suficiente até o final da gravidez para ser pelo menos parcialmente responsável pelo aumento da contratilidade uterina.

A Ocitocina Causa Contração do Útero. A ocitocina é um hormônio secretado pela neuro-hipófise que, especificamente, causa contrações uterinas (Capítulo 76). Existem quatro razões para se acreditar que a ocitocina pode ser importante para aumentar a contratilidade do útero próximo ao termo:

1. A musculatura uterina aumenta seus receptores de ocitocina e, portanto, aumenta sua sensibilidade a uma determinada dose de ocitocina nos últimos meses de gravidez.

2. A secreção de ocitocina pela neuro-hipófise é, consideravelmente, maior no momento do parto.
3. Muito embora animais hipofisectomizados ainda consigam ter seus filhotes a termo, o trabalho de parto é prolongado.
4. Experimentos em animais indicam que a irritação ou a dilatação do colo uterino, como ocorre durante o trabalho de parto, pode causar reflexo neurogênico, através dos núcleos paraventricular e supraóptico, que faz com que a hipófise posterior (a neuro-hipófise) aumente sua secreção de ocitocina.

Os Efeitos de Hormônios Fetais no Útero. A hipófise do feto secreta grande quantidade de ocitocina, o que teria algum papel na excitação uterina. Além disso, as glândulas adrenais do feto secretam grande quantidade de cortisol, outro possível estimulante uterino. E, mais, as membranas fetais liberam prostaglandinas em concentrações elevadas, no momento do trabalho de parto, que também podem aumentar a intensidade das contrações uterinas.

Os Fatores Mecânicos que Aumentam a Contratilidade Uterina

Distensão da Musculatura Uterina. A simples distensão de órgãos de musculatura lisa geralmente aumenta sua contratilidade. Ademais, a distensão intermitente, como ocorre repetidamente no útero, por causa dos movimentos fetais, pode também provocar a contração dos músculos lisos. Observe, particularmente, que os gêmeos nascem em média *19 dias* antes de um só bebê, o que enfatiza a importância da distensão mecânica em provocar contrações uterinas.

Distensão ou Irritação do Colo Uterino. Há razões para se acreditar que a distensão ou a irritação do colo uterino seja particularmente importante para provocar contrações uterinas. Por exemplo, os próprios obstetras, muitas vezes, induzem o trabalho de parto, rompendo as membranas, de maneira que a cabeça do bebê distenda o colo uterino mais efetivamente que o usual, ou irritando-o de outras formas.

Não se sabe o mecanismo pelo qual a irritação cervical excita o corpo uterino. Já foi sugerido que a distensão ou irritação de terminais sensoriais no colo uterino provoque contrações uterinas reflexas; no entanto, as contrações poderiam ser resultantes da pura e simples transmissão miogênica de sinais do colo ao corpo uterino.

O INÍCIO DO TRABALHO DE PARTO — UM MECANISMO DE FEEDBACK POSITIVO PARA O SEU DESENCADEAMENTO

Durante grande parte da gravidez, o útero sofre episódios periódicos de contrações rítmicas fracas e lentas, denominadas *contrações de Braxton Hicks*. Essas contrações ficam progressivamente mais

fortes ao final da gravidez; então, mudam subitamente, em questão de horas, e ficam excepcionalmente fortes, começando a distender o colo uterino e, posteriormente, forçando o bebê através do canal de parto, levando, assim, ao parto. Esse processo é denominado *trabalho de parto,* e as contrações fortes, que resultam na parturição final, são denominadas *contrações do trabalho de parto*.

Não sabemos o que muda subitamente a ritmicidade lenta e fraca do útero para as contrações fortes do trabalho de parto. Entretanto, com base na experiência com outros tipos de sistemas de controle fisiológico, propôs-se uma teoria para explicar o início do trabalho de parto. A teoria de *feedback positivo* sugere que a distensão do colo uterino pela cabeça do feto torna-se, finalmente, tão grande que provoca forte reflexo no aumento da contratilidade do corpo uterino. Isso empurra o bebê para frente, o que distende mais o colo e desencadeia mais *feedback* positivo ao corpo uterino. Assim, o processo se repete até o bebê ser expelido. Essa teoria está ilustrada na Figura 83-9, e as observações que a corroboram são as que se seguem.

Em primeiro lugar, as contrações do trabalho de parto obedecem a todos os princípios de *feedback* positivo, ou seja, quando a força da contração uterina ultrapassa certo valor crítico, cada contração leva a contrações subsequentes que vão se tornando cada vez mais fortes, até atingir o efeito máximo. Voltando à discussão do Capítulo 1 a respeito de *feedback* positivo nos sistemas de controle, é possível ver que se trata da natureza precisa de todos os mecanismos de *feedback* positivo quando o ganho de *feedback* ultrapassa o valor crítico.

Em segundo lugar, dois conhecidos tipos de *feedback* positivo aumentam as contrações uterinas durante o trabalho de parto: (1) a distensão do colo uterino faz com que todo o corpo do útero se contraia, e tal contração distende o colo ainda mais, devido à força da cabeça do bebê para baixo; e (2) a distensão cervical também faz com que a hipófise secrete ocitocina, que é outro meio de aumentar a contratilidade uterina.

Resumindo, podemos assumir que múltiplos fatores aumentam a contratilidade do útero ao final da gravidez. Por fim, uma contração uterina torna-se forte o bastante para irritar o útero, especialmente no colo, o que aumenta a contratilidade uterina ainda mais devido ao *feedback* positivo, resultando em segunda contração uterina mais forte que a primeira, uma terceira mais forte que a segunda, e assim por diante. Quando essas contrações se tornam fortes o bastante para causar esse tipo de *feedback,* com cada contração sucessiva mais forte que a precedente, o processo chega ao fim. Poderíamos questionar a respeito dos muitos casos de trabalho de parto falso, nos quais as contrações ficam cada vez mais fortes e depois diminuem e desaparecem. Lembre-se de que para o *feedback* positivo persistir, *cada* novo ciclo devido ao processo de *feedback* positivo deve ser mais forte que o precedente. Se em algum momento, depois de iniciado o trabalho de parto, as contrações não conseguirem reexcitar o útero suficientemente, o *feedback* positivo poderia entrar em declínio retrógrado, e as contrações do trabalho de parto desapareceriam.

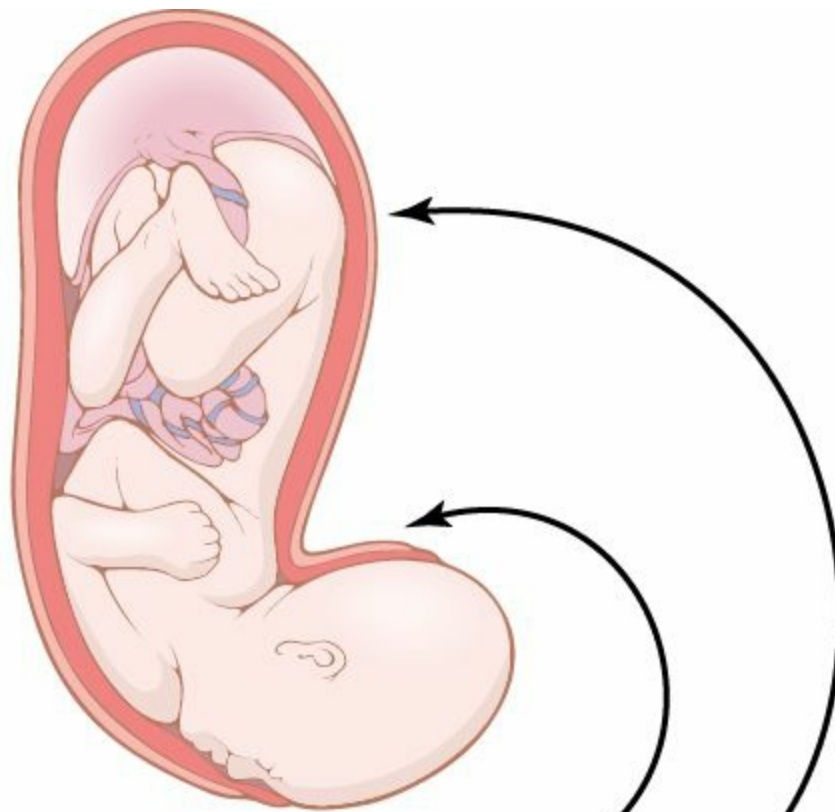



Figura 83-9. Teoria do desencadeamento de contrações intensamente fortes durante o trabalho de parto.

AS CONTRAÇÕES MUSCULARES ABDOMINAIS DURANTE O TRABALHO DE PARTO

Quando as contrações uterinas se tornam fortes durante o trabalho de parto, sinais de dor originam-se tanto do útero quanto do canal de parto. Esses sinais, além de causarem sofrimento, provocam reflexos neurogênicos na medula espinal para os músculos abdominais, causando contrações intensas desses músculos. As contrações abdominais acrescentam muito à força que provoca a expulsão do bebê.

Mecanismos do Parto

As contrações uterinas durante o trabalho de parto começam basicamente no topo do fundo uterino e se espalham para baixo, por todo o corpo uterino. Além disso, a intensidade da contração é grande no topo e no corpo uterino, mas fraca no segmento inferior do útero adjacente ao colo. Portanto, cada contração uterina tende a forçar o bebê para baixo, na direção do colo uterino.

No início do trabalho de parto, as contrações ocorrem apenas a cada 30 minutos. À medida que o trabalho de parto progride, as contrações finalmente surgem com tanta frequência quanto uma vez a cada 1 a 3 minutos, e sua intensidade aumenta bastante, com períodos muito breves de relaxamento entre elas. As contrações da

musculatura uterina e abdominal combinadas durante a expulsão do bebê causam força descendente do feto equivalente a 12 kg, durante cada contração forte.

Felizmente, essas contrações do trabalho de parto ocorrem intermitentemente, pois contrações fortes impedem ou às vezes até mesmo interrompem o fluxo sanguíneo através da placenta e poderiam causar o óbito do feto, se fossem contínuas. Na verdade, o uso excessivo de diversos estimulantes uterinos, como a ocitocina, pode causar espasmo uterino em vez de contrações rítmicas e levar o feto ao óbito.

Em mais de 95% dos nascimentos, a cabeça é a primeira parte do bebê a ser expelida e, na maioria dos outros casos, as nádegas apresentam-se primeiro. Quando o bebê entra no canal de parto primeiro com as nádegas ou os pés, isso é chamado apresentação *pélvica*.

A cabeça age como uma cunha que abre as estruturas do canal de parto enquanto o feto é forçado para baixo. A primeira grande obstrução à expulsão do feto é o próprio colo uterino. Ao final da gravidez, o colo se torna friável, permitindo-lhe que se distenda quando as contrações do trabalho de parto começam no útero. O chamado *primeiro estágio do trabalho de parto* é o período de dilatação cervical progressiva, que dura até a abertura cervical estar tão grande quanto a cabeça do feto. Esse estágio, geralmente, tem duração de 8 a 24 horas, na primeira gestação, mas muitas vezes apenas alguns minutos depois de várias gestações.

Quando o colo está totalmente dilatado, as membranas fetais geralmente se rompem, e o líquido amniótico vaza subitamente pela vagina. Em seguida, a cabeça do feto se move rapidamente para o canal de parto, e, com a força descendente adicional, ele continua a forçar caminho através do canal até a expulsão final. Trata-se do *segundo estágio do trabalho de parto*, e pode durar tão pouco quanto 1 minuto, depois de várias gestações, até 30 minutos ou mais, na primeira gestação.

Separação e Expulsão da Placenta

Durante 10 a 45 minutos depois do nascimento do bebê, o útero continua a se contrair, diminuindo cada vez mais de tamanho, causando efeito de *cisalhamento* entre as paredes uterinas e placentárias, separando, assim, a placenta do seu local de implantação. A separação da placenta abre os sinusoides placentários e provoca sangramento. A quantidade de sangue limita-se, em média, a 350 mililitros pelo seguinte mecanismo: as fibras dos músculos lisos da musculatura uterina estão dispostas em grupos de oito ao redor dos vasos sanguíneos, onde estes atravessam a parede uterina. Portanto, a contração do útero, depois da expulsão do bebê, contrai os vasos que antes proviam sangue à placenta. Além disso, acredita-se que prostaglandinas vasoconstritoras, formadas no local da separação placentária, causem mais espasmo nos vasos sanguíneos.

Dores do Trabalho de Parto

A cada contração uterina, a mãe sente dor considerável. A cólica, no início do trabalho de parto, provavelmente se deve, em grande parte, à hipoxia do músculo uterino, decorrente da compressão dos vasos sanguíneos no útero. Essa dor não é sentida quando os *nervos hipogástricos* sensoriais viscerais, que carregam as fibras sensoriais viscerais que saem do útero, tiverem sido seccionados.

Entretanto, durante o segundo estágio do trabalho de parto, quando o feto está sendo expelido através do canal de parto, uma dor muito mais forte é causada pela distensão cervical, distensão perineal e distensão ou ruptura de estruturas no próprio canal vaginal. Essa dor é conduzida à medula espinal e ao cérebro da mãe por nervos somáticos, em vez de por nervos sensoriais viscerais.

Involução do Útero depois do Parto

Durante as primeiras 4 a 5 semanas depois do parto, o útero involui. Seu peso fica menor que a metade do peso imediatamente após o parto no prazo de uma semana; e, em quatro semanas, se a mãe amamentar, o útero torna-se tão pequeno quanto era antes da gravidez. Esse efeito da lactação resulta da supressão da secreção de gonadotropina hipofisária e dos hormônios ovarianos durante os primeiros meses de lactação, conforme discutiremos adiante. Durante a involução inicial do útero, o local placentário na superfície endometrial sofre

autólise, causando uma excreção vaginal conhecida como “lóquia”, que primeiro é de natureza sanguinolenta e depois serosa, mantendo-se por cerca de 10 dias, no total. Depois desse tempo, a superfície endometrial é reepitalizada e pronta mais uma vez para a vida sexual normal não gravídica.

LACTAÇÃO

DESENVOLVIMENTO DAS MAMAS

As mamas, mostradas na Figura 83-10, começam a se desenvolver na puberdade. Esse desenvolvimento é estimulado pelos estrogênios do ciclo sexual feminino mensal; os estrogênios estimulam o crescimento da parte *glandular das mamas,* além do depósito de gordura que dá massa às mamas. Além disso, ocorre crescimento bem mais intenso durante o estado de altos níveis de estrogênio da gravidez, e só então o tecido glandular fica inteiramente desenvolvido para a produção de leite.

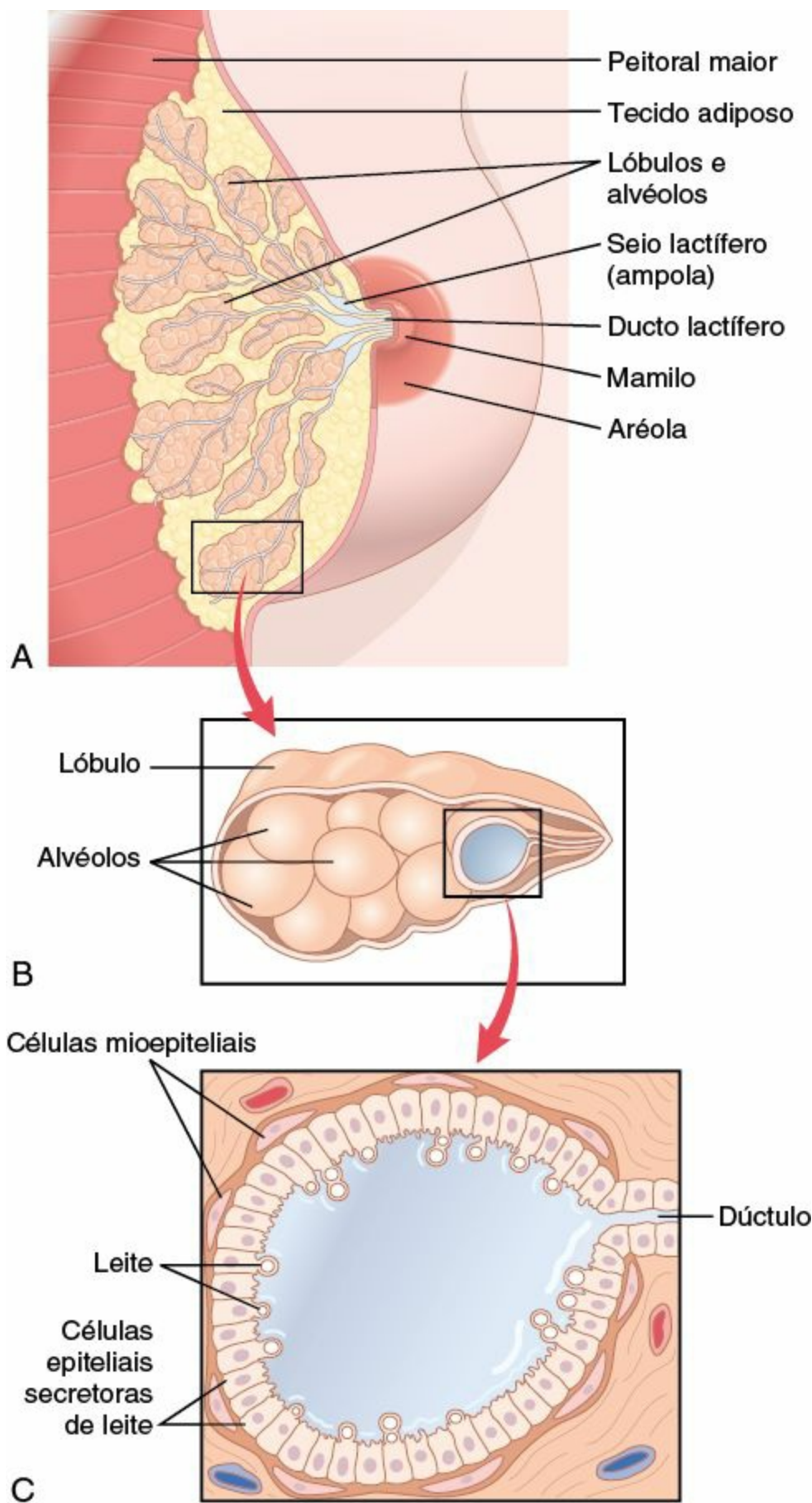



Figura 83-10. A mama e seus lóbulos, alvéolos e ductos lactíferos secretores (ductos de leite) que constituem sua glândula mamária (**A**). As ampliações mostram um lóbulo (**B**) e células secretoras de leite de um alvéolo (**C**).

Os Estrogênios Estimulam o Crescimento do Sistema de Ductos das Mamas. Durante toda a gravidez, a grande quantidade de estrogênios secretada pela placenta faz com que o sistema de

ductos das mamas cresça e se ramifique. Simultaneamente, o estroma das mamas aumenta em quantidade, e grande quantidade de gordura é depositada no estroma.

Quatro outros hormônios são igualmente importantes para o crescimento do sistema de ductos: *hormônio do crescimento*, *prolactina*, os *glicocorticoides adrenais* e *insulina*. Sabe-se que cada um desses hormônios tem pelo menos algum papel no metabolismo das proteínas, o que, presumivelmente, explica a função deles no desenvolvimento das mamas.

A Progesterona É Necessária para o Desenvolvimento Total do Sistema Lóbulo-Alveolar. O desenvolvimento final das mamas em órgãos secretores de leite também requer *progesterona*. Quando o sistema de ductos estiver desenvolvido, a progesterona — agindo sinergicamente com o estrogênio, bem como com os outros hormônios mencionados — causará o crescimento adicional dos lóbulos mamários, com multiplicação dos alvéolos e desenvolvimento de características secretoras nas células dos alvéolos. Essas mudanças são análogas aos efeitos secretores da progesterona no endométrio uterino na última metade do ciclo menstrual feminino.

A PROLACTINA PROMOVE A LACTAÇÃO

Embora o estrogênio e a progesterona sejam essenciais ao desenvolvimento físico das mamas durante a gravidez, um efeito especial de ambos esses hormônios é inibir a *verdadeira secreção de leite*. Por outro lado, o hormônio *prolactina* tem o efeito exatamente oposto na secreção de leite, promovendo-a. A prolactina é secretada pela hipófise anterior materna, e sua concentração no sangue da mãe aumenta uniformemente a partir da quinta semana de gravidez até o nascimento do bebê, época em que já aumentou de 10 a 20 vezes o nível normal não grávido. Esse nível elevado de prolactina, no final da gravidez, é mostrado na Figura 83-11.

Além disso, a placenta secreta grande quantidade de *somatomamotropina coriônica humana,* que provavelmente tem propriedades lactogênicas, apoiando, assim, a prolactina da hipófise materna durante a gravidez. Mesmo assim, devido aos efeitos supressivos do estrogênio e da progesterona, não mais do que uns poucos mililitros de líquido são secretados a cada dia até após o nascimento do bebê. O líquido secretado, nos últimos dias antes e nos primeiros dias após o parto, é denominado *colostro*, que contém, essencialmente, as mesmas concentrações de proteínas e lactose do leite, mas quase nenhuma gordura, e sua taxa máxima de produção é cerca de 1/100 da taxa subsequente de produção de leite.

Imediatamente depois que o bebê nasce, a perda súbita tanto de secreção de estrogênio quanto de progesterona da placenta permite que o efeito lactogênico da prolactina da hipófise materna assuma seu papel natural de promotor da lactação, e no período de 1 a 7 dias as mamas começam a secretar quantidades copiosas de leite, em vez de colostro. Essa secreção de leite requer uma secreção de

suporte adequada da maioria dos outros hormônios maternos também, porém os mais importantes são *hormônio do crescimento*, *cortisol*, *paratormônio* e *insulina*. Esses hormônios são necessários para fornecer aminoácidos, ácidos graxos, glicose e cálcio, fundamentais para a formação do leite.

Depois do nascimento do bebê, o *nível basal* da secreção de prolactina retorna aos níveis não grávidos durante algumas semanas, conforme mostrado na Figura 83-11. Entretanto, cada vez que a mãe amamenta o bebê, sinais neurais dos mamilos para o hipotálamo causam um pico de 10 a 20 vezes da secreção de prolactina, que dura aproximadamente 1 hora, o que também é mostrado na Figura 83-11. Essa prolactina age nas mamas maternas para manter as glândulas mamárias secretando leite nos alvéolos para os períodos de amamentação subsequentes. Se o pico de prolactina estiver ausente, ou for bloqueado em decorrência de dano hipotalâmico ou hipofisário, ou se a amamentação não prosseguir, as mamas perdem a capacidade de produzir leite dentro de mais ou menos uma semana. Entretanto, a produção de leite pode se manter por vários anos se a criança continuar a sugar, embora a formação de leite, normalmente, diminua consideravelmente depois de 7 a 9 meses.

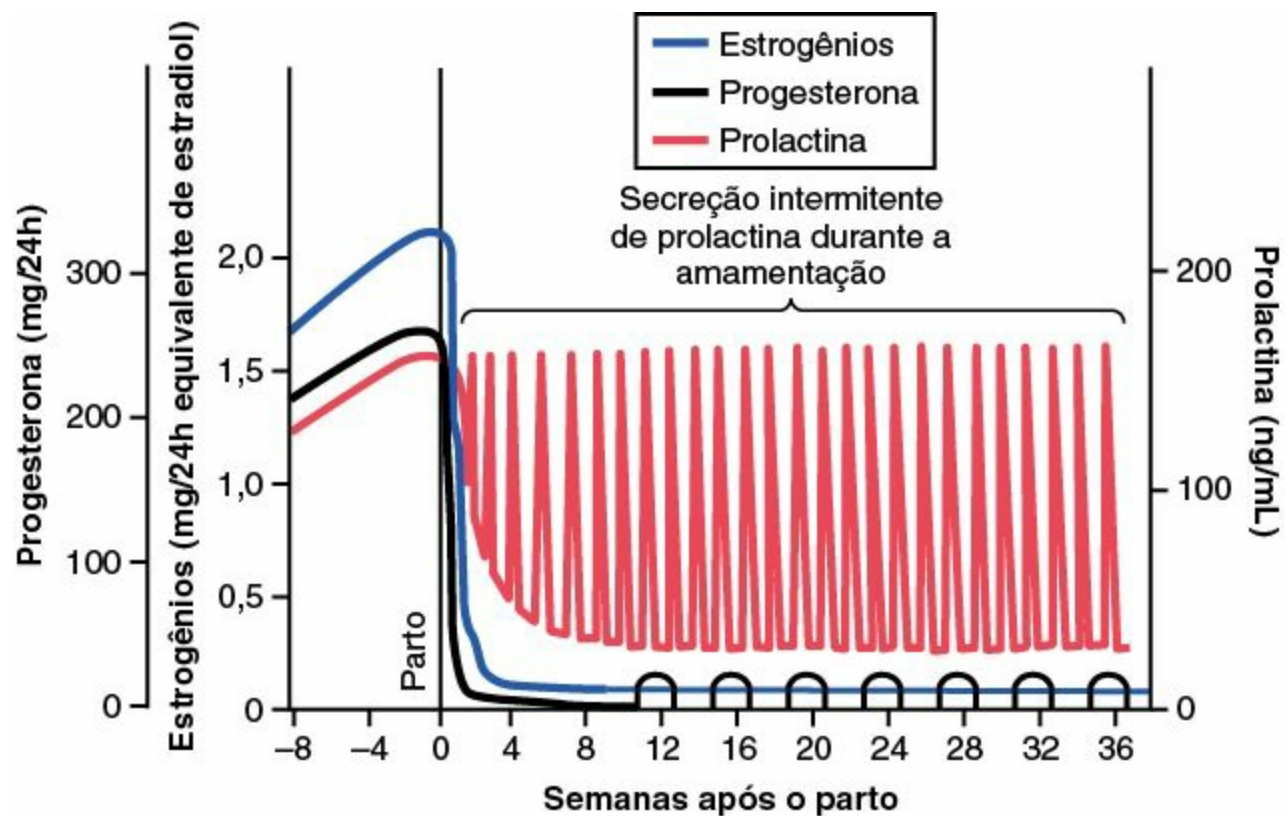



Figura 83-11. Variação da secreção de estrogênios, progesterona e prolactina durante oito semanas antes do parto e 36 semanas depois. Observe especialmente a queda na secreção de prolactina para níveis basais, poucas semanas depois do parto, mas também os períodos intermitentes de secreção acentuada de prolactina (cerca de 1 hora por vez) durante e depois dos períodos de amamentação.

O Hipotálamo Secreta o Hormônio Inibidor da Prolactina. O hipotálamo tem papel essencial no controle da secreção de prolactina, como na maioria de todos os outros hormônios hipofisários anteriores. Contudo, esse controle é diferente em um aspecto: o hipotálamo

essencialmente *estimula* a produção de todos os outros hormônios, mas efetivamente *inibe* a produção de prolactina. Por conseguinte, o comprometimento do hipotálamo ou o bloqueio do sistema portal hipotalâmico-hipofisário geralmente aumenta a secreção de prolactina, enquanto deprime a secreção dos outros hormônios hipofisários anteriores.

Por isso, acredita-se que a secreção pela hipófise anterior de prolactina seja controlada totalmente, ou quase totalmente, por fator inibidor formado no hipotálamo e transportado pelo sistema portal hipotalâmico-hipofisário à hipófise anterior. Este fator é, por vezes, chamado *hormônio inibidor de prolactina*, se bem que ele é quase certamente o mesmo que a catecolamina *dopamina*, conhecida por ser secretada pelos núcleos arqueados do hipotálamo e que pode diminuir a secreção de prolactina em até 10 vezes.

A Supressão dos Ciclos Ovarianos Femininos na Nutriz Por Muitos Meses Após o Parto. Na maioria das nutrizes, o ciclo ovariano (e a ovulação) não retorna até poucas semanas depois de ela parar de amamentar. A razão disso parece ser que os mesmos sinais neurais das mamas para o hipotálamo que provocam a secreção de prolactina durante o ato de sugar — seja devido aos sinais nervosos ou devido a efeito subsequente de mais prolactina — inibem a secreção do hormônio liberador da gonadotropina pelo hipotálamo. Isto, por sua vez, suprime a formação dos hormônios gonadotrópicos hipofisários — hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulate. Entretanto, após vários meses de lactação, em algumas mulheres, especialmente naquelas que amamentam seus bebês apenas parte do tempo, a hipófise começa a secretar hormônios gonadotrópicos suficientes para restabelecer o ciclo sexual mensal, embora a amamentação continue.

O PROCESSO DE EJEÇÃO (OU "DESCIDA") NA SECREÇÃO DE LEITE — A FUNÇÃO DA OCITOCINA

O leite é secretado de maneira contínua nos alvéolos das mamas, mas não flui facilmente dos alvéolos para o sistema de ductos e, portanto, não vaza continuamente pelos mamilos. Em vez disso, o leite precisa ser *ejetado* dos alvéolos para os ductos, antes de o bebê poder obtê-lo. Essa ejeção é causada por um reflexo neurogênico e hormonal combinado, que envolve o hormônio hipofisário posterior *ocitocina*.

Quando o bebê suga, ele não recebe quase nenhum leite por mais ou menos 30 segundos. Primeiramente, é preciso que impulsos sensoriais sejam transmitidos através dos nervos somáticos dos mamilos para a medula espinal da mãe e, então, para o seu hipotálamo, onde desencadeiam sinais neurais que promovem a secreção de *ocitocina*, ao mesmo tempo em que causam secreção de prolactina. A ocitocina é transportada no sangue para as mamas, onde faz com que as *células mioepiteliais* (que circundam as paredes externas nos alvéolos) se contraiam, assim transportando o

leite dos alvéolos para os ductos, sob uma pressão de $^{+}10$ a 20 mmHg. Em seguida, a sucção do bebê fica efetiva em remover o leite. Assim, dentro de 30 segundos a 1 minuto depois que o bebê começa a sugar, o leite começa a fluir. Esse processo é denominado *ejeção* ou *descida do leite*.

O ato de sugar uma mama faz com que o leite flua não só naquela mama, mas também na oposta. É especialmente interessante que, quando a mãe pensa no bebê ou o escuta chorar, muitas vezes isso proporciona um sinal emocional suficiente para o hipotálamo provocar a ejeção de leite.

A Inibição da Ejeção de Leite. Um problema particular na amamentação vem do fato de que diversos fatores psicogênicos ou até mesmo a estimulação generalizada do sistema nervoso simpático em todo o corpo materno possam inibir a secreção de ocitocina e, consequentemente, deprimir a ejeção de leite. Por essa razão, muitas mães devem ter um período de ajuste após o nascimento, sem transtornos para obter sucesso na amamentação de seus bebês.

A COMPOSIÇÃO DO LEITE E A DEPLEÇÃO METABÓLICA NA MÃE CAUSADA PELA LACTAÇÃO

A Tabela 83-1 enumera os componentes do leite humano e do leite de vaca. A concentração de lactose no leite humano é cerca de 50% maior que no leite de vaca, mas a concentração de proteína no leite de vaca é, em geral, duas a três vezes maior que no leite materno. Finalmente, apenas um terço de cinzas que contêm cálcio e outros minerais é encontrado no leite materno em comparação ao leite de vaca.

No auge da lactação na mulher, 1,5 litro de leite pode ser formado a cada dia (e até mais se a mulher tiver gêmeos). Com esse grau de lactação, grande quantidade de energia é drenada da mãe; aproximadamente 650 a 750 quilocalorias por litro (ou 19 a 27,15 quilocalorias por grama) estão - contidas no leite materno, embora a composição e o teor calórico do leite dependam da dieta da mãe e de outros fatores, como a dimensão dos seios.

Grandes quantidades de substratos metabólicos são perdidas da mãe. Por exemplo, cerca de 50 gramas de gordura que entram no leite todos os dias, bem como cerca de 100 gramas de lactose, que deve ser derivada da conversão da glicose materna. Além disso, 2 a 3 gramas de fosfato de cálcio podem ser perdidos por dia; a menos que a mãe beba grandes quantidades de leite e tenha uma ingestão adequada de vitamina D, o débito de cálcio e fosfato pela nutriz, geralmente, será bem maior do que a ingestão dessas substâncias. Para suprir as necessidades de cálcio e fosfato, as glândulas paratireoides aumentam bastante, e os ossos são progressivamente descalcificados. Normalmente, a descalcificação óssea materna não representa grande problema durante a gravidez, mas pode tornar-se mais importante durante a lactação.

Tabela 83-1 Composição do Leite

Componente	Leite Humano (%)	Leite de Vaca (%)
Água	88,5	87,0
Gordura	3,3	3,5
Lactose	6,8	4,8
Caseína	0,9	2,7
Lactoalbumina e outras proteínas	0,4	0,7
Cinzas	0,2	0,7

Anticorpos e Outros Agentes Anti-infecciosos no Leite. Não só o leite fornece ao recém-nascido os nutrientes adequados, como também proporciona uma proteção importante contra infecções. Por exemplo, vários tipos de *anticorpos* e outros agentes anti-infecciosos são secretados no leite, em conjunto com outros nutrientes. Além disso, diversos tipos de leucócito são secretados, incluindo *neutrófilos* e *macrófagos*, alguns dos quais são especialmente letais a bactérias que poderiam causar infecções mortais aos recém-nascidos. Particularmente importantes são anticorpos e macrófagos que destroem a bactéria *Escherichia coli*, que, com frequência, causa diarreia letal em recém-nascidos.

Quando o leite de vaca é usado para fornecer nutrição ao bebê no lugar do leite materno, os agentes protetores, no leite de vaca, geralmente são de pouco valor porque, normalmente, são destruídos em questão de minutos no ambiente interno do ser humano.

Bibliografia

Anand-Ivell R, Ivell R: Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. Mol Cell Endocrinol 382:472, 2014.

Arck PC, Hecher K: Fetomaternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. Nat Med 19:548, 2013.

August P: Preeclampsia: a “nephrocentric” view. Adv Chronic Kidney Dis 20:280, 2013.

Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. J Physiol 586:387, 2008.

Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al:. A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. J Neuroendocrinol 22:778, 2010.

Carter AM: Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. Physiol Rev 92:1543, 2010.

Conrad KP, Davison JM: The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? Am J Physiol Renal Physiol 306:F1121, 2014.

Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. Physiol Rev 80:1523, 2000.

Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. Physiol Rev 81:629, 2001.

Iams JD: Clinical practice. Prevention of preterm parturition. N Engl J Med 370:254, 2014.

LaMarca B, Cornelius D, Wallace K: Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. Physiology (Bethesda) 28:225, 2013.

Maltepe E, Bakardjiev AI, Fisher SJ: The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. J Clin Invest 120:1016, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. Acta Physiol (Oxf) 208:224, 2013.

Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD: Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. Hypertension 63:198, 2014.

Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland. Physiol Rev 80:925, 2000.

Smith R: Parturition. N Engl J Med 356:271, 2007.

Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. Physiology (Bethesda) 24:147, 2009.

CAPÍTULO 84

Fisiologia Fetal e Neonatal

Os cursos formais de obstetrícia e pediatria contêm discussão completa sobre desenvolvimento fetal, funcionamento da criança imediatamente após o parto e crescimento e desenvolvimento durante os primeiros anos de vida. Entretanto, muitos princípios fisiológicos são peculiares ao próprio lactente, e este Capítulo discute os mais importantes deles.

Crescimento e Desenvolvimento Funcional do Feto

O desenvolvimento inicial da placenta e das membranas fetais ocorre bem mais rapidamente do que o desenvolvimento do feto. Na verdade, nas primeiras 2 a 3 semanas após a implantação do blastocisto, o feto permanece quase microscópico, mas, a partir daí, conforme mostrado na Figura 84-1, o comprimento do feto aumenta proporcionalmente à idade. Em 12 semanas, o comprimento é de cerca de 10 centímetros; em 20 semanas, de 25 centímetros; e a termo (40 semanas), 53 centímetros. Uma vez que o peso do feto é quase proporcional ao cubo do comprimento, o peso aumenta quase na proporção do cubo da idade do feto.

Observe, na Figura 84-1, que o peso permanece diminuto nas primeiras 12 semanas e atinge 0,5 kg somente após 23 semanas (5½ meses) de gestação. Em seguida, durante o último trimestre da gravidez, o feto ganha rapidamente peso, assim dois meses antes de nascer, o peso é, em média, 1,3 kg, um mês antes de nascer, 2,0 kg e, ao nascer, 3 kg — o peso final pode variar entre 2,0 kg e 5 kg em bebês normais, com períodos gestacionais normais.

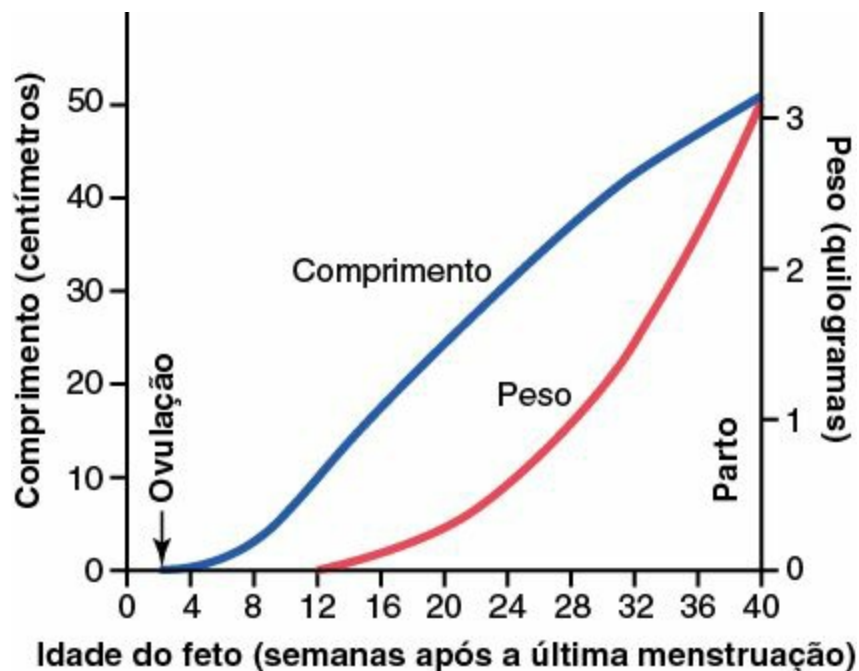



Figura 84-1. Crescimento do feto.

Desenvolvimento dos Sistemas de Órgão

Um mês depois da fertilização do óvulo, os diferentes órgãos do feto já começaram a desenvolver suas características mais gerais, e, nos 2 a 3 meses seguintes, a maior parte dos detalhes dos diferentes órgãos é estabelecida. Depois do quarto mês, os órgãos do feto são em geral iguais aos do recém-nascido. Entretanto, o desenvolvimento celular em cada órgão está longe de estar concluído e requer outros cinco meses de gravidez para que se desenvolvam completamente. Mesmo ao nascer, determinadas estruturas, em especial o sistema nervoso, os rins e o fígado, ainda não apresentam desenvolvimento completo, conforme estudaremos em mais detalhes adiante, neste Capítulo.

Sistema Circulatório. O coração humano começa a bater durante a quarta semana após a fertilização, contraindo-se com frequência de 65 batimentos/min. Esse valor vai aumentando, gradativamente, até cerca de 140 batimentos/min imediatamente antes de nascer.

Formação das Células Sanguíneas. As hemácias nucleadas começam a ser formadas no saco vitelino e nas camadas mesoteliais da placenta, em torno da terceira semana do desenvolvimento fetal, seguida, uma semana depois (em 4 a 5 semanas), pela formação de hemácias não nucleadas, pelo mesênquima fetal e também pelo endotélio dos vasos sanguíneos fetais. Em seis semanas, o fígado começa a formar células sanguíneas, e, no terceiro mês, o baço e outros tecidos linfoides do corpo também começam a formar células sanguíneas. Por fim, a partir do terceiro mês, a medula óssea gradativamente passa a ser a principal fonte de hemácias, bem como da maioria dos leucócitos, exceto pela produção contínua de linfócitos e plasmócitos pelo tecido linfoide.

Sistema Respiratório. A respiração não pode ocorrer durante a vida fetal, pois não existe ar para respirar na cavidade amniótica. Entretanto, tentativas de movimentos respiratórios começam a ocorrer ao final do primeiro trimestre de gravidez. Estímulos táteis e asfixia fetal provocam particularmente essas tentativas de movimentos respiratórios.

Durante os últimos 3 a 4 meses de gravidez, os movimentos respiratórios do feto estão, em sua maior parte, inibidos por razões desconhecidas, e os pulmões permanecem quase inteiramente vazios. A inibição da respiração durante os meses seguintes de vida fetal evita que os pulmões se encham de líquido e resíduos do mecônio excretado pelo trato gastrointestinal do feto no líquido amniótico. Além disso, pequenas quantidades de líquido são secretadas nos pulmões pelo epitélio alveolar até o momento do nascimento, mantendo, assim, apenas líquido limpo nos pulmões.

Sistema Nervoso. A maioria dos reflexos do feto, com participação da medula espinal e mesmo do tronco

cerebral, está presente entre o terceiro e o quarto meses de gestação. Entretanto, as funções do sistema nervoso que envolvem o córtex cerebral ainda estão nas fases iniciais de desenvolvimento até mesmo à época do nascimento. Na verdade, a mielinização de alguns dos principais tratos do cérebro só se completa após cerca de um ano de vida pós-natal.

Trato Gastrointestinal. Na metade da gravidez, o feto começa a ingerir e absorver grandes quantidades de líquido amniótico, e durante os últimos 2 a 3 meses a função gastrointestinal se aproxima à do recém-nascido normal. Nessa época, pequenas quantidades de *mecônio* são formadas continuamente no trato gastrointestinal e excretadas pelo ânus no líquido amniótico. O mecônio é composto, em parte, por resíduos de líquido amniótico deglutido e, em parte, por *muco*, células epiteliais e outros resíduos de produtos excretores da mucosa e das glândulas gastrointestinais.

Rins. Os rins fetais começam a excretar urina durante o segundo trimestre da gravidez, e a urina fetal representa cerca de 70% a 80% do líquido amniótico. O desenvolvimento anormal dos rins ou o comprometimento grave da função renal no feto reduz muito a formação de líquido amniótico (*oligoidrâmnio*) e pode levar a óbito fetal.

Embora os rins fetais formem urina, os sistemas de controle renal que regulam o volume de líquido extracelular e os equilíbrios de eletrólitos, especialmente o equilíbrio acidobásico, são quase inexistentes no feto até o final da gravidez e só se desenvolvem inteiramente alguns meses após o nascimento.

Metabolismo Fetal

O feto usa principalmente glicose para obter energia e tem grande capacidade de armazenar gordura e proteínas, e grande parte da gordura é sintetizada da glicose, em vez de ser absorvida diretamente do sangue materno. Além desses aspectos gerais, existem problemas especiais do metabolismo fetal em relação a cálcio, fosfato, ferro e algumas vitaminas.

Metabolismo de Cálcio e Fosfato

A Figura 84-2 mostra o acúmulo de cálcio e fosfato no feto, demonstrando que cerca de 22,5 gramas de cálcio e 13,5 gramas de fósforo se acumulam em média no feto durante a gestação. Cerca de metade desse montante se acumula durante as últimas quatro semanas de gestação, coincidindo com o período de rápida ossificação dos ossos fetais e com o período de rápido aumento de peso do feto.

Durante a fase inicial da vida fetal, os ossos se apresentam relativamente descalcificados, consistindo em basicamente uma matriz cartilaginosa. Na verdade, imagens de raios X não mostram, via de regra, nenhuma ossificação até depois do quarto mês de gravidez.

Observe especialmente que as quantidades totais de cálcio e fosfato requeridas pelo feto, durante a gestação, representam apenas cerca de 2% da quantidade dessa substância nos ossos maternos, e, deste modo, a perda dessas substâncias para a mãe é mínima. Uma perda muito maior ocorre após o nascimento, no período da lactação.

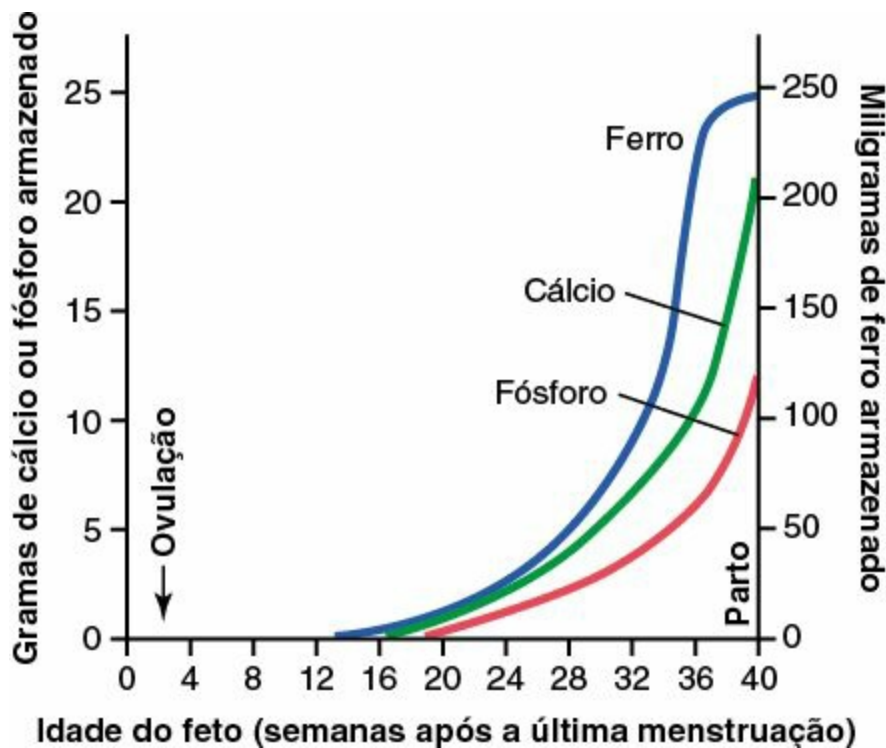



Figura 84-2. Reservas de ferro, cálcio e fósforo no feto, em diferentes estágios da gestação.

Acúmulo de Ferro

A Figura 84-2 mostra também que o ferro se acumula no feto ainda mais rapidamente que o cálcio e o fosfato. Grande parte do ferro apresenta-se na forma de hemoglobina, que, inicialmente, começa a ser formada na terceira semana depois da fertilização do óvulo.

Pequenas quantidades de ferro se concentram no endométrio progestacional uterino materno, mesmo antes da implantação do óvulo; esse ferro é transferido ao embrião pelas células trofoblásticas e usado para formar as primeiras hemácias. Cerca de um terço do ferro no feto totalmente desenvolvido fica armazenado em condições normais no fígado. Esse ferro poderá, então, ser usado pelo recém-nascido, durante muitos meses após o nascimento, para formar mais hemoglobina.

Utilização e Armazenamento de Vitaminas

O feto precisa de vitaminas tanto quanto o adulto e, em alguns casos, precisa de mais. Em geral, as vitaminas funcionam da mesma maneira no feto que nos adultos, como discutido no Capítulo 72. Entretanto, as funções especiais de diversas vitaminas merecem comentários.

As vitaminas B, especialmente a vitamina B_{12} e o ácido fólico, são necessárias à formação de hemácias e tecidos nervosos, bem como para o crescimento global do feto.

A vitamina C é necessária à formação adequada de substâncias intercelulares, especialmente a matriz óssea e as fibras dos tecidos conjuntivos.

A vitamina D é necessária para o desenvolvimento ósseo normal; porém, ainda mais importante, a mãe precisa de vitamina D para absorver adequadamente cálcio de seu trato gastrointestinal. Se a mãe tiver essa vitamina suficiente em seus líquidos corporais, grande quantidade da vitamina também será armazenada pelo fígado do feto para ser usada pelo recém-nascido durante muitos meses depois do nascimento.

Embora os mecanismos das funções da vitamina E não tenham sido totalmente esclarecidos, esta é necessária ao desenvolvimento do embrião inicial normal. Na ausência dessa vitamina, em animais de laboratório, o aborto espontâneo em geral ocorre no estágio inicial da gravidez.

A vitamina K é usada pelo fígado fetal na formação do Fator VII, protrombina e vários outros fatores de coagulação. Quando a vitamina K é insuficiente na mãe, o Fator VII e a protrombina ficam deficientes no feto e

também na mãe. Porque grande parte da vitamina K é formada por ação bacteriana no cólon materno, o recém-nascido não dispõe de fontes adequadas de vitamina K na primeira semana de vida até que a flora bacteriana colônica se estabeleça nele. Portanto, a reserva pré-natal no fígado fetal de, pelo menos, pequena quantidade de vitamina K, derivada da mãe, é útil para evitar hemorragia fetal, em particular hemorragia cerebral, quando a cabeça é traumatizada por esforço mecânico pelo canal de parto.

Ajustes do Bebê à Vida Extrauterina

O Início da Respiração

O efeito mais óbvio do nascimento no bebê é a perda da conexão placentária com a mãe e, portanto, a perda de seu meio de suporte metabólico. Um dos ajustes imediatos mais importantes necessários ao bebê é começar a respirar.

A Causa da Respiração ao Nascimento. Depois do parto normal de uma mãe não deprimida por anestésicos, a criança começa a respirar dentro de segundos e atinge ritmo respiratório normal em menos de 1 minuto após o nascimento. A prontidão com que o feto começa a respirar indica que a respiração é iniciada pela repentina exposição ao mundo exterior, provavelmente resultante de estado levemente asfixiado, incidente ao processo do nascimentoe de impulsos sensoriais que se originam na pele subitamente resfriada. Em bebê que não respira imediatamente, o corpo fica progressivamente mais hipóxico e hipercápnico, o que representa estímulo adicional ao centro respiratório e, geralmente, provoca a respiração dentro de mais 1 minuto depois do nascimento.

Retardo em Respirar ou Respiração Anormal ao Nascer — Risco de Hipoxia. Se a mãe tiver sido deprimida por anestésico geral durante a expulsão no trabalho de parto, o que parcialmente anestesia também o feto, o surgimento da respiração pode demorar alguns minutos, demonstrando, assim, a importância de usar o mínimo de anestesia possível. Além disso, muitos bebês que tiveram trauma cefálico durante a expulsão ou que foram submetidos a trabalho de parto muito prolongado custam a respirar e às vezes até não respiram. Tal fato pode resultar de dois possíveis efeitos: primeiro, em alguns bebês, hemorragia intracraniana ou contusão cerebral causa síndrome de concussão, com grande depressão do centro respiratório. Em segundo lugar, e provavelmente muito mais importante, a hipoxia fetal prolongada durante a expulsão pode causar séria depressão do centro respiratório.

A hipoxia, com frequência, ocorre durante o parto devido a: (1) compressão do cordão umbilical; (2) separação prematura da placenta; (3) contração excessiva do útero, que pode cortar o fluxo de sangue da mãe para a placenta; ou (4) anestesia excessiva da mãe, o que deprime a oxigenação de seu próprio sangue.

Grau de Hipoxia que o Bebê Pode Tolerar. O adulto que não consegue respirar por apenas 4 minutos em geral falece, mas um recém-nascido, muitas vezes, sobrevive por até 10 minutos sem respirar depois de nascer. O comprometimento cerebral permanente e grave, em geral, ocorre se a respiração demorar mais de 8 a 10 minutos. Na verdade, lesões reais se desenvolvem principalmente no tálamo, nos colículos inferiores e em outras áreas do tronco encefálico, afetando, permanentemente, muitas das funções motoras corporais.

Expansão dos Pulmões ao Nascimento. Quando o bebê nasce, as paredes dos alvéolos, primeiramente, estão colapsadas devido à tensão superficial do líquido viscoso em seu interior. Normalmente, é preciso mais de 25 mmHg de pressão inspiratória negativa nos pulmões para se opor aos efeitos dessa tensão superficial e abrir os alvéolos pela primeira vez. Mas, quando os alvéolos se abrem, a respiração pode ser realizada com movimentos respiratórios relativamente fracos. Felizmente, as primeiras inspirações do recém-nascido normal são muito potentes, geralmente capazes de criar até 60 mmHg de pressão negativa no espaço intrapleural.

A Figura 84-3 mostra as pressões intrapleurais muito negativas, necessárias para abrir os pulmões no início da respiração. Na parte superior da figura, é exibida a curva de pressão-volume (curva de "complacência") da primeira respiração após o nascimento. Observe, primeiramente, a parte inferior da curva, *começando no ponto de pressão zero* e movendo-se para a direita. A curva mostra que o volume de ar nos pulmões permanece quase exatamente zero, até ser atingida a pressão negativa de −40 centímetros de água (−30 mmHg). Em seguida, à

medida que a pressão negativa aumenta para −60 centímetros de água, cerca de 40 mililitros de ar entram nos pulmões. Para desinflar os pulmões, é preciso que ocorra pressão positiva considerável, cerca de +40 centímetros de água, devido à resistência viscosa, oferecida pelo líquido nos bronquíolos.

Observe que a segunda respiração é bem mais fácil, com demanda bem menor de pressões negativas e positivas. A respiração não se normaliza totalmente até cerca de 40 minutos após o nascimento, como mostrado pela terceira curva de complacência, cujo formato é comparável à curva de um adulto normal, como mostrado no Capítulo 39.

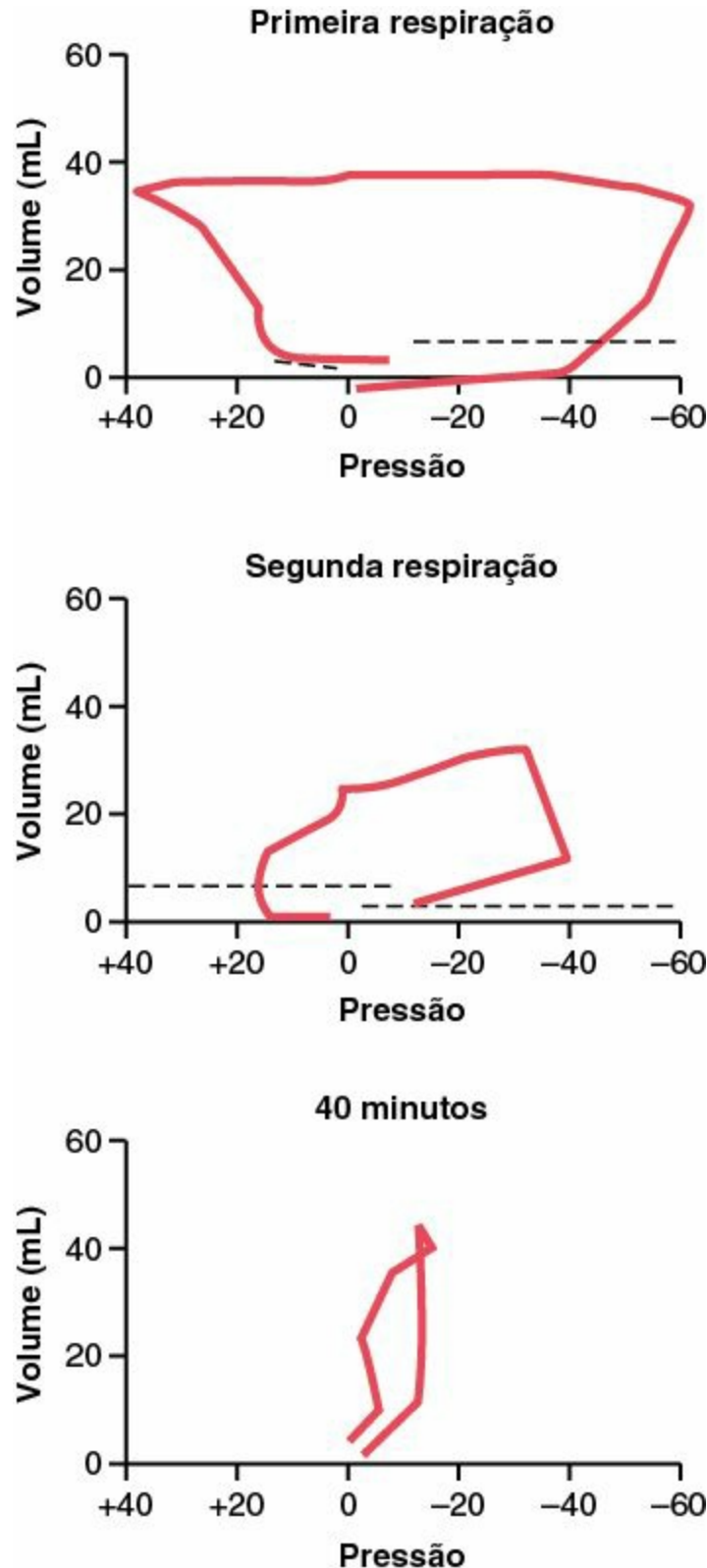



Figura 84-3. Curvas de pressão-volume dos pulmões (curvas de “complacência”) de um recém-nascido imediatamente após o nascimento, mostrando as forças extremas necessárias para respirar, durante as duas primeiras respirações da

vida, e desenvolvimento de curva de complacência quase normal 40 minutos depois do nascimento. *(Modificada de Smith CA: The first breath. Sci Am 209:32,1963. Copyright 1963 by Scientific American, Inc.)*

Síndrome da Angústia Respiratória Causada pela Deficiência de Secreção de Surfactantes. Um pequeno número de bebês, especialmente os prematuros e os nascidos de mães diabéticas, desenvolve a síndrome da angústia respiratória grave nas primeiras horas até os primeiros dias após o nascimento, e alguns falecem no primeiro dia ou logo depois. Os alvéolos desses bebês no óbito contêm grande quantidade de líquido proteináceo, quase como se o líquido do plasma tivesse vazado dos capilares para os alvéolos. O líquido contém ainda células epiteliais alveolares descamadas. Essa condição é denominada *doença da membrana hialina*, porque o exame histológico pulmonar mostra que o material que preenche os alvéolos se assemelha a uma membrana hialina.

Um achado característico na síndrome da angústia respiratória é a falha do epitélio respiratório de secretar quantidades adequadas de *surfactante*, substância normalmente secretada nos alvéolos que diminui a tensão superficial do líquido alveolar, permitindo assim que os alvéolos se expandam facilmente durante a inspiração. As células secretoras de surfactante (células epiteliais alveolares tipo 2) não começam a secretar surfactante até os últimos 1 a 3 meses de gestação. Assim, muitos bebês prematuros e alguns bebês nascidos a termo nascem sem a capacidade de secretar surfactante suficiente, o que causa tanto tendência a colapso dos alvéolos como desenvolvimento de edema pulmonar. O papel do surfactante em evitar esses efeitos é discutido no Capítulo 38.

Reajustes Circulatórios ao Nascimento

Igualmente tão essencial quanto o início da respiração ao nascer são os ajustes circulatórios imediatos que permitem o fluxo sanguíneo adequado aos pulmões. Além disso, ajustes circulatórios durante as primeiras horas de vida fazem com que cada vez mais sangue flua pelo fígado do bebê, que até esse ponto tinha pouco fluxo sanguíneo. Para descrever esses ajustes, devemos, primeiro, considerar a estrutura anatômica da circulação fetal.

Estrutura Anatômica Específica da Circulação Fetal

Uma vez que os pulmões são basicamente não funcionantes, durante a vida fetal, e o fígado é apenas parcialmente funcional, não é preciso que o coração do feto bombeie muito sangue pelos pulmões ou fígado. Entretanto, o coração do feto precisa bombear grande quantidade de sangue pela placenta. Portanto, disposições anatômicas especiais fazem com que o sistema circulatório fetal opere de modo bem diferente do de um recém-nascido.

Primeiro, como mostrado na Figura 84-4, o sangue que retorna da placenta pela veia umbilical atravessa o *ducto venoso,* basicamente deixando o fígado fora do circuito. Em seguida, grande parte do sangue que entra no átrio direito proveniente da veia cava inferior é direcionada de forma direta para a parte posterior do átrio direito e através do *forame oval* diretamente para o átrio esquerdo. Assim, o sangue bem oxigenado da placenta entra basicamente no lado esquerdo do coração, em vez de no lado direito, e é bombeado pelo ventrículo esquerdo, em sua maior parte, para as artérias da cabeça e membros anteriores.

O sangue que entra no átrio direito, proveniente da veia cava superior, é direcionado para baixo através da valva tricúspide para o ventrículo direito. Esse sangue é basicamente sangue desoxigenado da região da cabeça do feto e é bombeado pelo ventrículo direito para a artéria pulmonar e, então, em sua maior parte, através do *ducto arterioso,* para a aorta descendente e, em seguida, através das duas artérias umbilicais, para a placenta, onde o sangue desoxigenado é oxigenado.

A Figura 84-5 mostra as porcentagens relativas do sangue total, bombeado pelo coração, que passa pelos diferentes circuitos vasculares do feto. Cerca de 55% de todo o sangue passa pela placenta, deixando apenas 45% para passar por todos os tecidos do feto. Ademais, durante a vida fetal, somente 12% do sangue flui pelos pulmões; imediatamente após o nascimento, quase todo o sangue passa pelos pulmões.

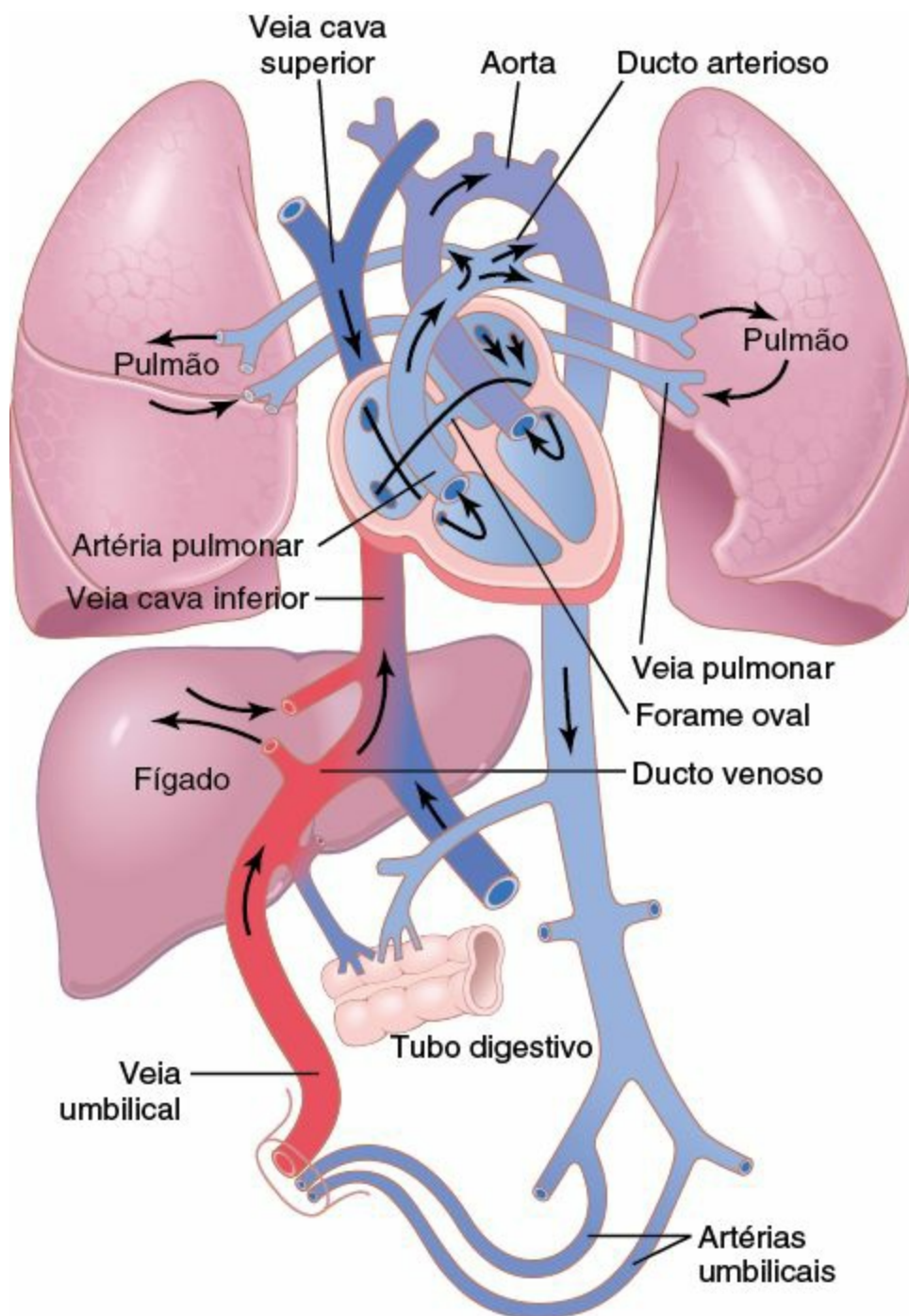



Figura 84-4. Organização da circulação fetal.

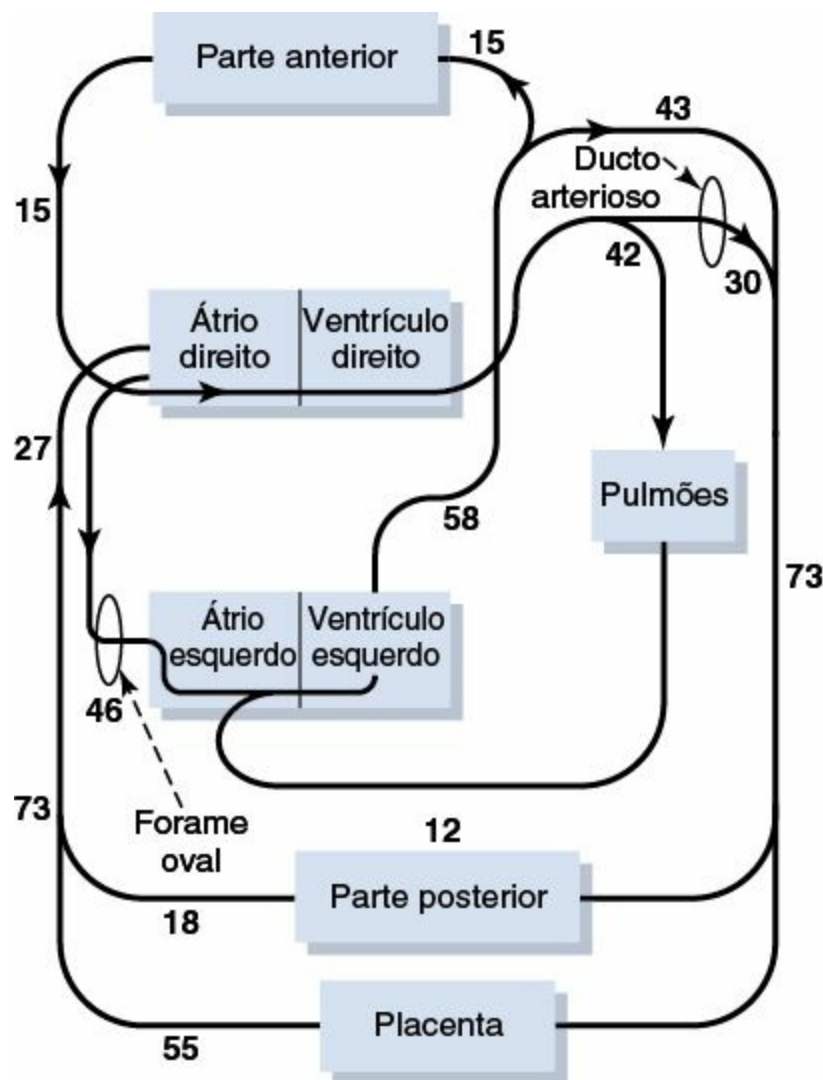



Figura 84-5. Diagrama do sistema circulatório fetal, mostrando a distribuição relativa do fluxo sanguíneo para as diferentes áreas vasculares. Os números representam a porcentagem do débito total de ambos os lados do coração que flui por cada área em particular.

Mudanças na Circulação Fetal ao Nascimento

As mudanças básicas na circulação fetal ao nascimento estão discutidas no Capítulo 23 em relação a anomalias congênitas do ducto arterioso e do forame oval, que persistem, por toda a vida, em algumas pessoas. Essas mudanças são descritas, resumidamente, nas seções seguintes.

Resistências Vascular Sistêmica Aumentada e Pulmonar Diminuída ao Nascimento. As mudanças primárias na circulação ao nascimento são, em primeiro lugar, a perda do enorme fluxo sanguíneo pela placenta, que, aproximadamente, duplica a resistência vascular sistêmica ao nascimento. Essa duplicação da resistência vascular sistêmica aumenta a pressão aórtica, bem como as pressões no ventrículo esquerdo e no átrio esquerdo.

Em segundo lugar, a *resistência vascular pulmonar diminui muito,* em decorrência da expansão dos pulmões. Nos pulmões fetais não expandidos, os vasos sanguíneos estão colapsados devido ao pequeno volume dos pulmões. Imediatamente pela expansão, esses vasos não estão mais comprimidos, e a resistência ao fluxo sanguíneo diminui bastante. Além disso, na vida fetal, a hipoxia dos pulmões causa vasoconstrição tônica considerável dos vasos sanguíneos pulmonares, mas ocorre vasodilatação quando a aeração dos pulmões elimina a hipoxia. Todas essas mudanças em conjunto reduzem a resistência ao fluxo sanguíneo pelos pulmões em até cinco vezes, o que *diminui a pressão arterial pulmonar, a pressão ventricular direita* e *a pressão atrial direita*.

Fechamento do Forame Oval. A *baixa pressão atrial direita* e a *alta pressão atrial esquerda,* que ocorrem

secundariamente às mudanças das resistências pulmonar e sistêmica ao nascimento, fazem com que o sangue tente fluir de volta através do forame oval; ou seja, do átrio esquerdo para o átrio direito, em vez de na direção contrária, como ocorria durante a vida fetal. Consequentemente, a pequena válvula que repousa sobre o forame oval, no lado esquerdo do septo atrial, se fecha sobre essa abertura, evitando assim o fluxo de sangue através do forame oval.

Em dois terços de todas as pessoas, a válvula adere-se ao forame oval, dentro de alguns meses a anos, produzindo um fechamento permanente. Mas, mesmo se não ocorrer o fechamento permanente, um estado patológico denominado *forame oval patente*, a pressão atrial esquerda durante toda a vida permanecerá, normalmente, entre 2 e 4 mmHg maior que a pressão atrial direita, e a pressão retrógrada manterá a válvula fechada.

Fechamento do Ducto Arterioso. O ducto arterioso também se fecha, mas por razões diferentes. Em primeiro lugar, a resistência sistêmica elevada aumenta a pressão aórtica, enquanto a menor resistência pulmonar diminui a pressão arterial pulmonar. Consequentemente, depois do nascimento, o sangue começa a fluir de volta da aorta para a artéria pulmonar, através do ducto arterioso, em vez de na outra direção, como era na vida fetal. Entretanto, depois de algumas horas, a parede muscular do ducto arterioso se contrai de modo acentuado e, em 1 a 8 dias, a constrição é normalmente suficiente para interromper o fluxo sanguíneo. É o *fechamento funcional* do ducto arterioso. Então, durante o próximo período de 1 a 4 meses, o ducto arterioso em geral é anatomicamente ocluído pelo crescimento de tecido fibroso em seu lúmen.

A causa do fechamento do ducto arterioso está relacionada com a maior oxigenação do sangue que flui pelo ducto, bem como a perda dos efeitos relaxantes vasculares da *prostaglandina* E_2 *(*PGE_2*)*. Na vida fetal, a pressão parcial de oxigênio (PO_2) do sangue no ducto é de apenas 15 a 20 mmHg, mas aumenta para cerca de 100 mmHg poucas horas após o nascimento. Ademais, muitos experimentos mostraram que o grau de contração do músculo liso, na parede do ducto, está altamente relacionado com a sua disponibilidade de oxigênio.

Em um entre milhares de bebês, o ducto não se fecha, resultando em *ducto arterioso patente*, cujas consequências são discutidas no Capítulo 23. Já se postulou que o não fechamento se deve à dilatação excessiva do ducto, causada por prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente a PGE_2, na parede do ducto. Na verdade, a administração do fármaco *indometacina*, que bloqueia a síntese de prostaglandinas, muitas vezes leva ao fechamento.

Fechamento do Ducto Venoso. Na vida fetal, o sangue portal do abdome do feto junta-se ao sangue da veia umbilical, e, juntos, passam através do *ducto venoso* de modo direto para a veia cava, imediatamente acima do coração, mas abaixo do fígado, desviando-se, assim, do fígado.

Imediatamente após o nascimento, o fluxo de sangue pela veia umbilical cessa, mas grande parte do sangue portal continua a fluir pelo ducto venoso, com pequena quantidade passando pelos canais do fígado. Entretanto, em 1 a 3 horas, a parede muscular do ducto venoso se contrai fortemente e fecha essa via de fluxo. Consequentemente, a pressão venosa portal aumenta de quase 0 a 6 para 10 mmHg, o que é suficiente para forçar o fluxo sanguíneo da veia porta pelos sinusoides hepáticos. Embora o ducto venoso raramente não se feche, não sabemos quase nada a respeito do que causa seu fechamento.

Nutrição do Recém-nascido

Antes de nascer, o feto obtém toda a sua energia da glicose do sangue materno. Depois do nascimento, a quantidade de glicose armazenada no corpo do bebê, sob a forma de glicogênio no fígado e nos músculos, é suficiente para suprir as necessidades dele por apenas algumas horas. O fígado do recém-nascido ainda está longe de funcionar adequadamente, o que impede a gliconeogênese em intensidade significativa. Portanto, a concentração de glicose no sangue do bebê com frequência cai, no primeiro dia, para até 30 a 40 mg/dL no plasma, menos da metade do valor normal. Felizmente, no entanto, existem mecanismos disponíveis apropriados que permitem ao bebê usar suas reservas de gorduras e proteínas para seu metabolismo até receber o leite materno 2 a 3 dias depois.

Problemas especiais também estão, muitas vezes, associados ao estabelecimento de aporte adequado de líquido ao recém-nascido, porque a intensidade da renovação do líquido corporal do bebê é, em média, sete vezes a do adulto, e o suprimento de leite materno leva vários dias para se desenvolver. Em geral, o peso do bebê tem redução de 5% a 10% e, algumas vezes, de até 20% nos primeiros 2 a 3 dias de vida. Grande parte dessa perda de peso representa perda de líquido, em vez de sólidos corporais.

Problemas Funcionais Especiais no Recém-nascido

Uma característica importante do recém-nascido é a instabilidade de seus diversos sistemas de controle hormonal e neurogênico. Essa instabilidade é decorrente em parte do desenvolvimento imaturo dos diferentes órgãos do corpo e, em parte, do fato de que os sistemas de controle simplesmente ainda não se ajustaram à nova forma de vida.

Sistema Respiratório

A frequência respiratória normal do recém-nascido fica em torno de 40 respirações por minuto, e o volume de ar corrente em cada respiração é, em média, de 16 mililitros. Isto dá um volume respiratório minuto total de 640 mL/min, que é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal de um adulto. *A capacidade funcional residual dos pulmões do bebê é apenas a metade da de um adulto em relação ao peso corporal*. Essa diferença causa aumentos e reduções cíclicos excessivos na concentração de gases sanguíneos do recém-nascido, se a frequência respiratória ficar lenta, já que é o ar residual nos pulmões que atenua essas variações dos gases sanguíneos.

Circulação

Volume Sanguíneo. O volume sanguíneo do recém-nascido, imediatamente após o nascimento, é de aproximadamente 300 mililitros em média, porém, se o bebê ficar preso à placenta por alguns minutos depois de nascer ou se o cordão umbilical for pressionado para forçar o sangue para fora de seus vasos para o bebê, mais 75 mililitros de sangue entram no neonato, perfazendo o total de 375 mililitros. Então, durante algumas horas depois, o líquido penetra os espaços teciduais do recém-nascido proveniente desse sangue, aumentando o hematócrito, mas restaurando o volume de sangue novamente ao valor normal em torno de 300 mililitros. Alguns pediatras acreditam que esse volume extra de sangue, causado pela ordenha do cordão umbilical, possa levar a edema pulmonar brando com certo grau de angústia respiratória, mas as hemácias extras muitas vezes são valiosas para o bebê.

Débito Cardíaco. O débito cardíaco do recém-nascido é de, em média, 500 mL/min, o que, assim como a respiração e o metabolismo corporal, é cerca de duas vezes maior em relação ao peso corporal do que no adulto. Ocasionalmente, a criança nasce com débito cardíaco particularmente baixo, causado por hemorragia de grande parte de seu volume sanguíneo na placenta, ao nascer.

Pressão Arterial. A pressão arterial durante o primeiro dia de vida é, em média, de 70 mmHg (sistólica) e 50 mmHg (diastólica), aumentando lentamente durante os meses subsequentes para cerca de 90/60. Então, ocorre aumento ainda mais estável, nos anos subsequentes, até chegar à pressão adulta de 115/70 na adolescência.

Características do Sangue. A contagem de hemácias no recém-nascido fica em torno de 4 milhões por milímetro cúbico, em média. Se o sangue for ordenhado do cordão umbilical, a contagem de hemácias sobe mais 0,5 a 0,75 milhão, durante as primeiras horas de vida, perfazendo a contagem total de hemácias em torno de 4,75 milhões por milímetro cúbico, como mostrado na Figura 84-6. Subsequentemente, no entanto, poucas novas hemácias são formadas no bebê durante as primeiras semanas de vida, talvez porque o estímulo hipóxico da vida fetal não esteja mais presente para estimular a produção de hemácias. Assim, como mostrado na Figura 84-6, a contagem média de hemácias cai para menos de 4 milhões por milímetro cúbico, em torno de 6 a 8 semanas de vida. A partir desse momento, a maior atividade do bebê produz o estímulo apropriado para retornar a contagem de hemácias ao normal, dentro de mais 2 a 3 meses. Imediatamente após o nascimento, a contagem de

leucócitos do recém-nascido fica em torno de 45.000 por milímetro cúbico, que é cerca de cinco vezes maior que a de um adulto normal.

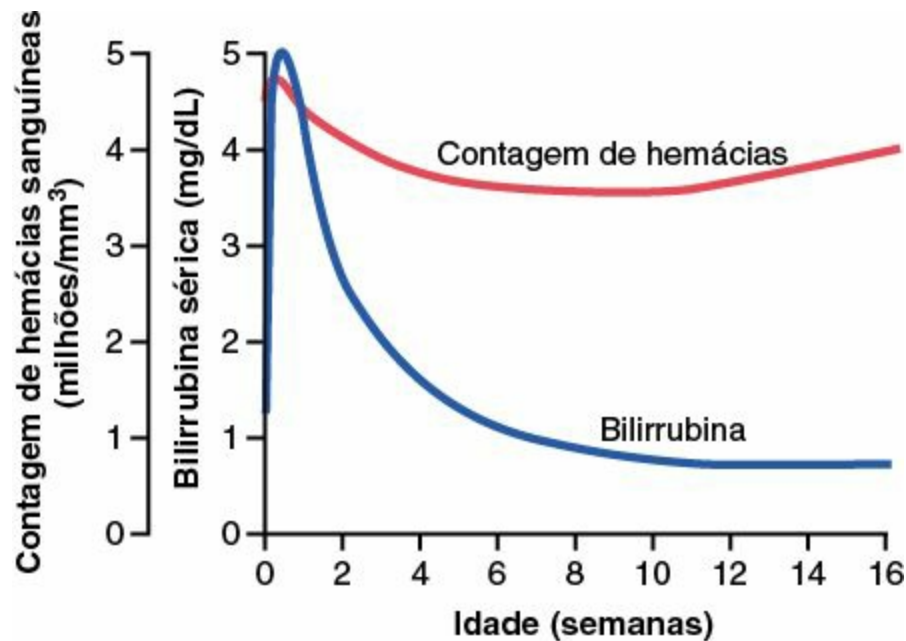



Figura 84-6. Mudanças na contagem de hemácias sanguíneas e concentração sérica de bilirrubina durante as primeiras 16 semanas de vida, mostrando anemia fisiológica em 6 a 12 semanas de vida e hiperbilirrubinemia fisiológica durante as primeiras duas semanas de vida.

Icterícia Neonatal e Eritroblastose Fetal. A bilirrubina formada no feto pode atravessar a placenta para a mãe e ser excretada pelo fígado materno, mas, imediatamente após o nascimento, o único meio de livrar o recém-nascido da bilirrubina é por seu próprio fígado, que, na primeira semana de vida, ainda funciona mal e é incapaz de conjugar quantidades significativas de bilirrubina com ácido glicurônico para excreção na bile. Consequentemente, a concentração plasmática de bilirrubina aumenta o valor normal de menos de 1 mg/dL para uma média de 5 mg/dL, durante os primeiros 3 dias de vida, e então volta gradativamente ao normal, à medida que o fígado passa a ser funcional. Esse efeito, denominado *hiperbilirrubinemia fisiológica*, é mostrado na Figura 84-6 e está associado à *icterícia* branda (amarelidão) da pele do bebê e especialmente da esclerótica dos olhos durante uma semana ou duas.

Entretanto, sem dúvida, a causa anormal mais importante da icterícia grave é a *eritroblastose fetal*, discutida em detalhes no Capítulo 33, em relação à incompatibilidade do fator Rh entre o feto e a mãe. Resumidamente, o *bebê eritroblastótico* herda hemácias Rh positivas do pai, enquanto a mãe é Rh negativa. A mãe fica, então, imunizada contra o fator Rh positivo (uma proteína) nas células sanguíneas fetais, e seus anticorpos destroem as hemácias fetais, liberando quantidades extremas de bilirrubina no plasma fetal e, geralmente, causando o óbito do feto ou a falta de hemácias adequadas. Antes do advento de terapias obstétricas modernas, essa condição ocorria, de forma branda ou grave, em um a cada 50 a 100 recém-nascidos.

Equilíbrio Hídrico, Equilíbrio Acidobásico e Função Renal

A intensidade de ingestão e excreção de líquido no recém-nascido é sete vezes maior em relação ao peso, como no adulto, o que significa que mesmo um ligeiro aumento percentual da ingestão ou do débito de líquidos pode ocasionar anormalidades que se desenvolvem rapidamente.

O metabolismo do bebê é também duas vezes maior em relação à massa corporal que no adulto, o que significa que duas vezes mais ácido é formado normalmente, gerando tendência de acidose no bebê. O desenvolvimento funcional dos rins não está completo até, mais ou menos, o final do primeiro mês de vida. Por exemplo, os rins do recém-nascido conseguem concentrar urina por até apenas 1,5 vez a osmolalidade do plasma, ao passo que o adulto pode concentrar o triplo ou o quádruplo da osmolaridade plasmática. Portanto,

considerando-se a imaturidade dos rins, aliada à acentuada renovação hídrica no bebê e à rápida formação de ácido, é possível entender com facilidade que entre os problemas mais importantes do lactente estão a acidose, a desidratação e, mais raramente, a hiper-hidratação.

Função Hepática

Durante os primeiros dias de vida, a função hepática do recém-nascido pode ser bastante deficiente, conforme evidenciado pelos seguintes efeitos:

1. O fígado do recém-nascido conjuga mal a bilirrubina com o ácido glicurônico e, portanto, excreta muito pouca bilirrubina durante os primeiros dias de vida.
2. Uma vez que o fígado do recém-nascido é deficiente na formação de proteínas plasmáticas, a concentração dessas proteínas cai, durante as primeiras semanas de vida, para 15% a 20% menos que a de crianças mais -velhas. Ocasionalmente, a concentração de proteínas diminui tanto, que o bebê desenvolve edema hipoproteinêmico.
3. A função da gliconeogênese no fígado é particularmente deficiente no recém-nascido. Por conseguinte, o nível de glicose no sangue do recém-nascido não alimentado ainda cai para cerca de 30 a 40 mg/dL (em torno de 40% abaixo do valor normal), e o bebê depende então, basicamente, de suas reservas de gordura para obter energia, até a instauração de alimentação suficiente.
4. O fígado do recém-nascido geralmente forma muito pouco dos fatores sanguíneos necessários para a coagulação sanguínea normal.

Digestão, Absorção e Metabolismo de Alimentos Energéticos; e Nutrição

Em termos gerais, a capacidade do recém-nascido de digerir, absorver e metabolizar alimentos não é diferente da de uma criança mais velha, com as três seguintes exceções:

1. A *secreção da amilase pancreática no recém-nascido é deficiente*, assim o bebê usa os amidos menos adequadamente do que as crianças mais velhas.
2. A *absorção de gorduras pelo trato gastrointestinal é, de certa forma, menor do que em criança mais velha*. Por conseguinte, o leite com alto teor de gordura, como o leite de vaca, com frequência não é absorvido adequadamente.
3. Uma vez que o fígado funciona de maneira imperfeita, durante pelo menos a primeira semana de vida, *a concentração de glicose no sangue é instável e baixa*.

O recém-nascido é especialmente capaz de sintetizar e armazenar proteínas. Na verdade, com uma dieta adequada, até 90% dos aminoácidos ingeridos são usados na formação de proteínas corporais, uma porcentagem muito maior do que nos adultos.

Metabolismo Aumentado e Fraca Regulação da Temperatura Corporal. O metabolismo normal do recém-nascido, em relação a seu peso corporal, é cerca de duas vezes maior que o dos adultos, o que responde também pelo débito cardíaco duas vezes maior e pelo volume respiratório/minuto também duas vezes maior em relação ao peso corporal no bebê.

Como a área da superfície corporal é grande em relação à massa corporal, o bebê perde calor rapidamente. Por conseguinte, a temperatura corporal do recém-nascido, em particular dos bebês prematuros, cai facilmente. A Figura 84-7 mostra que a temperatura corporal, até mesmo de um bebê normal, com frequência cai muitos graus durante as primeiras horas de vida, mas volta ao normal em 7 a 10 horas. Além disso, os mecanismos de regulação da temperatura corporal permanecem deficientes nos primeiros dias de vida, permitindo desvios acentuados na temperatura, o que também é mostrado na Figura 84-7.

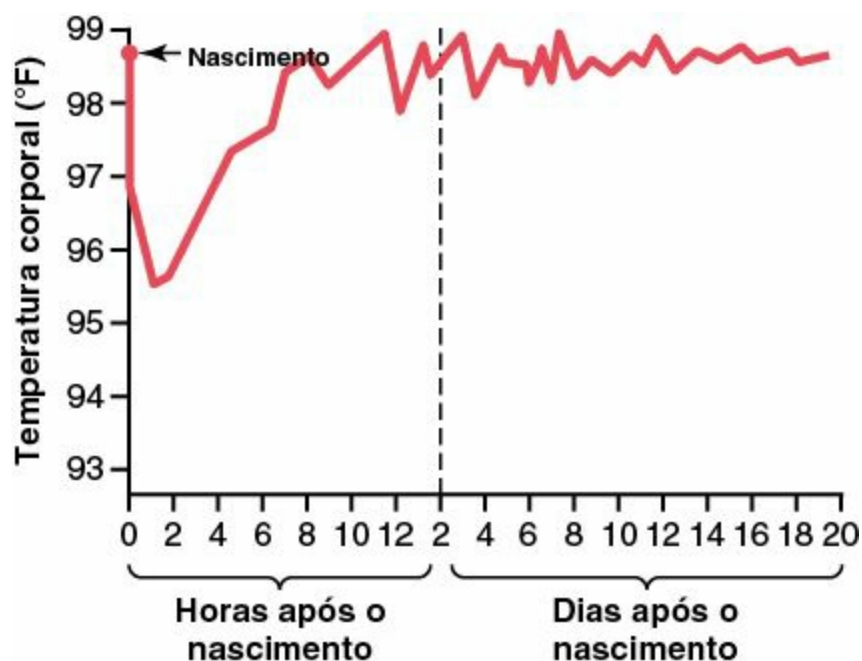



Figura 84-7. Queda na temperatura corporal do recém-nascido, imediatamente após o nascimento, e instabilidade da temperatura corporal durante os primeiros dias de vida.

Necessidades Nutricionais Durante as Primeiras Semanas de Vida. Ao nascer, o recém-nascido se encontra normalmente em total equilíbrio nutricional, desde que a mãe tenha adotado uma dieta adequada. Ademais, a função do sistema gastrointestinal normalmente é mais do que adequada para digerir e assimilar todas as necessidades nutricionais do bebê se os nutrientes apropriados foram supridos pela dieta. Entretanto, três problemas específicos ocorrem na nutrição inicial do bebê.

Necessidade de Cálcio e Vitamina D. Uma vez que o recém-nascido está em estágio de ossificação rápida ao nascer, é necessário ocorrer pronto fornecimento de cálcio durante toda a infância. O cálcio em geral é suprido adequadamente pela dieta usual de leite. Contudo, a absorção de cálcio pelo trato gastrointestinal é deficiente na ausência de vitamina D. Portanto, em lactentes com deficiência de vitamina D, pode desenvolver-se raquitismo grave em questão de poucas semanas. É algo particularmente verdadeiro no caso de bebês prematuros, porque seus tratos gastrointestinais absorvem cálcio muito menos eficazmente do que os dos bebês normais.

Necessidade de Ferro na Dieta. Se a mãe tiver ingerido quantidades adequadas de ferro na dieta, o fígado do bebê geralmente tem reservas de ferro suficientes para manter a formação de células sanguíneas por 4 a 6 meses depois do nascimento. Mas, se a mãe tiver adotado dieta pobre em ferro, é provável que ocorra anemia grave no bebê, após cerca de três meses de vida. Para evitar tal possibilidade, a introdução precoce de gema de ovo, que contém quantidades razoavelmente grandes de ferro na alimentação do bebê, ou a administração de ferro de alguma outra forma é desejável a partir do segundo ou terceiro mês de vida.

Deficiência de Vitamina C nos Lactentes. O ácido ascórbico (vitamina C) não é armazenado em quantidades significativas nos tecidos fetais; contudo, ele é necessário para a formação apropriada de cartilagens, ossos e outras estruturas intercelulares do lactente. Entretanto, normalmente o leite materno proporciona quantidades adequadas de vitamina C, salvo se a mãe sofrer de uma deficiência importante dessa vitamina. O leite de vaca apresenta um quarto da quantidade de vitamina C contida no leite humano. Em alguns casos, suco de laranja ou outras fontes de ácido ascórbico são prescritos a lactentes com deficiência de vitamina C.

Imunidade

O recém-nascido herda grande parte da sua imunidade da mãe, porque muitos anticorpos se difundem do sangue materno para o feto através da placenta. Entretanto, o recém-nascido não forma anticorpos propriamente seus até determinado ponto. Ao final do primeiro mês de vida, as gamaglobulinas do bebê, que contêm os anticorpos, caem a menos da metade do nível original, com queda correspondente na imunidade. Posteriormente,

o próprio sistema imunológico do bebê começa a formar anticorpos, e a concentração de gamaglobulina volta essencialmente ao normal, em torno dos 12 aos 20 meses de vida.

A despeito da queda nas gamaglobulinas, pouco depois do nascimento, os anticorpos herdados da mãe protegem o bebê, durante cerca de seis meses, contra a maioria das doenças infecciosas infantis, incluindo difteria, sarampo e pólio. Portanto, a imunização contra essas doenças antes dos seis meses normalmente não é necessária. Entretanto, os anticorpos herdados contra a coqueluche normalmente são insuficientes para proteger o recém-nascido: portanto, como medida de segurança, recomenda-se imunizar o bebê contra essa doença no primeiro mês de vida.

Alergias. O recém-nascido raramente está sujeito a alergias. Muitos meses depois, no entanto, quando os primeiros anticorpos do bebê começam a se desenvolver, estados extremos de alergia podem surgir, em geral resultando em eczema grave, anormalidades gastrointestinais e até mesmo anafilaxia. Conforme a criança cresce e ainda desenvolve níveis maiores de imunidade, essas manifestações alérgicas em geral desaparecem. Essa relação da imunidade com a alergia é discutida no Capítulo 35.

Problemas Endócrinos

Comumente, o sistema endócrino do recém-nascido está muito desenvolvido ao nascimento, e o bebê raramente apresenta alguma anormalidade endócrina imediata. Entretanto, a endocrinologia do bebê é especialmente importante nas seguintes circunstâncias:

1. Se a gestante de bebê do sexo feminino for tratada com hormônio androgênico ou se um tumor androgênico se desenvolver durante a gravidez, a criança nascerá com alto grau de masculinização de seus órgãos sexuais, resultando, assim, em um tipo de *hermafroditismo*.
2. Os hormônios sexuais, secretados pela placenta e pelas glândulas da mãe durante a gravidez, ocasionalmente fazem com que as mamas do recém-nascido produzam leite nos primeiros dias de vida. Às vezes, as mamas ficam até mesmo inflamadas ou desenvolvem mastite infecciosa.
3. Bebê nascido de mãe diabética não tratada terá considerável hipertrofia e hiperfunção das ilhotas de Langerhans no pâncreas. Consequentemente, a concentração do nível de glicose sanguínea do bebê pode cair abaixo de 20 mg/dL pouco depois do nascimento. Felizmente, diferente do adulto, choque insulínico ou coma devido a tal nível de concentração de glicose no sangue raramente se desenvolve no bebê. O diabetes tipo 2 materno é a causa mais comum de bebês grandes. O diabetes tipo 2 na mãe está associado à resistência aos efeitos metabólicos da insulina e aumentos compensatórios das concentrações plasmáticas de insulina. Acredita-se que os níveis elevados de insulina estimulem o crescimento fetal e contribuam para maior peso ao nascer. Aumento do suprimento de glicose e outros nutrientes para o feto podem também contribuir para um maior crescimento fetal. Entretanto, grande parte do peso do feto é devido ao aumento da gordura corporal; em geral, ocorre pouco aumento do comprimento corporal, embora o tamanho de alguns órgãos possa ser maior (*organomegalia*). Na mãe portadora de diabetes tipo 1 não controlado (causado pela falta de secreção de insulina), o crescimento fetal pode ser retardado devido aos déficits metabólicos maternos, e o crescimento e a maturação dos tecidos do recém-nascido geralmente ficam comprometidos. Além disso, ocorre mortalidade intrauterina elevada e, entre os fetos que chegam a termo, ainda ocorre mortalidade elevada. Dois terços dos bebês que falecem não resistem à *síndrome da angústia respiratória*, descrita anteriormente neste Capítulo.
4. Ocasionalmente, a criança nasce com córtices adrenais hipofuncionantes, muitas vezes em decorrência de *agenesia* das glândulas adrenais ou *atrofia de exaustão*, que pode ocorrer quando as glândulas adrenais tiverem sido superestimuladas.
5. Se a gestante apresentar hipertireoidismo ou for tratada com excesso de hormônio da tireoide, é provável que o bebê nasça com glândula tireoide temporariamente hipossecretora. Por outro lado, se antes da gravidez a mulher tiver tido a glândula tireoide removida, sua hipófise pode secretar grandes quantidades de tireotropina durante a gestação, e a criança poderia nascer com hipertireoidismo temporário.
6. Se o feto não secreta hormônio da tireoide, os ossos crescem insatisfatoriamente e ocorre retardo mental, causando a condição denominada *cretinismo*, discutida no Capítulo 77.

Problemas Especiais da Prematuridade

Todos os problemas na vida neonatal, já notados até aqui, são gravemente exacerbados na prematuridade e podem ser categorizados como (1) imaturidade de determinados órgãos sistêmicos; e (2) instabilidade dos diferentes sistemas de controle homeostáticos. Por causa desses efeitos, o bebê prematuro raramente sobrevive se nascer mais de três meses antes do termo.

Desenvolvimento Imaturo do Bebê Prematuro

Quase todos os sistemas de órgãos do corpo são imaturos no bebê prematuro e requerem atenção particular se se pretende salvar a vida dele.

Respiração. O sistema respiratório é especialmente passível de ser pouco desenvolvido no bebê prematuro. A capacidade vital e a capacidade funcional residual dos pulmões são especialmente pequenas em relação ao tamanho do bebê. Além disso, a secreção de surfactante é deprimida ou ausente. Por conseguinte, a *síndrome da angústia respiratória* é causa comum de óbito. A capacidade funcional residual, menor no bebê prematuro, muitas vezes está associada à respiração periódica do tipo Cheyne-Stokes.

Função Gastrointestinal. Outro grande problema do bebê prematuro é ingerir e absorver alimentos adequados. Em bebês que são prematuros por mais de dois meses, os sistemas digestivo e absortivo são quase sempre inadequados. A absorção de gorduras também é comprometida, de maneira que o bebê prematuro deve ter dieta pobre em gorduras. Ademais, o bebê prematuro tem dificuldade incomum de absorver cálcio e, portanto, pode desenvolver grave raquitismo, antes que se reconheça tal dificuldade. Por esta razão, deve-se ter atenção especial à ingestão adequada de cálcio e vitamina D.

Função de Outros Órgãos. A imaturidade de outros sistemas de órgãos que, com frequência, causam sérias dificuldades no bebê prematuro inclui: (1) imaturidade do fígado, que resulta no comprometimento do metabolismo intermediário e, muitas vezes, em tendência a sangramentos, decorrentes da formação inadequada de fatores de coagulação; (2) imaturidade dos rins, particularmente deficientes na sua capacidade de livrar o organismo de ácidos, predispondo o bebê à acidose e a anormalidades sérias do equilíbrio hídrico; (3) imaturidade do mecanismo de formação do sangue da medula óssea, que permite o rápido desenvolvimento de anemia; e (4) formação diminuída de gamaglobulina pelo sistema linfoide, que, com frequência, leva a infecções graves.

Instabilidade dos Sistemas de Controle Homeostáticos no Bebê Prematuro

A imaturidade dos diferentes sistemas de órgãos no bebê prematuro cria alto grau de instabilidade nos mecanismos homeostáticos do corpo. Por exemplo, o equilíbrio acidobásico pode variar muito, particularmente quando a ingestão alimentar varia. Do mesmo modo, a concentração de proteínas no sangue normalmente é baixa devido à imaturidade do fígado, com frequência levando a *edema hipoproteinêmico*. E a incapacidade do bebê de regular sua concentração de íons cálcio pode provocar tetania hipocalcêmica. Além disso, a concentração sanguínea de glicose pode variar entre os limites extremos de 20 a mais de 100 mg/dL, dependendo principalmente da regularidade da alimentação. Não é surpresa então que, com essas variações extremas no ambiente interno do bebê prematuro, a mortalidade seja alta se o bebê nasceu três ou mais meses prematuramente.

Instabilidade da Temperatura Corporal. Um dos problemas particulares do bebê prematuro é a incapacidade de manter a temperatura corporal normal. Sua temperatura tende a se aproximar da temperatura ambiente. Na temperatura ambiente normal, a temperatura do bebê pode se estabilizar na faixa dos 26°C ou mesmo dos 32°C. Estudos estatísticos mostram que uma temperatura corporal mantida abaixo de 35,5°C está associada à incidência particularmente elevada de óbito, o que explica o uso quase obrigatório da incubadora no tratamento da prematuridade.

Risco de Cegueira Causada por Excesso de Tratamento com Oxigênio no Bebê Prematuro

Uma vez que os bebês prematuros frequentemente desenvolvem angústia respiratória, a terapia com oxigênio

sempre foi usada no tratamento da prematuridade. Entretanto, seu uso em excesso no tratamento de bebês prematuros, especialmente na grande prematuridade, pode levar à cegueira, pois o excesso de oxigênio interrompe o crescimento de novos vasos sanguíneos na retina. Então, quando a terapia com oxigênio é interrompida, os vasos sanguíneos tentam compensar o tempo perdido e promovem o crescimento de uma grande massa de vasos por todo o humor vítreo, bloqueando a entrada de luz da pupila para a retina. E posteriormente os vasos são substituídos por uma massa de tecido fibroso, onde deveria estar o humor vítreo.

Essa condição é conhecida como *fibroplasia da câmara posterior (ou fibroplasia retrolental)* e causa cegueira permanente. Por essa razão, é particularmente importante evitar o tratamento de bebês prematuros com altas concentrações de oxigênio respiratório. Estudos fisiológicos indicam que o bebê prematuro, normalmente, está seguro com até 40% de oxigênio no ar respirado, mas alguns fisiologistas pediátricos acreditam que só se pode obter a segurança completa com concentração normal de oxigênio no ar respirado.

Crescimento e Desenvolvimento da Criança

Os principais problemas fisiológicos da criança, além do período neonatal, estão relacionados com necessidades metabólicas especiais para o crescimento, que já foram cobertas, em detalhes, nas seções deste livro que tratam de metabolismo e endocrinologia.

A Figura 84-8 mostra a variação de altura de meninos e meninas desde o nascimento até os 20 anos de idade. Observe especialmente que essas mudanças se equiparam quase exatamente até o final da primeira década de vida. Entre os 11 e os 13 anos de idade, os estrogênios femininos começam a ser formados e causam rápido crescimento em altura, mas também o fechamento precoce das epífises dos ossos longos em torno do 14º ao 16º ano de vida; assim, o crescimento em altura é interrompido. Tal fato contrasta com o efeito da testosterona no homem, que causa crescimento extra pouco depois, entre 13 e 17 anos de idade. O homem, entretanto, tem crescimento mais prolongado devido ao fechamento tardio das epífises; assim, sua altura final é consideravelmente maior que a da mulher.

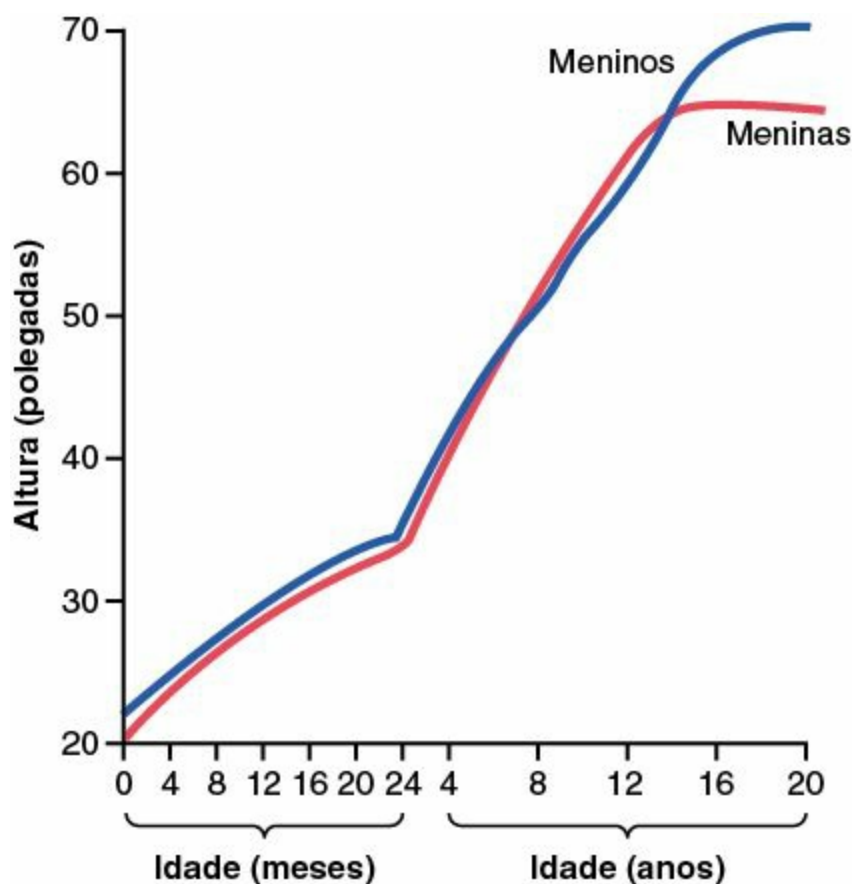



Figura 84-8. Altura média de meninos e meninas do nascimento aos 20 anos de idade.

Desenvolvimento Comportamental

O desenvolvimento comportamental é principalmente problema do sistema nervoso. É difícil dissociar a maturidade das estruturas anatômicas do sistema nervoso da maturidade causada pelo treinamento. Estudos anatômicos mostram que determinados tratos importantes no sistema nervoso central não estão inteiramente mielinizados até o final do primeiro ano de vida. Por essa razão, com frequência afirma-se que o sistema nervoso não se apresenta totalmente funcional ao nascimento. O córtex cerebral e suas funções associadas, p. ex., a visão, parecem levar muitos meses após o nascimento para atingir o desenvolvimento funcional completo.

Quando o bebê nasce, sua massa cerebral corresponde a apenas 26% da massa cerebral do adulto e 55% em um ano, atingindo quase as mesmas proporções do adulto ao final do segundo ano de vida. Esse processo também está associado ao fechamento das fontanelas e das estruturas do crânio, que permite o crescimento adicional do cérebro de apenas 20% além dos primeiros dois anos de vida. A Figura 84-9mostra um gráfico de progresso normal do bebê durante o primeiro ano de vida. A comparação desse gráfico ao desenvolvimento real do bebê é usada na avaliação clínica do crescimento mental e comportamental.

Figura 84-9. Desenvolvimento comportamental do bebê durante o primeiro ano de vida.

Bibliografia

Brew N, Walker D, Wong FY: Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 306:R773, 2014.

Coceani F, Baragatti B: Mechanisms for ductus arteriosus closure. Semin Perinatol 36:92, 2012.

Forhead AJ, Fowden AL: Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. J Endocrinol 221:R87, 2014.

Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences.

Physiology (Bethesda) 21:29, 2006.

Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. Physiol Rev 90:1291, 2010.

Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. N Engl J Med 359:61, 2008.

Grijalva J, Vakili K: Neonatal liver physiology. Semin Pediatr Surg 22:185, 2013.

Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. Physiol Rev 79:325, 1999.

Hines MH: Neonatal cardiovascular physiology. Semin Pediatr Surg 22:174, 2013.

Johnson MH: Functional brain development in humans. Nat Rev Neurosci 2:475, 2001.

Kugelman A, Colin AA: Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. Pediatrics 132:741, 2013.

Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al: Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. Lancet 382:273, 2013.

Muglia LJ, Katz M: The enigma of spontaneous preterm birth. N Engl J Med 362:529, 2010.

Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. Physiology (Bethesda) 24:58, 2009.

Palinski W: Effect of maternal cardiovascular conditions and risk factors on offspring cardiovascular disease. Circulation 129:2066, 2014.

Raju TN: Developmental physiology of late and moderate prematurity. Semin Fetal Neonatal Med 17:126, 2012.

Salmaso N, Jablonska B, Scafidi J, et al: Neurobiology of premature brain injury. Nat Neurosci 17:341, 2014.

Sferruzzi-Perri AN, Vaughan OR, Forhead AJ, Fowden AL: Hormonal and nutritional drivers of intrauterine growth. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 16:298, 2013.

Sulemanji M, Vakili K: Neonatal renal physiology. Semin Pediatr Surg 22:195, 2013.

Fisiologia do Esporte

RESUMO DA UNIDADE

CAPÍTULO 85

Fisiologia do Esporte

Existem poucas condições de estresse, a que o corpo humano é submetido, que se aproximam do estresse extremo do exercício intenso. De fato, se algum exercício extremo fosse mantido, mesmo por períodos moderadamente prolongados, ele poderia se tornar letal. Portanto, a fisiologia do esporte trata, sobretudo, da discussão dos limites máximos aos quais diversos mecanismos corporais podem ser salientados. Para fornecer um exemplo simples: em uma pessoa com febre extremamente alta, próxima do limite de letalidade, o metabolismo corporal aumenta até aproximadamente 100% em relação ao normal. Em comparação, o metabolismo corporal, durante uma corrida de maratona, pode aumentar em 2.000% em relação ao normal.

Atletas Femininos e Masculinos

A maior parte dos dados quantitativos fornecidos neste Capítulo é de atletas jovens do sexo masculino, não por ser preferível conhecer somente esses valores, mas porque os dados completos são relativos apenas a esse grupo. Entretanto, para aquelas medidas já realizadas em mulheres atletas, aplicam-se princípios fisiológicos similares, exceto para diferenças quantitativas causadas por diferenças no tamanho corporal, composição corporal e na presença ou ausência do hormônio sexual masculino testosterona.

Em geral, os principais valores quantitativos para as mulheres — como força muscular, ventilação pulmonar e débito cardíaco, todos relativos principalmente à massa corporal — variam entre dois terços e três quartos dos valores observados em homens, embora existam várias exceções a essa regra geral. Quando medido em termos de força por centímetro quadrado de área de secção transversa, o músculo da mulher pode alcançar quase exatamente a mesma força máxima de contração que o dos homens — entre 3 e 4 kg/cm^2. Assim sendo, a maior parte das diferenças de desempenho muscular total resulta da porcentagem extra de massa muscular observada nos homens, que é causada, em parte, por diferenças endócrinas que serão discutidas posteriormente.

A capacidade de desempenho das mulheres *versus* a dos homens atletas é ilustrada pelas velocidades relativas durante uma corrida de maratona. Em uma comparação, a melhor corredora feminina apresentou uma velocidade

de corrida 11% menor que a do melhor corredor masculino. Para outros eventos esportivos, entretanto, mulheres apresentam resultados, algumas vezes, superiores aos dos homens — por exemplo, pode-se citar a prova a nado de ida e volta para cruzar o Canal da Mancha, em que a disponibilidade extra de gordura constitui vantagem no isolamento térmico, aumento de flutuação e energia extra de longa duração.

A *testosterona* secretada pelos testículos masculinos possui um importante *efeito anabólico* em causar grande aumento do depósito de proteínas em todos os tecidos corporais, mas especialmente nos músculos. Na verdade, mesmo um homem com baixo envolvimento em atividades esportivas, mas que tem nível normal de testosterona, terá músculos com crescimento 40% maior que os observados em mulheres sem testosterona.

O hormônio sexual feminino *estrogênio* provavelmente também colabora para algumas das diferenças de desempenho entre homens e mulheres, embora de maneira não tão expressiva quanto a testosterona. O estrogênio aumenta a deposição de gordura nas mulheres, sobretudo, em seios, quadril e tecido subcutâneo. Pelo menos por essa razão, as mulheres não atletas apresentam em média 27% de gordura corporal, em contraste com indivíduos não atletas do sexo masculino, que apresentam em média 15%. Esse aumento na composição da gordura corporal é um prejuízo ao desempenho atlético de alto nível em eventos em que o desempenho depende da velocidade ou da razão entre a força muscular total e a massa corporal.

Músculos em Exercício

Força, Potência e Resistência Musculares

O determinante comum final para o sucesso em eventos atléticos é o que os músculos podem fazer por você, isto é, que força eles podem fornecer quando necessário, que potência podem alcançar no desempenho do trabalho e por quanto tempo podem permanecer realizando a atividade.

A força de um músculo é determinada principalmente pelo seu tamanho, com uma *força de contração máxima entre 3 e 4 kg/cm*^{2} de área de secção transversa muscular. Assim, um homem com níveis adequados de testosterona ou que tenha aumentado seu tamanho muscular segundo um programa de treinamento sistematizado possuirá um aumento correspondente na força muscular.

Para dar um exemplo de força muscular, um levantador de peso de classe mundial possui uma área de secção transversa da musculatura do quadríceps de até 150 centímetros quadrados. Essa medida traduz-se em uma força de contração máxima de 525 quilogramas, com toda essa força sendo aplicada no tendão patelar. Assim sendo, é compreensível que esse tendão se rompa ou sofra desinserção da tíbia logo abaixo do joelho. Além disso, quando essas forças agem em tendões que cruzam articulações, forças similares são aplicadas nas superfícies articulares ou algumas vezes nos ligamentos que fixam as articulações, podendo causar, assim, alguns eventos como deslocamento de cartilagens, fraturas de compressão sobre as articulações e rupturas de ligamentos.

A *força de sustentação* dos músculos é aproximadamente 40% maior que a força de contração. Isso significa que, se um músculo já estiver contraído e uma força for aplicada na tentativa de alongar a musculatura, como ocorre no contato com o solo após um salto, isso requer cerca de 40% mais força do que aquela que pode ser alcançada em uma contração. Assim sendo, a força de contração de 525 quilogramas, calculada anteriormente para o tendão patelar, durante o movimento de contração, transforma-se em 735 quilogramas, durante contrações de sustentação, o que passa a ser um problema futuro para os tendões, as articulações e os ligamentos. Isso também pode levar a rupturas internas do músculo. Na verdade, o alongamento forçado de um músculo em contração máxima é um dos caminhos mais certos para levar a um grau máximo de lesão muscular.

O trabalho mecânico realizado por um músculo é a quantidade de força aplicada pelo músculo multiplicada pela distância sobre a qual a força é aplicada. A *potência* de uma contração muscular é diferente da força muscular, porque a potência é uma medida da quantidade total de trabalho que o músculo realiza em uma unidade de tempo. A potência, então, é determinada não apenas pela força da contração muscular, mas também *pela distância da contração* e *pelo número de vezes que ele se contrai por minuto*. Geralmente, a potência muscular é

medida em *quilograma metro por minuto (kg-m/min)*. Isso quer dizer que um músculo que pode levantar um peso de 1 quilograma a uma altura de 1 metro ou que pode mover um objeto lateralmente contra uma força de 1 quilograma por uma distância de 1 metro em 1 minuto tem uma potência de 1 kg-m/min. A potência máxima que qualquer músculo do corpo de um atleta altamente treinado pode atingir, com todos os músculos trabalhando em conjunto, é aproximadamente a seguinte:

	kg-m/min
Primeiros 8 a 10 segundos	7.000
Minuto seguinte	4.000
Próximos 30 minutos	1.700

Fica claro, assim, que uma pessoa tem a capacidade de surtos de extrema potência por curtos períodos de tempo, como durante uma corrida de 100 metros que é completada em 10 segundos, enquanto, para provas de resistência de longa duração, esse valor é apenas um quarto do surto inicial de potência.

Isso não significa que o desempenho atlético de uma pessoa seja quatro vezes maior no início de uma atividade do que é após 30 minutos, porque a *eficiência* para traduzir a potência muscular em desempenho atlético é, geralmente, muito menor durante atividades rápidas do que em atividades menos rápidas, mas sustentadas. Sendo assim, a velocidade dos 100 metros rasos é apenas 1,75 vez maior que a velocidade de uma corrida de 30 minutos, apesar das diferenças de quatro vezes na capacidade de potência muscular entre o curto e o longo prazos.

Outra medida do desempenho muscular é a *resistência,* que, em grande extensão, depende do aporte nutricional para o músculo — mais do que tudo, da quantidade de glicogênio que foi armazenada no músculo antes do período de exercício. Uma pessoa que consome uma dieta rica em carboidratos armazena muito mais glicogênio nos músculos do que uma pessoa que segue ou uma dieta mista ou rica em gorduras. Desta forma, uma dieta rica em carboidratos melhora a resistência muscular. Quando atletas correm em velocidades típicas de maratona, sua resistência (medida como o tempo em que eles podem sustentar a corrida até a exaustão completa) é aproximadamente a seguinte:

	Minutos
Dieta rica em carboidrato	240
Dieta mista	120
Dieta rica em gorduras	85

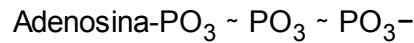
As quantidades correspondentes de glicogênio armazenado no músculo antes do início da corrida explicam essas diferenças. As quantidades armazenadas são aproximadamente as seguintes:

	g/kg de Músculo
Dieta rica em carboidrato	40
Dieta mista	20
Dieta rica em gorduras	6

Sistemas Metabólicos Musculares Durante o Exercício

Os mesmos sistemas metabólicos básicos estão presentes tanto nos músculos quanto em outras partes do corpo; esses sistemas são discutidos, em detalhes, nos Capítulos 68 a 74. Entretanto, medidas quantitativas especiais da atividade de três sistemas metabólicos são extremamente importantes para o entendimento dos limites da atividade física. Esses sistemas são (1) *o sistema da fosfocreatina-creatina*; (2) *o sistema glicogênio-ácido lático;* e (3) *o sistema aeróbico*.

Adenosina trifosfato. A fonte de energia de fato utilizada para causar a contração muscular é a adenosina trifosfato (ATP), que tem a seguinte fórmula básica:

$$\text{Adenosina-}PO_3 \sim PO_3 \sim PO_3^-$$

As ligações que unem os dois últimos radicais fosfato à molécula, designadas pelo símbolo ~, são *ligações fosfato de alta energia*. Cada uma dessas ligações armazena 7.300 calorias de energia por mol de ATP sob condições normais (e até mesmo um pouco mais sob as condições físicas do organismo, o que está discutido em detalhes no Capítulo 68). Sendo assim, quando um radical fosfato é removido, mais de 7.300 calorias de energia são liberadas para suprir o processo de contração muscular. Dessa forma, quando o segundo radical é removido, outras 7.300 calorias ficam disponíveis. A remoção do primeiro fosfato transforma o ATP em *difosfato de adenosina* (ADP), e a remoção do segundo transforma esse ADP em *monofosfato de adenosina* (AMP).

A quantidade de ATP presente nos músculos, mesmo em um atleta bem treinado, é suficiente para sustentar uma potência muscular máxima por apenas cerca de 3 segundos, suficiente talvez para a metade de uma prova de 50 metros rasos. Dessa forma, exceto por alguns poucos segundos por vez, é essencial que novo ATP seja formado continuamente, mesmo durante o desempenho de atividades atléticas de curta duração. A Figura 85-1 mostra o conjunto do sistema metabólico, demonstrando a quebra do ATP primeiramente em ADP e depois em AMP, com a liberação de energia para a contração muscular. A parte esquerda da figura mostra os três sistemas metabólicos que fornecem suprimento contínuo de ATP nas fibras musculares.

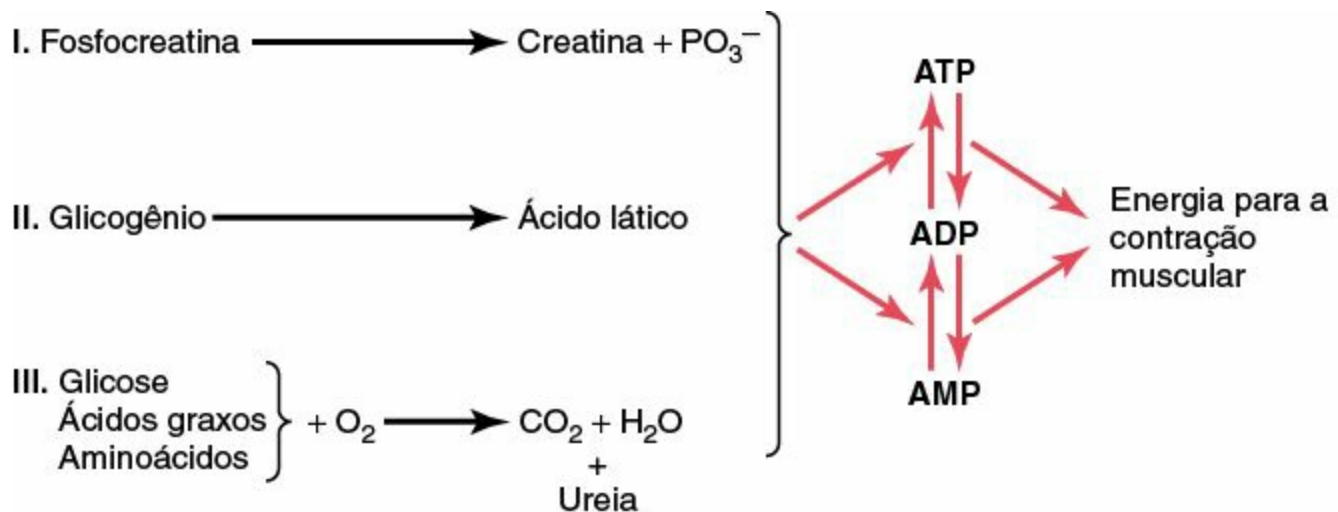
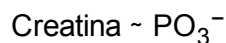



Figura 85-1. Sistemas metabólicos importantes que fornecem energia para a contração muscular.

Sistema da Fosfocreatina-Creatina

A fosfocreatina (também chamada *fosfato de creatina*) é um outro componente químico que possui uma ligação de fosfato de alta energia, com a seguinte fórmula:

$$\text{Creatina} \sim PO_3^-$$

Ela pode ser decomposta em *creatina* e *íons fosfato*, como mostrado na Figura 85-1, e dessa forma libera grandes quantidades de energia. Na verdade, a ligação fosfato da fosfocreatina tem mais energia do que a ligação do ATP: 10.300 calorias por mol em comparação às 7.300 para a ligação do ATP. Dessa forma, a fosfocreatina

pode facilmente fornecer energia suficiente para reconstituir a ligação de alta energia do ATP. Além disso, a maioria das células musculares possui de duas a quatro vezes mais fosfocreatina que ATP.

Uma característica especial da transferência de energia da fosfocreatina para o ATP é que ela ocorre dentro de uma pequena fração de segundo. Sendo assim, toda a energia armazenada na fosfocreatina muscular está quase instantaneamente disponível para a contração muscular, assim como a energia armazenada no ATP.

A combinação das quantidades de ATP e fosfocreatina existentes na célula é chamada *sistema de energia do fosfágeno*. Essas substâncias, conjuntamente, podem fornecer potência muscular máxima por 8 a 10 segundos, quase suficiente para uma corrida de 100 metros. *A energia do sistema fosfagênio é suficiente, então, para pequenas solicitações de potência muscular máxima.*

Sistema Glicogênio-Ácido Lático. O glicogênio armazenado no músculo pode ser quebrado em glicose, e esta passa a ser usada como energia. O estágio inicial desse processo, chamado *glicólise*, ocorre sem o uso de oxigênio e, por isso, é chamado *metabolismo anaeróbico* (Capítulo 68). Durante a glicólise, cada molécula de glicose é dividida em duas *moléculas de ácido pirúvico,* e há liberação de energia para formar quatro moléculas de ATP para cada molécula original de glicose, como foi explicado no Capítulo 68. Normalmente, o ácido pirúvico entra, então, na mitocôndria das células musculares e reage com o oxigênio para formar ainda mais moléculas de ATP. Entretanto, quando há oxigênio insuficiente para a realização dessa fase (a fase oxidativa) do metabolismo da glicose, a maior parte do ácido pirúvico é, então, transformada em *ácido lático*, que é difundido para fora das células musculares em direção ao líquido intersticial e ao sangue. Dessa forma, uma grande parte do glicogênio muscular é transformada em ácido lático, porém quantidades consideráveis de ATP são totalmente produzidas sem o consumo de oxigênio.

Outra característica do sistema glicogênio-ácido lático é que ele pode produzir moléculas de ATP cerca de 2,5 vezes mais rapidamente do que o mecanismo oxidativo da mitocôndria. Portanto, quando se exigem grandes quantidades de ATP para períodos curtos a moderados de contração muscular, esse mecanismo anaeróbico da glicólise pode ser usado como fonte rápida de energia. Contudo, ele é apenas cerca de 50% mais rápido, assim como o sistema do fosfágeno. Sob condições ideais, o sistema glicogênio-ácido lático pode fornecer de 1,3 a 1,6 minuto de atividade muscular máxima, somando-se aos 8 a 10 segundos fornecidos pelo sistema do fosfágeno, embora com uma potência muscular um pouco reduzida.

Sistema Aeróbico. O sistema aeróbico é a oxidação dos alimentos na mitocôndria para fornecer energia. Em outras palavras, como mostrado na parte esquerda da Figura 85-1, a glicose, os ácidos graxos e os aminoácidos dos alimentos — após alguns processos intermediários — combinam-se com o oxigênio para liberar quantidades enormes de energia que são utilizadas para converter AMP e ADP em ATP, como discutido no Capítulo 68.

Comparando-se esse mecanismo de fornecimento de energia com os sistemas glicogênio-ácido lático e do fosfágeno, as *taxas máximas* relativas *de geração de potência* em termos de moles de ATP produzidos por minuto são as seguintes:

	Moles de ATP/min
Sistema do fosfágeno	4
Sistema glicogênio-ácido lático	2,5
Sistema aeróbico	1

Quando se comparam os mesmos sistemas em relação à resistência, os valores relativos são os seguintes:

	Tempo
Sistema do fosfágeno	8 a 10 segundos

Sistema glicogênio-ácido lático	1,3 a 1,6 minuto
Sistema aeróbico	Tempo indeterminado (enquanto houver nutrientes)

Pode-se, então, verificar prontamente que o sistema do fosfágeno é utilizado pelo músculo para poucos segundos de produção de potência, e o sistema aeróbico é requisitado para atividades atléticas mais prolongadas. Entre esses dois sistemas está o sistema glicogênio-ácido lático, que é especialmente importante para fornecer potência extra durante provas intermediárias, como as corridas de 200 a 800 metros.

Que Tipos de Esporte Utilizam Cada Sistema de Energia? Considerando-se a intensidade e a duração de uma atividade física, pode-se estimar qual sistema de energia é utilizado para cada atividade. Várias aproximações são apresentadas na Tabela 85-1.

Tabela 85-1 Sistemas de Energia Utilizados em Diversos Esportes

Sistema do Fosfágeno, Quase o Tempo Todo
100 metros rasos
Salto
Levantamento de peso
Mergulho
Arrancadas no futebol
Batedor de beisebol

Sistemas de Fosfágeno e Glicogênio–Ácido Lático
200 metros rasos
Basquete
Arrancadas no *hockey* no gelo
Sistema glicogênio–Ácido lático principalmente
400 metros rasos
100 metros na natação
Tênis
Futebol

Sistemas Glicogênio–Ácido Lático e Aeróbico
800 metros rasos
200 metros na natação
1.500 metros no *skate*
Boxe
2.000 metros no remo
Corrida de 1.500 metros
Corrida de 1 milha
400 metros na natação

Sistema Aeróbico
10.000 metros no *skate*
Esqui *cross-country*
Maratona (42,2 km)
Cooper

Recuperação dos Sistemas Metabólicos do Músculo Após o Exercício. Da mesma forma que a energia da fosfocreatina pode ser utilizada para reconstituir o ATP, a energia do sistema glicogênio-ácido lático pode ser utilizada para reconstituir tanto a fosfocreatina quanto o ATP. A energia do metabolismo oxidativo do sistema aeróbico também pode ser utilizada para reconstituir todos os outros sistemas — o do ATP, o da fosfocreatina e o do glicogênio-ácido lático.

A reconstituição do sistema do ácido lático significa, principalmente, a remoção do excesso de ácido lático acumulado em todos os líquidos corporais. Essa eliminação é extremamente importante porque o *ácido lático causa fadiga extrema*. Quando quantidades adequadas de energia são disponibilizadas pelo metabolismo

oxidativo, a remoção do ácido lático é feita de duas maneiras: (1) uma pequena porção é convertida novamente em ácido pirúvico e é, então, metabolizada oxidativamente por todos os tecidos corporais; e (2) o ácido lático remanescente é convertido novamente em glicose, principalmente no fígado, e esta é utilizada para recompor as reservas de glicogênio dos músculos.

Recuperação do Sistema Aeróbico Após o Exercício. Mesmo nos estágios iniciais de exercícios intensos, uma porção da capacidade aeróbica de um indivíduo é esgotada. Isso resulta de dois efeitos: (1) o chamado *déficit de oxigênio;* e (2) a *depleção dos estoques de glicogênio* muscular.

Déficit de Oxigênio. O corpo humano, normalmente, possui 2 litros de oxigênio estocados, que podem ser usados para o metabolismo aeróbico, mesmo não se inalando mais nenhum oxigênio. Esse oxigênio armazenado consiste no seguinte: (1) 0,5 litro no ar dos pulmões; (2) 0,25 litro dissolvido nos líquidos corporais; (3) 1 litro combinado à hemoglobina do sangue; e (4) 0,3 litro nas fibras musculares, combinado principalmente à mioglobina, uma ligação química do oxigênio similar à hemoglobina.

No exercício intenso, quase todo esse estoque de oxigênio é usado dentro de cerca de 1 minuto pelo metabolismo aeróbico. Sendo assim, após o término do exercício, esse estoque tem de ser reposto através da absorção de quantidades extras de oxigênio acima das necessidades normais. Além disso, cerca de 9 litros a mais de oxigênio devem ser consumidos para reconstituir tanto o sistema do fosfágeno quanto o sistema do ácido lático. Todo esse oxigênio extra que deve ser "reposto", cerca de 11,5 litros, é chamado déficit de oxigênio.

A Figura 85-2 mostra esse princípio do déficit de oxigênio. Durante os primeiros 4 minutos da figura, a pessoa se exercita intensamente, e a taxa de absorção de oxigênio aumenta mais de 15 vezes. Dessa forma, mesmo após o término do exercício, a absorção de oxigênio permanece acima do normal; primeiramente, muito acima enquanto o corpo está reconstituindo o sistema do fosfágeno e recuperando a porção de oxigênio armazenado referente ao déficit de oxigênio, e logo acima do normal, embora em um nível mais baixo, depois por 40 minutos, enquanto o ácido lático é removido. A porção inicial do déficit de oxigênio é chamada *déficit de oxigênio alático* e perfaz um total de 3,5 litros. A porção final é chamada *déficit de oxigênio lático*, perfazendo um total de cerca de 8 litros.

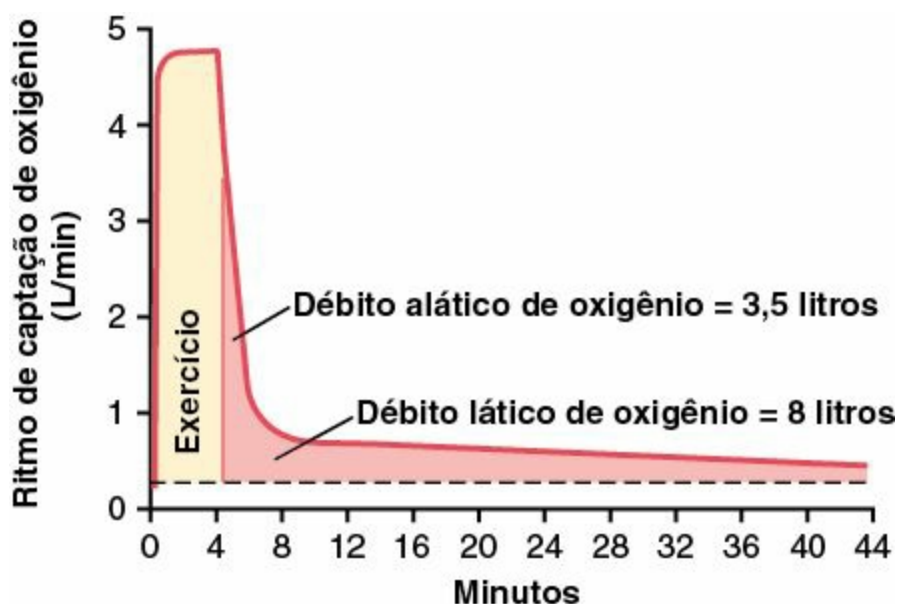



Figura 85-2. Taxa de consumo de oxigênio pelos pulmões durante 4 minutos de exercício máximo e depois por cerca de 40 minutos após o término do exercício. Esta figura demonstra o princípio do *déficit de oxigênio*.

Recuperação do Glicogênio Muscular. A recuperação da depleção exaustiva do glicogênio muscular não é um assunto simples. Normalmente, esse processo requer dias, em vez de segundos, minutos e horas, requisitados para a recuperação dos sistemas do fosfágeno e do ácido lático. A Figura 85-3 mostra esse processo de recuperação sob três condições: primeira, em uma pessoa com uma dieta rica em carboidratos;

segunda, em uma pessoa com uma dieta rica em gorduras e proteínas; e terceira, em uma pessoa sem alimentação. Note que, em uma dieta de carboidratos, a recuperação total ocorre em cerca de dois dias. Por outro lado, pessoas com uma dieta rica em gorduras e proteínas ou sem alimentação mostram muito pouca recuperação mesmo depois de cinco dias. O que se pode inferir dessas comparações é que (1) é importante para os atletas ter uma dieta rica em carboidratos antes de uma atividade exaustiva; e (2) não se deve participar de exercícios exaustivos durante as 48 horas que antecedem a atividade.

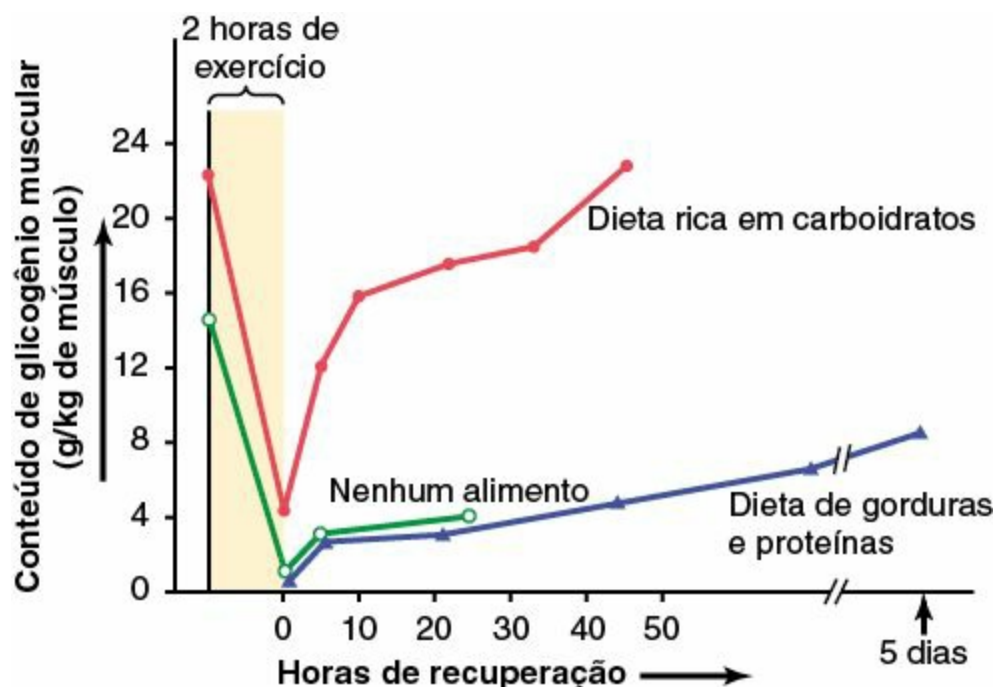



Figura 85-3. Efeito da dieta na taxa de reposição de glicogênio após exercício prolongado. *(Modificada de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

Nutrientes Utilizados Durante a Atividade Muscular

Além do grande uso de carboidratos pelos músculos durante o exercício, especialmente nas fases iniciais do exercício, os músculos também utilizam grandes quantidades de gordura na forma de *ácidos graxos* e *ácido acetoacético* para produzir energia (Capítulo 69) e utilizam também, em escala menor, proteínas em forma de *aminoácidos*. Na verdade, mesmo sob as melhores condições, em atividades atléticas que durem mais que 4 a 5 horas, o glicogênio armazenado no músculo fica quase totalmente depletado e não tem muito uso depois para energizar uma contração muscular. Em vez disso, o músculo precisa agora da energia de outras fontes, principalmente das gorduras.

A Figura 85-4 mostra a utilização relativa aproximada de carboidratos e gorduras, para obtenção de energia durante exercícios exaustivos de longa duração, sob três condições nutricionais: dieta rica em carboidratos, dieta mista e dieta rica em gorduras. Note que a maior parte da energia vem dos carboidratos, durante os primeiros segundos ou minutos do exercício, mas, quando ocorre a exaustão, 60% a 85% da energia é derivada das gorduras em vez dos carboidratos.

Nem toda a energia dos carboidratos vem das reservas de glicogênio *muscular*. Na verdade, quase a mesma quantidade de glicogênio que é armazenada nos músculos é armazenada também no *fígado* e pode ser liberada para o sangue na forma de glicose e, então, ser captada pelos músculos como fonte de energia. Além disso, soluções de glicose, dadas para um atleta beber durante o decorrer de uma atividade física, fornecem de 30% a 40% da energia necessária para atividades prolongadas, como a maratona.

Por esse motivo, se há glicogênio e glicose sanguínea disponíveis, eles são os nutrientes escolhidos para uma atividade muscular intensa. Mesmo assim, para uma atividade de resistência de longa duração, pode-se esperar que a gordura forneça mais de 50% da energia requerida após as primeiras 3 a 4 horas.

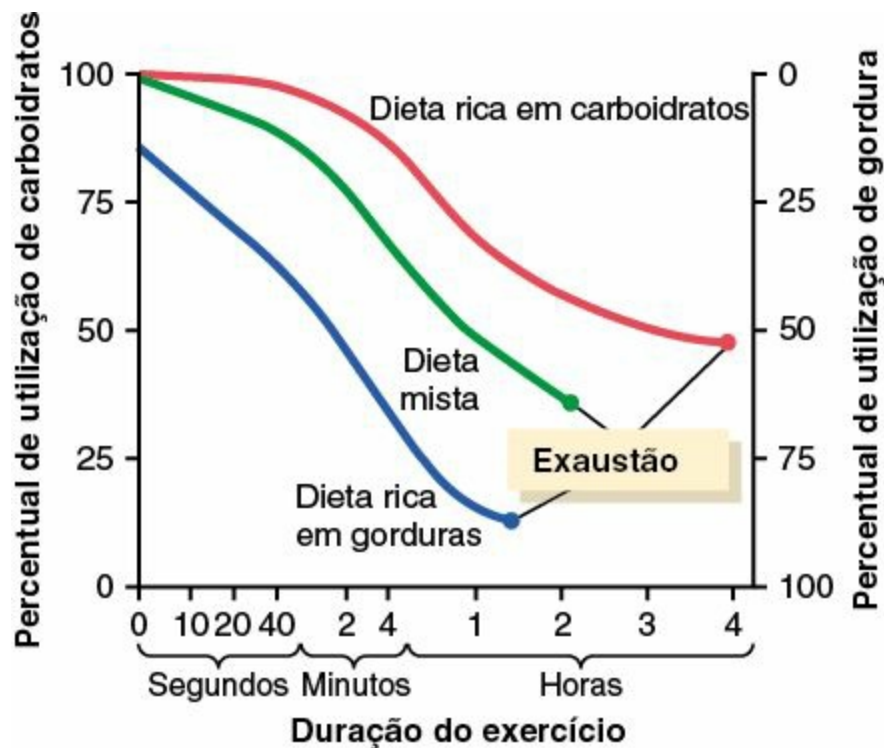



Figura 85-4. Efeito da duração do exercício e do tipo de dieta nos percentuais relativos de carboidrato ou gordura, utilizados como fonte de energia pelos músculos. *(Dados de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

Efeito do Treinamento Atlético nos Músculos e no Desempenho Muscular

Importância do Treinamento de Resistência Máxima. Um dos princípios básicos do desenvolvimento muscular durante o treinamento atlético é o seguinte: músculos que funcionam sem nenhuma carga, mesmo que sejam exercitados por horas, aumentam pouco a sua força. Por sua vez, músculos que se contraem em mais de 50% da carga máxima desenvolverão a força rapidamente, mesmo que sejam poucas contrações diárias. Utilizando esse princípio, pesquisas mostram que *três séries de seis contrações musculares quase máximas, três vezes por semana, aumentam de forma quase ideal a força muscular, sem produzir fadiga crônica*.

A curva superior da Figura 85-5 mostra o aumento percentual aproximado de força que pode ser atingido em uma pessoa jovem, previamente não treinada nesse programa de treinamento, demonstrando que a força muscular aumenta cerca de 30% durante as primeiras 6 a 8 semanas, mas permanece quase inalterável após esse tempo. Junto com esse aumento da força está um aumento percentual quase igual da massa muscular, que é chamado *hipertrofia muscular*.

Com a idade, muitas pessoas se tornam tão sedentárias, que seus músculos se tornam extremamente atrofiados. Entretanto, o treinamento muscular, com frequência, pode aumentar a força muscular em mais de 100%.

Figura 85-5. Efeito aproximado do treinamento resistido ideal no aumento da força muscular após um período de 10 semanas de treinamento.

Hipertrofia Muscular. O tamanho médio dos músculos de uma pessoa é determinado, em grande parte, pela hereditariedade mais o nível de secreção de testosterona, o que, em homens, contribui para músculos consideravelmente maiores do que em mulheres. Com o treinamento, no entanto, os músculos podem tornar-se hipertrofiados talvez de 30% a 60%. A maior parte dessa hipertrofia resulta de um aumento do diâmetro das fibras musculares, mais do que de um aumento do número de fibras. Entretanto, muito poucas fibras bastante aumentadas podem dividir-se ao longo de seu comprimento, formando fibras novas e, assim, aumentando ligeiramente o número de fibras.

As mudanças que ocorrem dentro da fibra muscular hipertrofiada incluem: (1) um aumento no número de miofibrilas proporcional ao grau de hipertrofia; (2) até 120% de aumento nas enzimas mitocondriais; (3) 60% a 80% de aumento nos componentes do sistema metabólico do fosfágeno, incluindo ATP e fosfocreatina; (4) até 50% de elevação no estoque de glicogênio; e (5) 75% a 100% de aumento no estoque de triglicerídeos (gordura). Devido a todas essas mudanças, a capacidade dos sistemas metabólicos anaeróbico e aeróbico é aumentada, elevando, especialmente, a taxa máxima de oxidação e a eficácia do sistema oxidativo em até 45%.

Fibras de Contração Rápida e Fibras de Contração Lenta. No ser humano, todos os músculos têm porcentagens variadas de *fibras de contração rápida* e *fibras de contração lenta*. Por exemplo, o músculo gastrocnêmio tem uma maior predominância de fibras de contração rápida, o que dá a ele a capacidade de contração rápida e potente do tipo da utilizada no salto. Por sua vez, o músculo sóleo tem uma predominância de fibras de contração lenta e, por isso, ele é utilizado para atividades mais prolongadas dos membros inferiores.

As diferenças básicas ente os dois tipos de fibras são as seguintes:

1. As fibras de contração rápida têm cerca do dobro de diâmetro em comparação com as de contração lenta.
2. As enzimas que promovem uma rápida liberação de energia nos sistemas do fosfágeno e glicogênio-ácido lático são de duas a três vezes mais ativas nas fibras de contração rápida do que nas de contração lenta, fazendo com que a possível potência máxima a ser atingida em períodos curtos seja duas vezes maior na fibra de contração rápida.
3. As fibras de contração lenta são organizadas principalmente para resistência, especialmente para gerarem energia aeróbica. Elas possuem muito mais mitocôndrias do que as fibras de contração rápida. Além disso, elas possuem uma quantidade consideravelmente maior de mioglobina, uma proteína parecida com a hemoglobina que se combina com o oxigênio dentro da fibra muscular; a mioglobina extra aumenta a taxa de difusão do oxigênio por meio da passagem deste de uma molécula a outra de mioglobina. Além disso, as enzimas do sistema metabólico aeróbico são consideravelmente mais ativas nas fibras de contração lenta do que nas fibras de contração rápida.

4. O número de capilares é maior ao redor das fibras de contração lenta do que ao redor das fibras de contração rápida.

Em resumo, as fibras de contração rápida podem produzir quantidades extremas de potência por alguns poucos segundos até mais ou menos 1 minuto. Por sua vez, as fibras de contração lenta fornecem resistência, produzindo uma força prolongada de contração durante minutos ou muitas horas.

Diferenças Hereditárias entre Atletas para Fibras de Contração Rápida Versus Fibras de Contração Lenta. Algumas pessoas têm uma quantidade consideravelmente maior de fibras de contração rápida, enquanto outras têm uma quantidade maior de fibras de contração lenta; esse fator poderia determinar, até certo ponto, as capacidades atléticas dos indivíduos. Não foi demonstrado, ainda, que o treinamento atlético seja capaz de mudar as proporções de fibras rápidas e fibras lentas, embora um atleta possa querer muito desenvolver um tipo mais que outro. Contudo, as proporções relativas das fibras de contração rápida e contração lenta parecem ser totalmente determinadas por herança genética, que, por sua vez, ajuda a determinar que área esportiva é mais apropriada para cada pessoa: algumas pessoas parecem ter nascido para ser maratonistas, enquanto que outras para ser velocistas e saltadores. Por exemplo, a tabela a seguir registra os percentuais de fibras de contração rápida *versus* fibras de contração lenta no quadríceps de diferentes tipos de atletas:

	Contração Rápida	Contração Lenta
Maratonistas	18	82
Nadadores	26	74
Homens (média)	55	45
Levantadores de peso	55	45
Velocistas	63	37
Saltadores	63	37

Respiração no Exercício

Embora a respiração seja de pouca importância para o desempenho em modalidades de velocidade, ela é crucial para o desempenho máximo em modalidades de resistência.

Consumo de Oxigênio e Ventilação Pulmonar no Exercício. O consumo normal de oxigênio para um homem jovem em repouso é de 250 mL/min. Porém, em condições de esforço máximo, esse consumo pode aumentar para aproximadamente os seguintes valores médios:

	mL/min
Média de homens destreinados	3.600
Média de homens treinados	4.000
Maratonistas masculinos	5.100

A Figura 85-6 mostra a relação entre o *consumo de oxigênio* e a *ventilação pulmonar total* em diferentes níveis de exercício. Como era de esperar, existe uma relação linear. Tanto o consumo de oxigênio quanto a ventilação pulmonar total aumentam cerca de 20 vezes entre o estado de repouso e a intensidade máxima do exercício *em atletas bem treinados*.

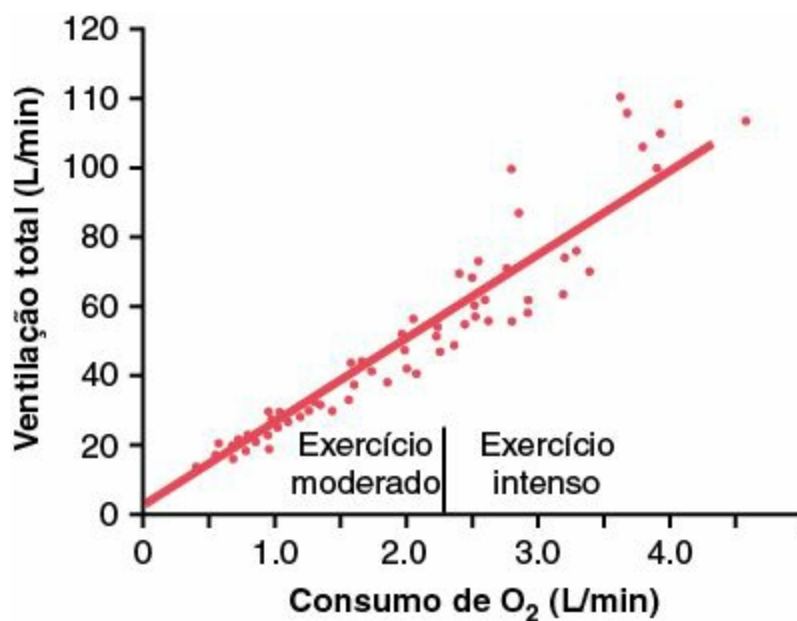



Figura 85-6. Efeito do exercício no consumo de oxigênio e na frequência ventilatória. *(Modificada de Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, III: Charles C Thomas, 1950.)*

Limites da Ventilação Pulmonar. Quão intensamente o nosso sistema respiratório é exigido durante o exercício? Isso pode ser respondido pela seguinte comparação feita em um homem jovem normal:

	L/min
Ventilação pulmonar no exercício máximo	100 a 110
Capacidade respiratória máxima	150 a 170

Sendo assim, a capacidade respiratória máxima é cerca de 50% maior do que a ventilação pulmonar real durante o exercício. Essa diferença proporciona um fator de segurança para os atletas, dando a eles uma ventilação extra que pode ser utilizada em determinadas condições, como (1) exercício em altitudes elevadas; (2) exercício em condições extremamente quentes; e (3) anormalidades no sistema respiratório.

O ponto importante é que o sistema respiratório, normalmente, não é o fator limitante do fornecimento de oxigênio aos músculos durante o metabolismo aeróbico muscular máximo. Veremos a seguir que a capacidade do coração de bombear sangue para os músculos constitui habitualmente o fator limitante mais importante.

Efeito do Treinamento em $\dot{V}$o2 Máx. A abreviatura para a taxa de oxigênio utilizado sob condições máximas do metabolismo aeróbico é $V{\cdot}o_2$ máx. A Figura 85-7 mostra o efeito progressivo do treinamento atlético na $V{\cdot}o_2$ máx registrada em um grupo de indivíduos, começando em nível zero de treinamento e dando continuidade a um programa por 7 a 13 semanas. Nesse estudo, é surpreendente que a $V{\cdot}o_2$ máx. tenha aumentado apenas 10%. Além disso, a frequência do treinamento, duas ou cinco vezes por semana, teve pouco efeito no aumento da $V{\cdot}o_2$ máx. E, como foi apontado antes, a $V{\cdot}o_2$ máx. de um maratonista é cerca de 45 vezes maior que a de uma pessoa destreinada. A maior parte dessa $V{\cdot}o_2$ máx. do maratonista é, provavelmente, determinada geneticamente; ou seja, pessoas que possuem uma caixa torácica maior, em relação ao tamanho corporal, e músculos respiratórios mais fortes escolhem tornar-se maratonistas. Entretanto, também é provável que muitos anos de treinamento aumentem a $V{\cdot}o_2$ máx. dos maratonistas em valores consideravelmente maiores que os 10% que foram registrados em experimentos de curto prazo, tais como aquele da Figura 85-7.

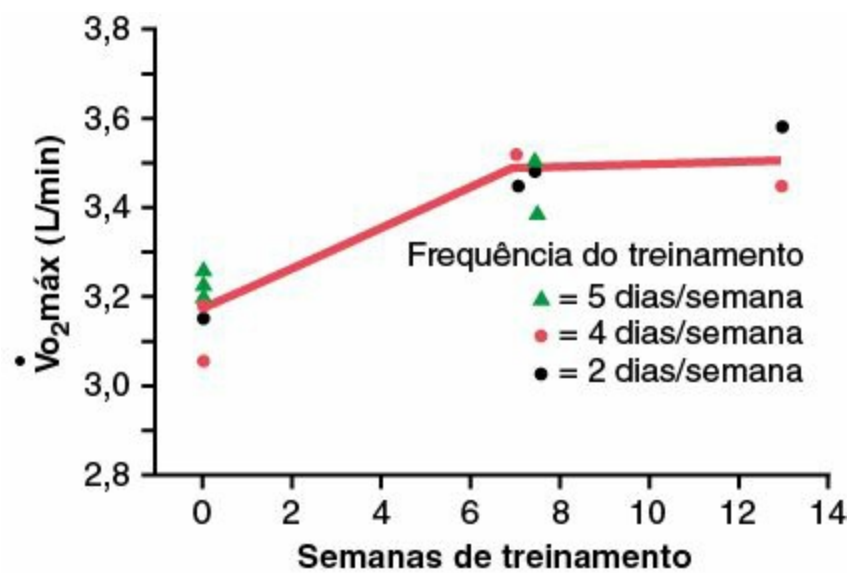



Figura 85-7. Aumento na $\dot{V}o_2$ máx. após um período de 7 a 13 semanas de treinamento. *(Modificada de Fox EL: Sports Physiology. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1979.)*

Capacidade de Difusão do Oxigênio de Atletas. A *capacidade de difusão do oxigênio* é uma medida da taxa com que o oxigênio pode se difundir dos alvéolos pulmonares para o sangue. Essa capacidade é expressa em *mililitros de oxigênio que serão difundidos por minuto por cada milímetro de mercúrio, resultante da diferença entre a pressão parcial de oxigênio alveolar e a pressão sanguínea do oxigênio pulmonar*. Em outras palavras, se a pressão parcial do oxigênio nos alvéolos é de 91 mmHg e a pressão sanguínea do oxigênio é de 90 mmHg, a quantidade de oxigênio difundido através da membrana respiratória a cada minuto é igual à capacidade de difusão. Na tabela a seguir, estão alguns valores calculados para diferentes capacidades de difusão:

	mL/min
Não atletas em repouso	23
Não atletas durante exercício máximo	48
Skatistas de velocidade em exercício máximo	64
Nadadores em exercício máximo	71
Remadores em exercício máximo	80

O mais impressionante acerca desses resultados é o grande aumento na capacidade de difusão entre o estado de repouso e o exercício máximo. Esse achado resulta principalmente do fato de que o fluxo sanguíneo através de muitos dos capilares pulmonares é lento ou até mesmo nulo no repouso, enquanto no exercício máximo o aumento do fluxo sanguíneo através dos pulmões faz com que todos os capilares pulmonares sejam perfundidos em sua capacidade máxima, proporcionando maior área pela qual o oxigênio pode ser difundido para o sangue dos capilares pulmonares.

Também fica claro, por esses valores, que atletas que exigem maiores quantidades de oxigênio por minuto têm maior capacidade de difusão. Isso acontece porque indivíduos com capacidades de difusão naturalmente maiores escolhem esses tipos de esporte ou porque o treinamento faz com que essa capacidade de difusão aumente? Não se sabe a resposta, mas é bastante provável que o treinamento, particularmente o treinamento de resistência, realmente tenha um papel importante.

Gases Sanguíneos Durante o Exercício. Por causa da grande utilização de oxigênio pelos músculos durante o exercício, seria esperado que a pressão de oxigênio no sangue arterial diminuísse acentuadamente e a pressão do dióxido de carbono aumentasse muito além do normal durante exercícios extenuantes. Entretanto,

normalmente isso não acontece. Ambos os valores permanecem em níveis próximos aos normais, demonstrando a grande habilidade do sistema respiratório de fornecer aeração suficiente do sangue mesmo durante exercícios pesados.

Isso mostra outro ponto importante: *os gases sanguíneos não têm de se tornar sempre anormais para que o processo respiratório seja estimulado no exercício.* Em vez disso, a respiração é estimulada por mecanismos neurogênicos durante o exercício, como foi discutido no Capítulo 42. Parte dessa estimulação resulta da estimulação direta do centro respiratório pelos mesmos sinais neurais que são transmitidos do cérebro para os músculos durante o exercício. Acredita-se que uma parte adicional da estimulação seja resultado dos sinais - sensoriais transmitidos para o centro respiratório dos músculos que se contraem e das articulações que se movem. Toda essa estimulação neural extra da respiração é, normalmente, suficiente para fornecer quase exatamente o aumento necessário da ventilação pulmonar requerido para manter os gases respiratórios — o oxigênio e o dióxido de carbono — muito próximos do normal.

Efeitos do Tabagismo na Ventilação Pulmonar Durante o Exercício. Já se sabe que fumar pode diminuir o "fôlego" de um atleta. Isso é verdadeiro por muitas razões. Em primeiro lugar, um dos efeitos da nicotina é a constrição dos bronquíolos, o que aumenta a resistência ao fluxo de ar para dentro e para fora dos pulmões. Em segundo lugar, os efeitos irritativos da fumaça causam por si mesmos um aumento da secreção de líquidos na árvore brônquica, bem como edema dos revestimentos epiteliais. Em terceiro lugar, a nicotina paralisa os cílios da superfície das células epiteliais respiratórias, que normalmente batem continuamente para remover o excesso de líquidos e partículas estranhas das vias respiratórias. Como resultado disso, muita secreção e restos celulares acumulam-se nas vias respiratórias, dificultando mais ainda a respiração. Considerando todos esses fatores, até mesmo um fumante moderado sente cansaço respiratório durante o exercício máximo, e o desempenho pode ser reduzido.

Muito mais intensos são os efeitos do tabagismo crônico. Apenas em uns poucos fumantes crônicos, não há desenvolvimento de algum grau de enfisema. Nessa doença, ocorre o seguinte mecanismo: (1) bronquite crônica; (2) obstrução de muitos bronquíolos terminais; e (3) destruição de muitas paredes alveolares. Em pessoas com enfisema grave, quatro quintos da membrana respiratória podem ser destruídos; dessa forma, o mínimo exercício pode causar angústia respiratória. Na verdade, muitos desses pacientes não podem sequer realizar a simples caminhada em uma sala sem ficar ofegantes.

O Sistema Cardiovascular no Exercício

Fluxo Sanguíneo Muscular. O requisito fundamental da função cardiovascular durante o exercício é prover oxigênio e outros nutrientes necessários aos músculos que estão se exercitando. Para isso, o fluxo sanguíneo muscular aumenta drasticamente durante o exercício. A Figura 85-8 mostra registros do fluxo sanguíneo na panturrilha de uma pessoa, por um período de 6 minutos, durante contrações intermitentes moderadamente intensas. Note não apenas o grande aumento no fluxo — cerca de 13 vezes — mas também a redução do fluxo em cada contração muscular. Duas conclusões podem ser tiradas desse estudo:

1. O próprio processo contrátil diminui temporariamente o fluxo sanguíneo para o músculo porque o músculo esquelético que se contrai comprime os vasos sanguíneos intramusculares; portanto, contrações musculares *tônicas* intensas podem causar rápida fadiga muscular, por causa da falta de suprimento de oxigênio e outros nutrientes em quantidades suficientes para uma contração contínua.
2. O fluxo sanguíneo para os músculos durante o exercício aumenta notavelmente. A comparação a seguir mostra o aumento máximo que pode ocorrer no fluxo sanguíneo em um atleta bem treinado.

	mL/100 g Músculo/min
Fluxo sanguíneo no repouso	3,6
Fluxo sanguíneo durante o exercício máximo	90

Dessa forma, o fluxo sanguíneo no músculo pode aumentar até um máximo de aproximadamente 25 vezes durante exercícios extenuantes. Quase metade desse valor resulta da vasodilatação causada pelos efeitos diretos do aumento do metabolismo muscular, como explicado no Capítulo 21. O aumento remanescente resulta de vários fatores, dentre os quais o mais importante é, provavelmente, o aumento moderado da pressão arterial que ocorre no exercício, geralmente em torno de 30%. O aumento da pressão não apenas força a passagem de mais sangue através dos vasos sanguíneos, mas também estira as paredes das arteríolas, reduzindo, adicionalmente, a resistência vascular. Sendo assim, um aumento de 30% na pressão sanguínea pode frequentemente mais do que dobrar o fluxo sanguíneo; isso multiplica em pelo menos duas vezes o grande aumento do fluxo já causado pela vasodilatação metabólica.

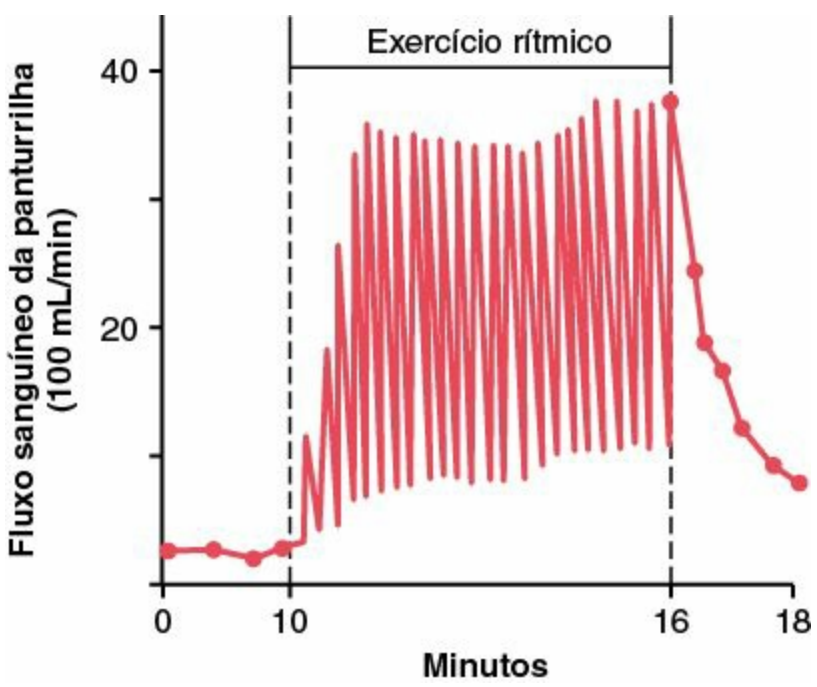



Figura 85-8. Efeitos do exercício muscular no fluxo sanguíneo da panturrilha de uma perna durante uma contração rítmica forte. O fluxo sanguíneo foi muito menor durante a contração do que entre as contrações. *(Modificada de Barcroft J, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise, J Physiol 109:402, 1949.)*

Produção de Trabalho, Consumo de Oxigênio e Débito Cardíaco Durante o Exercício. A Figura 85-9 mostra as inter-relações entre trabalho realizado, consumo de oxigênio e débito cardíaco durante o exercício. Não é nenhuma surpresa que esses três fatores estejam relacionados entre si, como mostrado pelas funções lineares, porque o trabalho realizado pelo músculo aumenta o consumo de oxigênio, e este por sua vez dilata os vasos musculares, aumentando, assim, o retorno venoso e o débito cardíaco. Alguns valores típicos do débito cardíaco, em diversos níveis de exercício, são os seguintes:

	L/min
Débito cardíaco em homens jovens em repouso	5,5
Débito cardíaco máximo durante o exercício em homens jovens destreinados	23
Débito cardíaco máximo durante o exercício em maratonistas masculinos (média)	30

Dessa forma, pessoas destreinadas consideradas normais podem aumentar seu débito cardíaco pouco mais que quatro vezes, e atletas bem treinados podem aumentar o débito cerca de seis vezes. (Alguns maratonistas tiveram registrados débitos cardíacos de 35 a 40 L/min, ou seja, sete a oito vezes o débito cardíaco normal em repouso.)

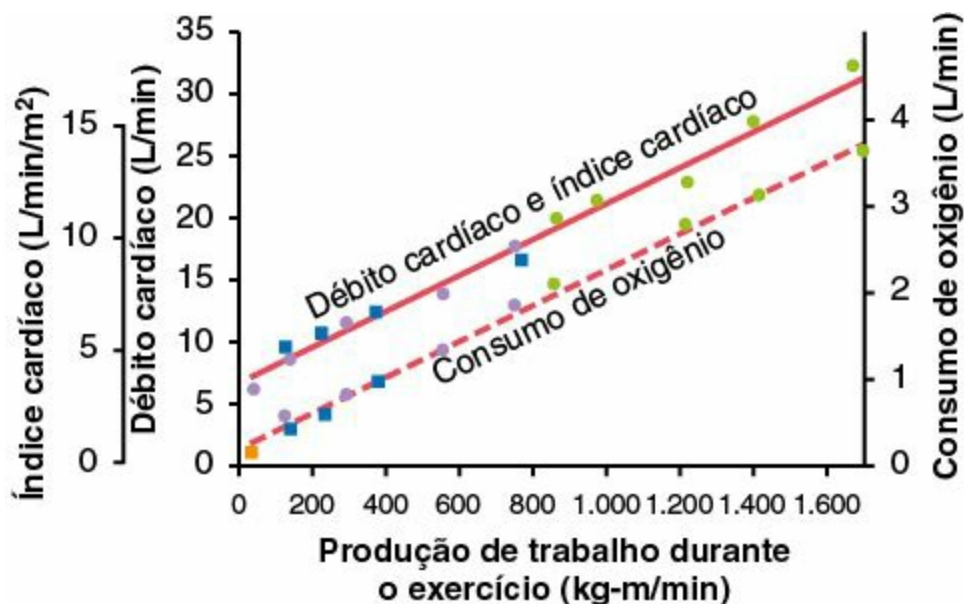



Figura 85-9. Relação entre débito cardíaco e trabalho realizado (*linha contínua*) e entre o consumo de oxigênio e o trabalho realizado (*linha tracejada*), durante diferentes níveis de exercício. Os diferentes pontos e quadrados de cores mostram dados obtidos de diferentes estudos em seres humanos. *(Modificada de Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)*

Efeitos do Treinamento na Hipertrofia Cardíaca e no Débito Cardíaco. Pelos dados mostrados, fica claro que maratonistas podem atingir débitos cardíacos máximos aproximadamente 40% maiores que aqueles atingidos por pessoas destreinadas. Isso resulta principalmente do fato de que as câmaras cardíacas dos maratonistas aumentam 40% em tamanho; juntamente com esse aumento das câmaras, a massa cardíaca também aumenta 40% ou mais. Dessa forma, durante o treinamento não apenas os músculos esqueléticos hipertrofiam-se, mas também o coração. Entretanto, o aumento do tamanho do coração e o aumento da capacidade de bombeamento ocorrem quase que totalmente no treinamento de resistência, e não no treinamento de potência.

Embora o coração do maratonista seja considerado maior do que o de uma pessoa normal, o débito cardíaco em repouso é quase exatamente o mesmo. Porém, esse débito cardíaco normal é atingido por um grande volume sistólico com frequência cardíaca baixa. A Tabela 85-2 compara o volume sistólico e a frequência cardíaca em pessoas destreinadas e em maratonistas.

Sendo assim, a eficácia do bombeamento de sangue em cada batimento cardíaco é de 40% a 50% maior em atletas altamente treinados do que em pessoas destreinadas, mas existe uma diminuição correspondente na frequência cardíaca em repouso.

Tabela 85-2 Comparação da Função Cardíaca entre Maratonistas e Não Atletas

	Volume Sistólico (mL)	Frequência Cardíaca (batimentos/min)
Repouso	75	75
Não atleta	105	50
Maratonista		
Máximo	110	195
Não atleta	162	185
Maratonista		

O Papel do Volume Sistólico e da Frequência Cardíaca no Aumento do Débito Cardíaco. A Figura 85-10 mostra as mudanças aproximadas no volume sistólico e na frequência cardíaca, conforme o débito cardíaco aumenta a partir dos níveis de repouso de cerca de 5,5 L/min para 30 L/min no maratonista. O *volume sistólico*

aumenta de 105 para 162 mililitros, um aumento de cerca de 50%, enquanto a frequência cardíaca aumenta de 50 a 185 batimentos/min, um aumento de 270%. Por esse motivo, o aumento da frequência cardíaca conta muito mais para uma maior proporção de aumento do débito cardíaco do que o aumento do volume sistólico durante exercício extenuante sustentado. O volume sistólico geralmente assume seu máximo quando o débito cardíaco atingiu apenas metade do seu máximo. Qualquer aumento posterior no débito cardíaco tem de ocorrer por causa do aumento da frequência cardíaca.

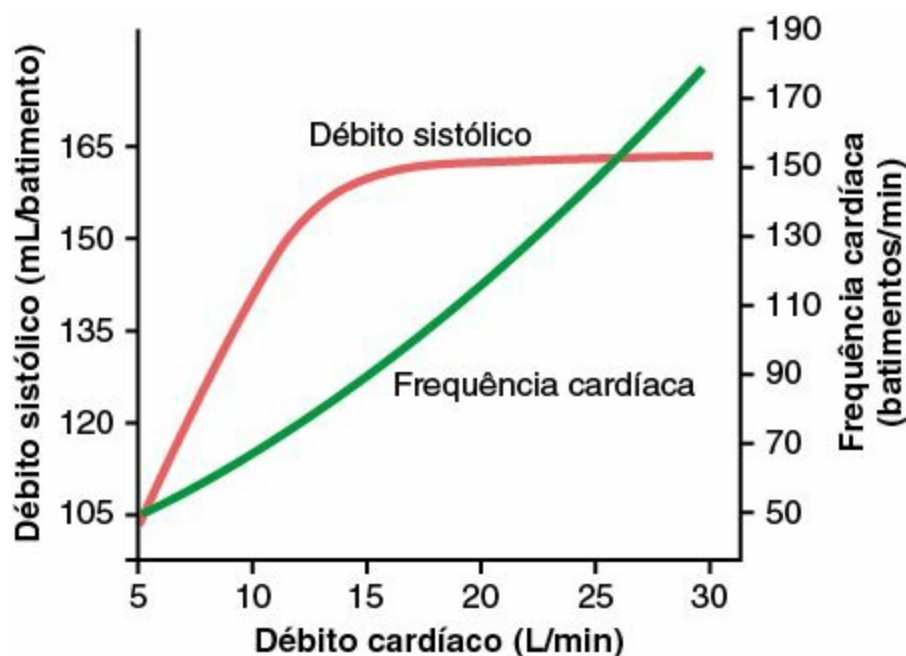



Figura 85-10. Volume sistólico aproximado e frequência cardíaca em diferentes níveis de débito cardíaco em um maratonista.

Relação Entre Desempenho Cardiovascular e $\dot{V}$o2 Máx. Durante o exercício máximo, tanto a frequência cardíaca quanto o volume sistólico aumentam cerca de 95% acima de seus níveis máximos. Como o débito cardíaco é igual ao volume sistólico *multiplicado* pela frequência cardíaca, pode-se perceber que o débito cardíaco é aproximadamente 90% daquele máximo que qualquer pessoa poderia atingir, o que contrasta com o valor máximo de 65% da ventilação pulmonar. Sendo assim, pode-se verificar prontamente que o sistema cardiovascular é normalmente mais limitante da $\dot{V}o_2$ máx. do que o sistema respiratório, porque a utilização de oxigênio pelo corpo não pode nunca ser maior do que a taxa de oxigênio transportada pelo sistema cardiovascular para os tecidos.

Por essa razão, frequentemente afirma-se que o nível de desempenho que pode ser atingido pelo maratonista depende principalmente da capacidade de desempenho de seu coração, porque esse é o fator mais limitante na liberação de oxigênio em quantidades adequadas para os músculos que estão trabalhando. Por isso, o débito cardíaco, que pode ser atingido pelo maratonista de 40% a mais que a média de homens destreinados, é provavelmente o mais importante benefício fisiológico do programa de treinamento desse atleta.

Efeito das Cardiopatias e do Envelhecimento no Desempenho Atlético. Por causa da limitação crítica que o sistema cardiovascular impõe ao desempenho máximo em esportes de resistência, pode-se entender de imediato que qualquer tipo de cardiopatia que diminua o débito cardíaco máximo causará uma redução correspondente com relação à capacidade de potência muscular máxima do corpo. Por essa razão, uma pessoa com insuficiência cardíaca congestiva frequentemente tem dificuldade até de produzir a força necessária para se levantar da cama, quanto mais para fazer uma caminhada.

O débito cardíaco máximo de pessoas idosas também diminui consideravelmente — 50% entre 18 e 80 anos de idade. Além disso, existe maior diminuição ainda na capacidade respiratória máxima. Por essas razões, assim

como há diminuição da massa muscular, a força máxima do músculo também é bastante reduzida na velhice.

Calor Corporal no Exercício

Quase toda a energia liberada pelo metabolismo corporal dos nutrientes pode ser convertida em calor. Isso se aplica até mesmo para a energia que causa a contração muscular pelas seguintes razões: em primeiro lugar, a eficiência máxima para conversão da energia dos nutrientes em trabalho muscular, mesmo sob as melhores condições, é de apenas 20% a 25%; o que sobra da energia dos nutrientes é convertido em calor durante o curso das reações químicas intracelulares. Em segundo lugar, quase toda a energia que realmente vai alimentar o trabalho muscular ainda assim se transforma em calor, porque quase toda essa energia é utilizada para (1) superar a resistência viscosa ao movimento dos músculos e articulações; (2) superar a fricção do sangue fluindo pelos vasos sanguíneos; e (3) outros efeitos similares — os quais convertem a energia muscular contrátil em calor.

Agora, reconhecendo-se que o consumo de oxigênio pelo corpo pode aumentar até 20 vezes no atleta bem treinado e que a quantidade de calor liberada no corpo é quase exatamente proporcional ao consumo de oxigênio (como foi discutido no Capítulo 73), pode-se rapidamente notar que grandes quantidades de calor são injetadas nos tecidos corporais internos quando se está realizando um trabalho de resistência. Além disso, quando uma grande quantidade de calor entra pelo corpo em um dia quente e úmido, de modo que o mecanismo do suor não possa eliminar todo o calor, uma condição intolerável e até mesmo letal, chamada *intermação,* pode se desenvolver facilmente em atletas.

Intermação. Durante atividades de resistência, mesmo sob condições ambientais normais, a temperatura corporal frequentemente aumenta de seus níveis iniciais de 37°C a 40°C. Sob condições ambientais quentes e úmidas e com excesso de roupas, a temperatura corporal pode facilmente subir para 41°C a 42°C. Nesse nível, a própria temperatura elevada torna-se destrutiva para as células, principalmente para as células cerebrais. Quando esse fenômeno ocorre, vários sintomas começam a aparecer, incluindo fraqueza excessiva, exaustão, dor de cabeça, tonturas, náusea, suor profuso, confusão, marcha instável, colapso e perda da consciência.

Todo esse complexo é chamado *intermação* e, se não for tratado a tempo, pode levar à morte. Na verdade, mesmo que a pessoa tenha parado de se exercitar, a temperatura não diminui facilmente por conta própria, em parte porque, nessas temperaturas altas, o próprio mecanismo regulador de temperatura frequentemente falha (Capítulo 74). Uma segunda razão é que, na intermação, a temperatura corporal elevada aproximadamente dobra as taxas de todas as reações químicas, liberando, assim, ainda mais calor.

O tratamento da intermação é reduzir a temperatura corporal o mais rápido possível. A maneira mais prática de fazer isso é remover toda a roupa, borrifar água em todas as superfícies corporais e ligar um ventilador. Experimentos mostraram que esse tratamento pode reduzir a temperatura tão rápido, ou quase tão rápido, quanto qualquer outro procedimento, embora alguns médicos prefiram a imersão total do corpo em água contendo um pouco de gelo picado, se houver disponibilidade.

Líquidos Corporais e Sal no Exercício

Uma perda de peso corporal de cerca de 2,5 kg a 5 kg foi registrada em atletas dentro de um período de 1 hora, durante uma atividade de resistência sob condições quentes e úmidas. Toda essa perda corporal resulta essencialmente da perda de suor. O suor que é liberado em quantidades suficientes para causar perda de peso de apenas 3% pode significativamente diminuir o desempenho de uma pessoa; 5% a 10% de rápida redução de peso pode frequentemente ser grave, levando a cãibras musculares, náuseas e outros efeitos. Por isso, é essencial repor esses líquidos assim que eles são perdidos.

Reposição de Cloreto de Sódio e Potássio. O suor contém uma grande quantidade de cloreto de sódio, por isso tem sido afirmado que todos os atletas devem trazer tabletes de sal (cloreto de sódio) para tomar em dias quentes e úmidos de exercício. Entretanto, o uso excessivo de tabletes de sal pode fazer tanto mal quanto bem. Além disso, se um atleta se torna aclimatado ao calor por uma exposição excessiva gradual a ele pelo período de

1 a 2 semanas, em vez de realizar atividades máximas no primeiro dia, as glândulas sudoríparas também tornam-se aclimatadas, assim a quantidade de sal perdida no suor torna-se apenas uma fração daquela que seria perdida antes da aclimatização. Essa aclimatização da glândula sudorípara resulta principalmente do aumento da secreção de aldosterona pelo córtex adrenal. A aldosterona, por sua vez, tem um efeito direto nas glândulas sudoríparas, aumentando a reabsorção do cloreto de sódio do suor antes que ele passe dos túbulos das glândulas sudoríparas para a pele. Uma vez que o atleta está aclimatado, apenas raramente deve-se considerar a utilização de suplementos de sal em atividades atléticas.

Por vezes, depois de um exercício sustentado pode ocorrer *hiponatremia (baixa concentração de sódio plasmático)* associada ao exercício. De fato, a hiponatremia grave pode ser uma causa importante de mortalidade em atletas de resistência. Tal como observado no Capítulo 25, a hiponatremia grave pode provocar edema nos tecidos, especialmente no cérebro, um problema potencialmente mortal. Em pessoas que sofrem hiponatremia potencialmente fatal, após exercício intenso, a principal causa não é apenas uma perda de sódio devido ao suor; pelo contrário, a hiponatremia deve-se frequentemente à ingestão de líquidos hipotônicos (água ou bebidas desportivas que apresentam concentração de sódio inferior a 18 mmol/L) em condições de excesso de suor, urina e perdas insensíveis de líquido (especialmente, respiratório). Esse excesso de consumo de líquidos pode ser impulsionado pela sede, mas também pode dever-se a um comportamento condicionado que se baseia nas recomendações de beber líquidos durante o exercício para evitar a desidratação. Em maratonas, triatlos e outros esportes de resistência, existem ainda abastecimentos abundantes de água.

Experiências com unidades militares expostas a exercícios pesados no deserto demonstraram ainda outro problema eletrolítico — a perda de potássio. A perda de potássio resulta parcialmente do aumento da secreção de aldosterona durante a aclimatização ao calor, o que aumenta a perda de potássio na urina, assim como no suor. Como consequência desses achados, alguns líquidos suplementares para atletas contêm quantidades apropriadamente proporcionais de potássio juntamente com sódio, geralmente na forma de suco de frutas.

Drogas e Atletas

Sem insistir muito nessa questão, vamos listar alguns dos efeitos das drogas nos atletas.

Primeiramente, acredita-se que a *cafeína* aumenta o desempenho atlético. Em experiência com um maratonista, seu tempo total foi melhorado em cerca de 7% pelo uso legal de cafeína, em quantidades similares àquelas achadas em uma a três xícaras de café. Outros experimentos não puderam confirmar nenhuma vantagem, deixando esse assunto em dúvida.

Segundo, o uso de *hormônios sexuais masculinos (androgênios)* ou outro esteroide anabolizante para aumentar a força muscular, sem dúvida, pode aumentar o desempenho atlético sob determinadas condições, especialmente em mulheres e até mesmo em homens. Porém, esteroides anabolizantes também aumentam bastante o risco de doenças cardiovasculares porque eles frequentemente causam hipertensão, diminuição das lipoproteínas de alta densidade e aumento das de baixa densidade, que favorecem ataques cardíacos e acidentes vasculares cerebrais.

Em homens, qualquer tipo de preparação de hormônio sexual masculino também leva a uma diminuição da função dos testículos, incluindo tanto a diminuição da formação do esperma quanto a diminuição da secreção natural de testosterona com efeitos residuais que algumas vezes duram por muitos meses, podendo durar por tempo indeterminado. Em uma mulher, efeitos mais importantes podem ocorrer, como cabelo na face, engrossamento da voz, ruborização da pele e cessamento da menstruação, porque, normalmente, ela não está adaptada ao hormônio sexual masculino.

Outras drogas, como *anfetaminas* e *cocaína*, têm sido acusadas de aumentar o desempenho atlético. Também é verdade que o uso excessivo dessas drogas pode levar a uma deterioração do desempenho. Além disso, os experimentos falharam em provar o valor dessas drogas, exceto como estimulante físico. Sabe-se de alguns atletas que morreram durante eventos esportivos por causa da interação entre essas drogas e a norepinefrina e epinefrina liberadas pelo sistema nervoso simpático durante o exercício. Uma das possíveis causas da morte sob

essas condições é a hiperexcitação do coração, levando à fibrilação ventricular, que é letal em poucos segundos.

A Forma Física Prolonga a Vida

Diversos estudos demonstraram até agora que as pessoas que mantêm seus corpos em forma, utilizando meios legais de se exercitar e controlar o peso, têm o benefício adicional de prolongar a vida. Especialmente entre as idades de 50 e 70 anos, os estudos demonstraram que a mortalidade era três vezes menor nas pessoas que estavam mais em forma.

Mas por que um corpo em forma prolonga a vida? As razões a seguir são algumas das mais importantes.

Deixar o corpo em forma e controlar o peso reduz bastante as doenças coronarianas. Isso resulta de (1) manutenção de uma pressão sanguínea moderadamente baixa; e (2) redução do colesterol total e das lipoproteínas de baixa densidade, assim como o aumento das lipoproteínas de alta densidade. Como mostrado anteriormente, essas mudanças todas juntas trabalham para reduzir o número de ataques cardíacos, acidentes vasculares cerebrais e doenças renais.

A pessoa que está em forma tem mais reservas corporais para serem utilizadas quando ficar doente. Por exemplo, um homem de 80 anos de idade fora de forma pode ter um sistema respiratório que limita a liberação de oxigênio para os tecidos em, no máximo, 1 L/min; isso significa *uma reserva respiratória de não mais que três a quatro vezes esse valor*. Entretanto, uma pessoa idosa em forma pode ter até duas vezes mais reserva. Essa reserva adicional é especialmente importante para a preservação da vida, quando pessoas mais velhas desenvolvem alguma condição comoa pneumonia, que pode rapidamente requisitar toda a reserva respiratória disponível. Além disso, a capacidade de aumentar o débito cardíaco, quando se precisa ("a reserva cardíaca"), é frequentemente 50% maior nos idosos que estão em forma.

Exercícios e bom condicionamento físico total também reduzem o risco de muitos distúrbios metabólicos crônicos associados à obesidade, tais como resistência à insulina e diabetes tipo 2. Exercícios moderados, mesmo na ausência de perda de peso significativa, têm mostrado melhora na sensibilidade à insulina e redução ou, em alguns casos, eliminação da necessidade de tratamento com insulina em pacientes com diabetes tipo 2.

Um condicionamento físico aperfeiçoado também reduz o risco de vários tipos de câncer, incluindo o de mama, próstata e câncer de cólon. Muitos dos efeitos benéficos dos exercícios podem estar relacionados com a redução da obesidade. No entanto, estudos em animais utilizados em experimentação e em humanos também têm mostrado que exercício regular reduz o risco de muitos distúrbios crônicos através de mecanismos que não são completamente entendidos, mas são, pelo menos até certo ponto, independentes da perda de peso ou diminuição da adiposidade.

Bibliografia

Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.

Booth FW, Laye MJ, Roberts MD: Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. J Appl Physiol 111:1497, 2011.

Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.

González-Alonso J: Human thermoregulation and the cardiovascular system. Exp Physiol 97:340, 2012.

Joyner MJ, Green DJ: Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587:5551, 2009.

Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.

Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al: Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol 63:1345, 2014.

Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production.

Physiol Rev 88:1243, 2008.

Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC: Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. Physiology (Bethesda) 29:27, 2014.

Rosner MH: Exercise-associated hyponatremia. Semin Nephrol 29:271, 2009.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. Physiology (Bethesda) 23:160, 2008.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. FEBS J 280:4294, 2013.

Seals DR, Edward F: Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. J Appl Physiol 117:425, 2014.

Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. Physiol Rev 92:157, 2012.

Valores Normais para Medições Comuns de Laboratório

Substância	Média (Valor "Normal")	Intervalo	Comentário/Unidade de Medida
Eletrólitos			
Sódio (Na^+)	142 mmol/L	135-145 mmol/L	mmol/L = Milimoles por litro
Potássio (K^+)	4,2 mmol/L	3,5-5,3 mmol/L	
Cloreto (Cl^-)	106 mmol/L	98-108 mmol/L	
Hiato aniônico	12 mEq/L	7-16 mEq/L	mEq/L = miliequivalentes por litro Hiato aniônico = $Na^+ - Cl^- - HCO_3^-$
Bicarbonato (HCO_3^-)	24 mmol/L	22-29 mmol/L	
Íon hidrogênio (H^+)	40 nmol/L	30-50 nmol/L	nmmol/L = nanomoles por litro
pH, arterial	7,4	7,25-7,45	
pH, venoso	7,37	7,32-7,42	
Íon cálcio (Ca^{++})	5,0 mg/dL	4,65-5,28 mg/dL	mg/dL = miligramas/decilitro O valor médio normal também pode ser expresso, aproximadamente, como 1,2 mmol/L ou 2,4 mEq/L
Cálcio, total	10,0 mg/dL	8,5-10,5 mg/dL	
Íon magnésio (Mg^{++})	0,8 mEq/L	0,6-1,1 mEq/L	
Magnésio, total	1,8 mEq/L	1,3-2,4 mEq/L	
Fosfato, total	3,5 mg/dL	2,5-4,5 mg/dL	No plasma, o $HPO_4^=$ é ~1,05 mmol/L e o $H_2PO_4^-$ é 0,26 mmol/L
Química Sanguínea Não eletrolítica			
Albumina	4,5 g/dL	3,5-5,5 g/dL	g/dL = gramas por decilitro
Fosfatase alcalina		M: 38-126 U/L F: 70-230 U/L	U/L = unidades por litro

Bilirrubina, total		0,2-1,0 mg/dL	
Bilirrubina, conjugada		0-0,2 mg/dL	
Nitrogênio ureico do sangue (BUN)	14 mg/dL	10-26 mg/dL	
Creatinina	1,0 mg/dL	0,6-1,3 mg/dL	Varia de acordo com a massa muscular, idade e sexo
Glicose	90 mg/dL	70-115 mg/dL	
Osmolaridade	282 mOsm/L	275-300 mOsm/L	mOsm/L = miliosmoles por litro Osmolalidade é expressa como mOsm/kg de água
Proteína, total	7,0 g/dL	6,0-8,0 g/dL	
Ácido úrico		M: 3,0-7,4 mg/dL F: 2,1-6,3 mg/dL	
Gases Sanguíneos			
Sat O_2, arterial	98%	95%-99%	Porcentagem de moléculas de hemoglobina saturada com oxigênio
PO_2, arterial	90 mmHg	80-100 mmHg	PO_2 = pressão parcial de oxigênio em milímetros de mercúrio
PO_2, venoso	40 mmHg	25-40 mmHg	
PCO_2, arterial	40 mmHg	35-45 mmHg	PCO_2 = pressão parcial de dióxido de carbono em milímetros de mercúrio
PCO_2, venoso	45 mmHg	41-51 mmHg	
Hematologia			
Hematócrito (Hct)	M: 42% F: 38%	M: 39%-49% F: 35%-45%	
Hemoglobina (Hb)	M: 15 g/dL F: 14 g/dL	M: 13,5-17,5 g/dL F: 12-16 g/dL	
Glóbulos vermelhos (GVs)	M: 5,5 × 10^8/mL F: 4,7 × 10^8/mL	4,3-5,7 × 10^8/mL 4,3-5,7 × 10^8/mL	Número de células por microlitro de sangue
Volume corpuscular médio (GVs) (VCM)	90 fl	80-100 fl	fl = fentolitros
Tempo de protrombina (TP)		10-14 segundos	Tempo necessário para o plasma coagular durante um teste especial
Plaquetas		150-450 × 10^3/mL	
Glóbulos brancos, total Neutrófilos Linfócitos		4,5-11,0 × 10^3/mL 57%-67%	

Monócitos	23%-33%
Eosinófilos	3%-7%
Basófilos	1%-3%
	0%-1%
Lipídios	
Colesterol total	<200 mg/dL
Lipoproteínas de baixa densidade (LDL)	<130 mg/dL
Lipoproteínas de alta densidade (HDL)	M: >29 mg/dL F: >35 mg/dL
Triglicerídeos	M: 40-160 mg/dL F: 35-135 mg/dL

Esta tabela não é uma lista exaustiva dos valores laboratoriais comuns. A maioria destes valores são valores de referência aproximados utilizados por University of Mississippi Medical Center Clinical Laboratories; os intervalos normais podem variar entre os diferentes laboratórios clínicos. Médias de valores “normais” e unidades de medição podem também ser ligeiramente diferentes das citadas no *Guyton e Hall Textbook of Medical Physiology*, 13ª edição. Por exemplo, eletrólitos são, muitas vezes, relatados em miliequivalentes por litro (mEq/L), uma medida da carga elétrica de um eletrólito, ou em milimoles por litro.

F, sexo feminino; M, sexo masculino.

Índice Remissivo

B

D

E

G

H

I

J

K

L

M

N

O

P

Q

R

S

T

U

V